



Emanuel Antunes de Oliveira

# EXERCÍCIO FÍSICO, MARCADORES BIOLÓGICOS E DE QUALIDADE DE VIDA EM PESSOAS COM ESQUIZOFRENIA

Tese de Doutoramento para obtenção do grau de Doutor em Ciências do Desporto, Ramo de Atividade Física e Saúde, orientada pelo Professor Doutor José Pedro Leitão Ferreira e co-orientada pela Professora Doutora Ana Maria Miranda Botelho Teixeira e apresentada à Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra

Coimbra, 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**Capa**

O rio

José Luís Marques Ferreira, 2013



• C •

FCDEF FACULDADE DE CIÊNCIAS DO  
DESPORTO E EDUCAÇÃO FÍSICA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Emanuel Antunes de Oliveira

## **Exercício físico, marcadores biológicos e de qualidade de vida em pessoas com esquizofrenia**

Tese de Doutoramento apresentada à Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra com vista à obtenção do grau de Doutor em Ciências do Desporto, Ramo de Atividade Física e Saúde.

Orientação do Professor Doutor José Pedro Leitão Ferreira

Co-orientação da Professora Doutora Ana Maria Miranda Botelho Teixeira.

Coimbra

2016

Oliveira, E. (2016). **Exercício físico, marcadores biológicos e de qualidade de vida em pessoas com esquizofrenia.** *Dissertação de Doutoramento em Ciências do Desporto - Ramo de Atividade Física e Saúde.* Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física. Universidade Coimbra.



O presente trabalho foi realizado:

- Na Casa de Saúde Rainha Santa Isabel do Instituto das Irmãs Hospitaleiras do Sagrado Coração de Jesus, Condeixa-a-Nova, Província de Portugal
- No Centro de Investigação do Desporto e da Atividade Física (CIDAF-UC), nas Subunidades de Psicologia do Desporto e do Exercício e de Biocinética, do Laboratório integrado da Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra



Ninguém escapa ao sonho de voar, de ultrapassar os limites do espaço onde nasce, de ver novos lugares novas gentes. Mas saber ver em cada coisa, em cada pessoa aquele algo que o define como especial, um objeto singular, um amigo é fundamental.

**Antoine de Saint-Exupéry**

Seja qual for o seu sonho, comece. Ousadia tem genialidade, poder e magia.

**Johann Goethe**





## **Prefácio**

Embora pela sua finalidade académica uma dissertação constitua o culminar de uma etapa individual e apesar das horas de solidão, devo salientar o contributo e a competência científica de uma equipa multidisciplinar que colaborou para o desenvolvimento deste trabalho. Por essa razão muitas foram as pessoas que, das mais variadas formas inspiraram, colaboraram, apoiaram, ensinaram e contribuíram direta e indiretamente para a concretização de todos os objetivos propostos neste trabalho, aos quais gostaria de prestar aqui os mais sinceros agradecimentos.

Ao Professor Doutor José Pedro Leitão Ferreira, Professor Associado da Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra devo a orientação desta dissertação, apoio e dedicação. Agradeço pelas críticas, pelo empenho e recomendações na revisão do manuscrito, pela partilha de conhecimento e em especial pela liberdade de ação que foi importante para que este trabalho contribuísse para o meu desenvolvimento pessoal.

À Professora Doutora Ana Maria Miranda Botelho Teixeira Professora Associada com Agregação da Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra agradeço a dedicação e disponibilidade. Agradeço pelas críticas e conselhos na revisão do manuscrito e, em especial, pelo apoio incondicional, pela partilha de conhecimento e experiência científica e, amizade.

Ao mestre Matheus Uba Chupel, pela sua disponibilidade, incentivo e conhecimento que partilhou na área dos biomarcadores e pela sua colaboração inestimável na investigação experimental e pelo apoio permanente ao longo dos últimos anos nas várias vertentes deste projeto.

Ao mestre Guilherme Furtado a minha gratidão por todo o empenho e dedicação, na partilha do conhecimento na área dos estudos antropométricos e ao longo dos últimos meses nas várias vertentes deste projeto.

À Professora Doutora Clara Rocha pela sua total disponibilidade para realização da análise estatística. À Dr.<sup>a</sup> Maria de Fátima Rosado pela compreensão e colaboração incansáveis em tudo o que envolveu o Laboratório Integrado da Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra.

Ao Instituto das Irmãs hospitaleiras do Sagrado Coração de Jesus, em particular ao Núcleo de Apoio à Investigação em Saúde mental pela disponibilidade e colaboração na aprovação deste projeto.

À Casa de Saúde Rainha Santa Isabel (CSRSI) em especial às Irmãs Hospitaleiras pelo exemplo de vida, disponibilidade e dedicação às pessoas com Doença Mental.

Ao Diretor Clínico da CSRSI, Dr. Duarte Falcão pela disponibilidade e confiança, depositadas em mim aquando da autorização para desenvolvimento deste projeto.

Ao António Manuel Caravela por toda a compreensão e colaboração, indispensáveis para a concretização deste trabalho.

A todos os enfermeiros da unidade São João de Deus (2015), que de alguma forma contribuíram para a concretização deste trabalho em particular à Nélia Sousa pela ajuda incondicional e à Joana Santos na organização de todo o serviço durante 16 semanas para ser possível a execução do programa de exercício.

À enfermeira Anabela Teixeira pela disponibilidade como dinamizadora do Núcleo de Apoio à Investigação em Saúde Mental, do Instituto das Irmãs Hospitaleiras do Sagrado Coração de Jesus, na Casa de Saúde Rainha Santa Isabel.

Ao enfermeiro Delfim Sousa por toda a disponibilidade e colaboração nos momentos de colheitas das amostras, indispensáveis para concretização deste trabalho, assim, não existe gratulação capaz de descrever o quanto eu te estou agradecido.

Às monitoras, das Residências internas moderadas, Carla e Liliana pela persistência e acompanhamento incansável nas caminhadas ao longo das 16 semanas do programa

A todas estagiárias alunas da Licenciatura de Terapia Ocupacional da Escola Superior de Saúde de Leiria e da Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto que ao longo do ano de 2015 passaram pelo serviço de terapia ocupacional da Casa de Saúde Rainha Santa Isabel, pelos exemplos de alegria e descontração no trabalho e pela colaboração, que de alguma forma contribuíram para a concretização deste trabalho.

Às minhas colegas de serviço, Terapeutas Ocupacionais, durante este percurso Helena Silva e Kátia Pereira um muito obrigado por toda a compreensão, apoio, disponibilidade e liberdade para a execução deste projeto.

Aos meus AMIGOS da Murtosa, de Águeda, do Porto, de Coimbra, de Leiria que vivenciaram o meu crescimento como pessoa e que de alguma forma contribuíram para o

meu percurso de vida pessoal e profissional. Apesar dos momentos de que foram privados, o companheirismo e o encorajamento foram constantes possuindo um papel indispensável para a concretização deste projeto.

Aos meus sogros pela compreensão e pelo apoio logístico que me permitiu ter mais tempo disponível para dedicar a este projeto.

À Margarida Abrantes a principal prejudicada com esta minha dissertação. A ela, devo um profundo agradecimento pela contribuição inestimável, pelo apoio, disponibilidade e empenho incondicionais no acompanhamento desta longa caminhada. Sempre que necessário soube aconselhar, criticar e enaltecer como sempre e em tudo na vida. Pelas alegrias, momentos felizes, desânimos, angústias e essencialmente pela compreensão. Obrigado por complementares o meu mundo!

À Maria Manuel Abrantes Oliveira pelo sorriso que apesar de inconsciente, me transmite força e alento.

Aos meus pais, à Dora pela forma como me incutiu a alegria de Viver e Partilhar, com a confiança necessária para realizar os meus sonhos, ao João (com saudade), por sempre Querer e Acreditar na minha educação.

Ao meu irmão Bruno, por estar sempre a torcer por mim e apoiar-me sempre que solicitado ou necessário.





## Índice geral

PREFÁCIO.....	VII
LISTA DE TABELAS.....	XVII
LISTA DE FIGURAS.....	XXII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XXIII
RESUMO.....	25
ABSTRACT.....	27
PARTE I .....	29
INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	29
1. INTRODUÇÃO.....	31
1.1. Preâmbulo.....	31
1.2. Apresentação do problema.....	33
1.3. Pertinência do estudo.....	34
1.4. Enunciado do problema.....	34
1.5. Definição dos objetivos e hipóteses do estudo.....	35
1.6. Estrutura do estudo.....	41
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	43
2.1.1. Esquizofrenia.....	43
2.1.2. Perspectiva histórica.....	43
2.1.3. Esquizofrenia, doença.....	46
2.1.4. Esquizofrenia em Portugal.....	47

2.1.5.	Epidemiologia da esquizofrenia .....	49
2.1.6.	Etiologia e teorias explicativas da etiologia da esquizofrenia .....	52
2.1.7.	Sintomatologia, critérios de diagnóstico e curso da doença .....	59
2.1.8.	Comorbilidades, morbidades e mortalidade .....	63
2.1.9.	Terapêutica .....	68
2.2.	Biomarcadores .....	73
2.2.1.	Cortisol .....	74
2.2.2.	Alfa amílase .....	76
2.3.	Neurobiomarcadores .....	78
2.3.1.	Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) .....	81
2.3.2.	S100 $\beta$ .....	85
2.4.	Atividade Física e Exercício Físico .....	89
2.4.1.	Exercício e Cortisol .....	96
2.4.2.	Exercício e Alfa amílase .....	98
2.4.3.	Exercício e o BDNF .....	99
2.4.4.	Exercício e S100 $\beta$ .....	101
2.4.5.	Exercício Físico na Esquizofrenia .....	104
2.5.	Qualidade de Vida .....	106
2.5.1.	Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde .....	108
2.5.2.	Qualidade de Vida Esquizofrenia .....	109
2.5.3.	Qualidade de Vida e o Exercício Físico na Esquizofrenia .....	110
	PARTE II .....	113
	ESTUDO EMPÍRICO .....	113

3. METODOLOGIA.....	115
3.1. Caracterização da amostra.....	115
3.2. Definição das variáveis em estudo e instrumentos de medida .....	115
3.2.1. Variáveis em estudo .....	116
3.2.2. Testes antropométricos .....	117
3.2.3. Teste de aptidão física.....	118
3.2.3.1. Características dos cardiofrequêncímetros e protocolo de utilização .....	119
3.2.4. Marcadores biológicos salivares.....	119
3.2.5. Marcadores biológicos sanguíneos.....	120
3.2.6. Testes psicológicos .....	121
3.3. Constituição dos grupos em estudo .....	126
3.3.1. Critérios de inclusão e exclusão da amostra.....	127
3.4. Procedimentos e considerações éticas .....	129
3.5. Programa exercício físico.....	129
3.6. Análise e tratamentos dos dados estatísticos .....	131
PARTE III.....	133
APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	133
4. RESULTADOS.....	135
4.1. Introdução .....	135
4.2. Valores relativos à amostra .....	135
4.3. Caracterização antropométrica.....	136

4.4.	Variáveis fisiológicas da pressão arterial e frequência cardíaca .....	142
4.5.	Variáveis da aptidão física .....	144
4.6.	Variáveis biológicas.....	147
4.7.	Variáveis psicológicas .....	152
4.7.1.	Qualidade de vida e bem-estar relacionado com a saúde em pessoas com esquizofrenia .....	152
4.7.2.	Autopercepção do domínio físico em pessoas com esquizofrenia .....	163
4.8.	Valores relativos ao programa de exercício físico - caminhada .....	179
5.	DISCUSSÃO.....	183
	CONCLUSÃO .....	217
6.	CONCLUSÃO .....	219
6.1.	Considerações finais.....	220
6.1.1.	Limitações do presente estudo.....	220
6.1.2.	Recomendações para posteriores estudos .....	221
	PARTE V .....	223
	BIBLIOGRAFIA .....	223
	Bibliografia .....	225
	PARTE VI.....	265
	ANEXOS.....	265
	ANEXO 1 .....	267
	Esquizofrenia - DSM-5.....	267
	ANEXO 3 .....	289



Parecer sobre Estudo Clínico do Núcleo de Apoio à Investigação para a Saúde Mental do IIHSCJ.....	289
ANEXO 4.....	293
Parecer sobre Estudo Clínico do Diretor Clínico da CSRSI.....	293
ANEXO 5.....	297
Declaração de Compromisso referente a execução e divulgação do estudo.....	297
ANEXO 6.....	301
Medical Outcomes Study – 36 Short Form Survey Questionário de Estado de Saúde (SF-36) .....	301
ANEXO 7.....	309
Perfil de Auto-Perceção Física - Versão Clínica Reduzida (PSPP-VCR) .....	309
ANEXO 8.....	315
Escala de Autoestima de Rosenberg (RSES).....	315
ANEXO 9.....	319
Questionário de avaliação do bem-estar subjetivo (SWLS).....	319
ANEXO 10 .....	323
e-Poster - The effect of a 16 – week walking program on biomarkers, physical fitness, health related quality of life and self-perceptions of adults with schizophrenia .....	323
e-Poster, Poster Walk Instructions .....	329
ANEXO 11 .....	335
Theme: Evaluation & Intervention in Health - School of Health Sciences - Effectiveness of Health Intervention Programs.....	335



## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Comparação do Alpha de Cronbach do SF-36 entre a versão de validação e a versão do estudo.....	119
Tabela 2 – Valores do Alpha de Cronbach do PSPP-VCR entre a versão de validação e a versão do estudo.....	121
Tabela 3 - Dimensão da amostra por grupos de estudo .....	125
Tabela 4 – Frequência cardíaca preditiva para o programa de caminhada.....	128
Tabela 5 – Idade – Dados dos grupos Controlo e Exercício.....	132
Tabela 6 – Idade – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências.....	133
Tabela 7 – Variáveis Antropométricas (estatura, massa corporal, IMC, percentagem de gordura, circunferência do quadril, da cintura, circunferência abdominal). Dados dos grupos de Controlo, Exercício, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35).....	134
Tabela 8 – Estatura – Dados dos grupos Controlo e Exercício.....	134
Tabela 9 – Estatura – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências.....	134
Tabela 10 – Massa Corporal – Dados dos grupos Controlo e Exercício.....	135
Tabela 11 – Massa Corporal – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências.....	135
Tabela 12 – Índice Massa Corporal – Dados dos grupos Controlo e Exercício.....	136
Tabela 13 – IMC – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências.....	137
Tabela 14 – Frequência Cardíaca – Dados dos grupos Controlo e Exercício.....	139
Tabela 15 – Frequência Cardíaca – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências.....	139
Tabela 16 – Pressão arterial diastólica – Dados dos grupos de Controlo, Exercício	140

Internamento e Exercício Residências.....	
Tabela 17 – Teste 6 minutos Caminhada (m) – Dados dos grupos Controlo e Exercício.....	141
Tabela 18 – Teste 6 minutos Caminhada (m) – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências.....	141
Tabela 19 – Correlações entre o teste 6MC, o IMC, percentagem de GC, Circunferências do Abdominal e do Quadril, Pressão Arterial sistólica e diastólica, e a Frequência Cardíaca no momento inicial do estudo.....	143
Tabela 20 – Correlações entre o teste 6MC, o IMC, percentagem de GC, Circunferências do Abdominal e do Quadril, Pressão Arterial sistólica e diastólica, e a Frequência Cardíaca no momento após a implementação do programa de caminhada.....	143
Tabela 21 - Cortisol – Dados dos grupos Controlo e Exercício.....	144
Tabela 22 - Cortisol – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências.....	144
Tabela 23 – Alfa amílase – Dados dos grupos Controlo e Exercício.....	145
Tabela 24 – Alfa amílase – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências.....	145
Tabela 25 – Alfa amílase – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências.....	146
Tabela 26 - BDNF – Dados dos grupos Controlo e Exercício.....	146
Tabela 27 - BDNF – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento, Exercício Residências.....	147
Tabela 28 – Correlações dos biomarcadores, Cortisol, Alfa amílase e BDNF, no momento inicial.....	147
Tabela 29 – Correlações dos biomarcadores, Cortisol, Alfa amílase e BDNF, no momento final após programa de caminhada.....	148

Tabela 30 – Correlações do momento inicial do estudo entre o teste 6MC, o Cortisol, Alfa amílase e BDNF.....	148
Tabela 31 – Correlações do momento final do estudo entre o teste 6MC, o Cortisol, Alfa amílase e BDNF.....	148
Tabela 32 - Questionário de Estado de Saúde SF-36 – Dados dos grupos Controlo e Exercício.....	149
Tabela 33 - Questionário SF-36 – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências.....	152
Tabela 34 - Questionário SF-36 – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências.....	153
Tabela 35 - Correlação de Pearson das dimensões do Questionário de Estado de Saúde SF-36.....	157
Tabela 36 - Correlação de Pearson das dimensões do Questionário de Estado de Saúde SF-36, após programa de caminhada.....	159
Tabela 37 - Perfil de Auto-Perceção Física – Dados dos grupos Controlo e Exercício.....	160
Tabela 38 - Perfil de Auto-Perceção Física – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências.....	163
Tabela 39 - Perfil de Auto-Perceção Física – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências.....	164
Tabela 40 – Correlações de Pearson dos domínios do teste Perfil de Auto-Perceção Física, momento inicial.....	167
Tabela 41 – Correlações de Pearson dos domínios do teste Perfil de Auto-Perceção Física, após programa de caminhada.....	168

Tabela 42 – Correlações de Pearson entre os domínios do Perfil de Auto-Perceção Física e as dimensões do Questionário de Estado de Saúde SF-36, momento inicial.....	169
Tabela 43 - Escala de Autoestima de Rosenberg – metodologia dois grupos (Controlo e Exercício).....	170
Tabela 44 - Escala de Autoestima de Rosenberg – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências.....	171
Tabela 45 - Escala de Autoestima de Rosenberg – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências.....	171
Tabela 46 - Questionário de Avaliação da Satisfação com a Vida – metodologia dois grupos (Controlo e Exercício Físico).....	172
Tabela 47 - Questionário de Avaliação da Satisfação com a Vida – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências.....	172
Tabela 48 – Correlações entre o teste 6MC e as dimensões do Questionário de Estado de Saúde SF-36, momento inicial.....	173
Tabela 49 – Correlações entre o teste 6MC os domínios do Perfil de Auto-Perceção Física, o teste RSES e SWSL, momento inicial.....	174
Tabela 50 – Correlações entre o teste 6MC e as dimensões do Questionário de Estado de Saúde SF-36, após programa de caminhada .....	174
Tabela 51 – Correlações entre o teste 6MC os domínios do Perfil de Auto-Perceção Física, o teste RSES e SWSL, após programa de caminhada .....	175
Tabela 52 – Correlações dos biomarcadores, Cortisol, Alfa amílase e BDNF e os testes Psicológicos SF-36, PSPP, RSES e SWLS, no momento inicial.....	175

Tabela 53 – Correlações dos biomarcadores, Cortisol, Alfa amílase e BDNF e os testes Psicológicos SF-36, PSPP, RSES e SWLS, após programa de caminhada.....	176
Tabela 54 – Correlações entre os testes Psicológicos SF-36, PSPP, RSES e SWLS, após programa de caminhada.....	176
Tabela 55 - Valores médios obtidos pelos cardiofrequêncímetros durante as 3 fases do programa de caminhada.....	177
Tabela 56 - Valores médios totais obtidos pelos cardiofrequêncímetros durante o programa de exercício.....	177
Tabela 57 – Assiduidade - Dados dos grupos de Controlo, Exercício, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35).....	178

## Lista de Figuras

Figura 1 – Percentagem de Gordura Corporal das participantes (A) dos grupos Controlo e Exercício e (B) dos grupos Controlo, Exercício internamento e Exercício residências.....	137
Figura 2 – Circunferência do quadril das participantes dos grupos Controlo e Exercício.....	138
Figura 3 – Distância percorrida pelas participantes no teste de 6 minutos de caminhada dos grupos que realizaram exercício internamento hospitalar e exercício residências internas.....	142



## Lista de Abreviaturas

<b>5-HT</b>	Recetores da serotonina
<b>6MC</b>	6 minutos caminhada
<b>AAs</b>	Alfa amílase salivar
<b>ACSM</b>	Colégio americano de medicina no desporto
<b>ACTH</b>	Hormona adrenocorticotrófico
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>AKT1</b>	Protein kinase 1
<b>Bcl-2</b>	B-cell lymphoma 2
<b>BDNF</b>	Factor Neurotrófico Derivado do Cérebro
<b>CID-10</b>	Classificação Internacional de Doenças
<b>CIDAF-UC</b>	Centro de Investigação do Desporto e da Atividade Física
<b>CNP</b>	2-cloro-4-nitrofenol
<b>CNP-G3</b>	2-cloro-4-nitrofenilmaltotriosídeo
<b>CRH</b>	Hormona libertadora de corticotropina
<b>CSRSI</b>	Casa de Saúde Rainha Santa Isabel
<b>D2</b>	Recetor da dopamina D2
<b>DISC1</b>	Disrupted-in-schizophrenia 1
<b>DNM1</b>	Dynamin 1
<b>DSM – I, II, III, IV-TR e 5</b>	Manual Diagnóstico e Estatístico das Perturbações Mentais
<b>DTNBP1</b>	Dysbindin 1
<b>ErbB4</b>	Receptore proteína tirosina-quinase
<b>Exerc Inter</b>	Exercício internamento
<b>Exerc Resi</b>	Exercício residências
<b>Fcmáx.</b>	Frequência cardíaca máxima
<b>G</b>	Glicose
<b>G3</b>	Maltotriose
<b>GABA</b>	Ácido gama-aminobutírico
<b>GSN</b>	Gelsolina
<b>HPA</b>	Eixo hipotálamico-pituitário-adrenal
<b>IGF-1</b>	Factor de crescimento semelhante a insulina
<b>IL - 6</b>	Interleucina 6

<b>IL-12</b>	Interleucina 12
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>MET</b>	Equivalente metabólico
<b>mGluR2</b>	Glutamato
<b>MRS</b>	Ressonância magnética nuclear
<b>NAcc</b>	Núcleo accumbens
<b>NE</b>	Norepinefrina
<b>NK</b>	Células exterminadoras naturais
<b>NMDAr</b>	Recetor N-metil-d-aspartato glutamato
<b>NRG1</b>	Neuroglin1
<b>NSF</b>	Fusão sensível à N- etilmalamida
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PET</b>	Tomografia por emissão de positrões
<b>PI3</b>	Triiodeto de fósforo
<b>PNA</b>	Peptídeo natriuretico atrial
<b>PSPP-SCV</b>	Perfil de Auto-Percepção Física - versão clínica reduzida
<b>RSES</b>	Escala de Autoestima de Rosenberg
<b>SEPT3</b>	Septina 3
<b>SF-36</b>	Questionário de Estado de Saúde SF-36
<b>SPECT</b>	Tomografia computadorizada por emissão de fotão único
<b>SWLS</b>	Questionário de Avaliação do Bem-estar Subjetivo
<b>T-CD8</b>	Células T - citotóxicas
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Induced epithelial-to-mesenchymal transition
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrose tumoral alfa
<b>TrkB</b>	Recetores tirosina quinase B
<b>TrKs</b>	Recetores tirosina quinases
<b>V-akt</b>	Timoma murino oncogene viral homólogo 1
<b>Val66Met</b>	Valina por metionina no códon 66
<b>VO2</b>	Consumo de oxigênio

## Resumo

A esquizofrenia é uma doença mental crônica grave, possuindo um efeito profundo sobre a saúde e o bem-estar das pessoas. O seu efeito está relacionado com a natureza marcante dos sintomas psicóticos parcialmente relacionados com défices cognitivos, de estrutura e função do cérebro. O stresse é outro fator existente que pode não só exacerbar os sintomas psicóticos como também provocar uma recaída, e pode ter um papel potencial na etiologia da esquizofrenia. Um crescente corpo de evidências sugere que o exercício físico pode afetar positivamente a qualidade de vida, o funcionamento cognitivo e os sintomas negativos em pessoas com esquizofrenia. Deste modo, o exercício físico tem como potencial melhorar a qualidade de vida das pessoas com esquizofrenia melhorando a saúde física e aliviando a sintomatologia psiquiátrica e o isolamento social.

No entanto, apesar dos benefícios do exercício para saúde mental e física a maioria das pessoas com esquizofrenia permanecem sedentários. A falta de motivação, os efeitos sedativos da medicação e a falta de acesso a programas de exercício constituem as maiores barreiras que as pessoas com esquizofrenia têm que ultrapassa e para alcançar os níveis de exercício recomendados para atingir os benefícios para a saúde (Beebe et al., 2013).

Objetivos: Este estudo teve como principais objetivos avaliar do efeito do exercício físico nos níveis salivares de alfa amílase e cortisol e nos níveis séricos de S100 $\beta$  e BDNF para além do seu efeito ao nível da qualidade de vida relacionada com a saúde e bem-estar, das pessoas com esquizofrenia. Para além disso constituiu objetivo deste trabalho a avaliação do efeito do exercício físico em função do tipo de intervenção em saúde mental, nos níveis salivares da alfa amílase e do cortisol e séricos da S100 $\beta$  e do BDNF, e na qualidade de vida relacionada com a saúde e bem-estar, das pessoas com esquizofrenia.

Material e métodos: Para a realização do estudo foi utilizada uma amostra constituída por 42 pessoas do sexo feminino em regime de internamento de longa duração na Casa de Saúde Rainha Santa Isabel (CSRSI), com idades compreendidas entre

os 25 e os 65 anos, e diagnóstico de Esquizofrenia de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Perturbações Mentais-IV-TR.

A aptidão física foi avaliada com o recurso ao teste 6 minutos caminhada (6MC). Os parâmetros biológicos como a alfa amilase e o cortisol salivares, assim como os níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a S100 $\beta$ , foram determinados por recurso à técnica ELISA. As variáveis psicológicas foram avaliadas com recurso ao Questionário de Estado de Saúde SF-36 (SF-36) para a qualidade de vida relacionada com a saúde, ao Perfil de Auto-Percepção Física - versão clínica reduzida (PSPP-SCV) para a autovalorização física, à Escala de Autoestima de Rosenberg (RSES) para a autoestima e ao Questionário de Avaliação do Bem-estar Subjetivo (SWLS) para avaliar o bem-estar subjetivo.

Resultados: Com este estudo foi possível verificar que o exercício de caminhada tem um impacto positivo na aptidão física e nas componentes físicas dos testes psicológicos das pessoas com esquizofrenia, foram não verificadas alterações na massa corporal e nas variáveis biológicas avaliadas.

Conclusão: O exercício através do programa de exercício caminhada aumenta a qualidade de vida, a autopercepção da funcionalidade e da saúde física, do bem-estar subjetivo e da aptidão física das pessoas com esquizofrenia. A inclusão do exercício caminhada na rotina, das pessoas com esquizofrenia poderá permitir alcançar benefícios ainda maiores na saúde.

**Palavras-chave:** esquizofrenia, exercício físico, alfa amilase, cortisol, S100B, BDNF, qualidade de vida, bem-estar.

## **Abstract**

Schizophrenia is a severe chronic mental illness having a profound effect on the health and well-being. Its effect is related to the nature of the striking part psychotic symptoms which are related with brain cognitive deficits on structure and function. The existing stress is another factor that can not only exacerbate psychotic symptoms, but also cause a relapse and may have a potential role in the etiology of schizophrenia. A growing body of evidence suggests that exercise can positively affect the quality of life, cognitive function and negative symptoms in people with schizophrenia. Thus, exercise has the potential to improve the quality of life of people with schizophrenia improving physical health and alleviating psychiatric symptoms and social isolation.

However, despite the benefits of exercise for mental and physical health most people with schizophrenia remain sedentary. Lack of motivation, the sedative effects of medication and lack of access to exercise programs are the major barriers that people with schizophrenia have to overcome to achieve exercise levels recommended to obtain health benefits (Beebe et al., 2013).

**Objectives:** This study had as main objective to evaluate the effect of exercise on salivary levels of alpha amylase and cortisol and serum levels of S100B and BDNF in addition to its effect on the quality of life related to health and wellness, of people with schizophrenia. Furthermore, constituted objective of this study assessing the effect of physical exercise depending on the type of intervention in mental health, in salivary levels of the alpha amylase and cortisol and serum levels of S100B and BDNF, and quality of life related to health and well-being of people with schizophrenia.

**Methods:** We studied 42 females in long-term institutions in Casa de Saúde Rainha Santa Isabel (CSRSI), aged 25 to 65, with the diagnosis of schizophrenia according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-TR.

Physical fitness was assessed with the use of the 6-minute walk test (6MC). When biological parameters such as alpha amylase and salivary cortisol, as well as serum levels of BDNF and S100 $\beta$  were determined by ELISA technique. The psychological variables were assessed using the Medical Outcome Study – 36 Short Form (SF-36) for the quality of life related to health, Physical Self-Perception Profile - reduced clinical version (PSP-SCV) for

self-worth physics, Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES) for self-esteem and Satisfaction With Life Scale (SWLS) to assess subjective well-being.

Results: In this study we observed that the walking exercise has a positive impact on physical fitness and physical components of the psychological tests of people with schizophrenia, however, there was no impact on the body mass as well as on the biological variables.

Conclusion: The exercise by walking exercise program enhances the quality of life, self-perception of functioning and physical health, subjective well-being and physical fitness of people with schizophrenia. The inclusion of walking exercise in the routine people with schizophrenia can work to achieve even greater health benefits.

Keywords: schizophrenia, exercise, alpha amylase, cortisol, S100B, BDNF quality of life, well-being

**Parte I**

**Introdução e Revisão da Literatura**





# 1. Introdução

## 1.1. Preâmbulo

A esquizofrenia é uma doença heterogênea com um amplo conjunto de sintomas, de início precoce e com o curso variável ao longo da vida, podendo mesmo levar à deficiência (De Hert, Schreurs, Vancampfort, & Van Winkel, 2009; Janicak, Marder, Tandon, & Goldman, 2014; Kuo et al., 2013). Os episódios psicóticos são os períodos mais catastróficos com a exacerbação dos sintomas psicóticos (alucinações, delírios), que muitas vezes requerem intervenções emergentes para proteger a pessoa com esquizofrenia, os familiares e/ou cuidadores informais (Naber & Lambert, 2012; Testart et al., 2013; Vancampfort, Probst, Scheewe, et al., 2012). Esta patologia apresenta outros défices e sintomas mais persistentes nomeadamente nas áreas da cognição, das relações interpessoais e do humor (Rothermundt, Ponath, Glaser, Hetzel, & Arolt, 2004; Vancampfort et al., 2015; Vogel, Gaag, Knegtering, & Castelein, 2014), verificando-se uma predisposição aumentada para o suicídio (Power et al., 2003; Togay, Noyan, Tasdelen, & Ucok, 2015). O resultado global mais prejudicial para as pessoas com esquizofrenia, inerente aos sintomas, é muitas vezes a diminuição da capacidade funcional com alterações no envolvimento adequado a nível social e ocupacional, promovendo a diminuição da qualidade de vida (Garber et al., 2011; Vancampfort et al., 2015; Vancampfort, Probst, Sweers, et al., 2011).

Com os novos avanços nas metodologias e técnicas de investigação a capacidade de expansão para detetar influências genéticas e ambientais tem sido uma realidade permitindo que o conceito de esquizofrenia continue a evoluir (Arnold, Talbot, & Hahn, 2004; Mueser & Dilip, 2008; Naber & Lambert, 2012). A pesquisa de biomarcadores, até agora, tem constituído um processo frustrante e lento mas importante para o desenvolvimento de tratamentos mais específicos e para melhor prever os resultados clínicos (Koh & Lee, 2014; Marchi et al., 2004; Oertel-Knöchel, Bittner, Knöchel, Prvulovic, & Hampel, 2011; Weickert, Weickert, Pillai, & Buckley, 2013). De acordo com estes novos

avanços da ciência surgem novos tratamentos para esquizofrenia mas infelizmente a um ritmo muito aquém do ideal (Janicak et al., 2014).

No que refere à intervenção terapêutica, os avanços na farmacoterapia e nas intervenções terapêuticas não farmacológicas (psicossociais, exercício, treino de competências sociais) continuam a melhorar o controlo da esquizofrenia e consequentemente a qualidade de vida das pessoas que sofrem da doença (Faulkner & Biddle, 1999; Faulkner & Sparkes, 1999; Gorczynski & Faulkner, 2010; Gorczynski, Patel, & Ganguli, 2013). A avaliação da qualidade da vida é considerada cada vez mais importante, no que diz respeito, à progressão da doença, ao tratamento e à gestão de cuidados para as pessoas com esquizofrenia (Catherine et al., 2015; Lambert, Karow, Leucht, Schimmelmann, & Naber, 2010). Em particular, a qualidade de vida tem sido relatada como um preditor independente para remissão sintomática a longo prazo, a recuperação funcional e incapacidade (Boyer et al., 2013; Catherine et al., 2015).

Apesar da reconhecida necessidade de considerar as questões da qualidade de vida na prática clínica e na investigação, a avaliação da qualidade de vida ainda não foi implementada rotineiramente, na prática clínica, da maioria das intervenções em saúde mental (Catherine et al., 2015; Halyard, Frost, Dueck, & Sloan, 2006). A abordagem interdisciplinar, que associa a farmacoterapia e outras intervenções não farmacológicas como o exercício, aumenta significativamente a recuperação e o período de remissão das pessoas com esquizofrenia (Faulkner & Biddle, 1999; Faulkner & Sparkes, 1999; Gorczynski & Faulkner, 2010; Gorczynski et al., 2013; Janicak et al., 2014).

A atividade física e o exercício promovem benefícios substanciais na saúde física e mental das pessoas com esquizofrenia (Gorczynski & Faulkner, 2010; Scheewe et al., 2013; Vancampfort, Probst, Helvik Skjaerven, et al., 2012). Na saúde mental, existem evidências consistentes de que o exercício promove a melhoria do humor (James et al., 2006). As melhorias incluem o aumento do vigor e do autoconceito, a diminuição da fadiga, do stresse e da ansiedade e dos sintomas do humor negativo e depressão (James et al., 2006).

## 1.2. Apresentação do problema

As diretrizes atuais para a atividade física, recomendam que, para obter benefícios substanciais para a saúde, as pessoas com esquizofrenia devem realizar pelo menos 150 minutos de atividade física aeróbica de intensidade moderada por semana, ou 75 minutos de intensidade moderada a vigorosa (Vancampfort et al., 2012).

No entanto, estima-se que 75% das pessoas com esquizofrenia não se envolvem em atividades físicas ou exercício suficientes, para experimentarem estes benefícios de saúde (Guy Faulkner, Cohn, & Remington, 2006) . Uma das razões para este envolvimento mínimo em atividades físicas ou exercício físico, deve-se ao facto de muitas pessoas com esquizofrenia não terem motivação suficiente para executar qualquer atividade (Vancampfort et al., 2012). A falta de motivação, nas pessoas com esquizofrenia, pode ser explicada pela presença dos sintomas negativos e depressivos, a pessoa pode estar desinteressada no envolvimento em atividades físicas ou de exercício ou pode não valorizar suficientemente os benefícios para a saúde para tornar a atividade física ou o exercício uma prioridade no seu estilo de vida (Green, Helleman, Horan, Lee, & Wynn, 2012; Vancampfort, De Hert, Vansteenkiste, et al., 2013). A competência para o desporto também é uma questão implícita nestas pessoas, pelo facto de não se sentirem suficientemente competentes para iniciar a atividade física ou o exercício e podem sentir-se ou não fisicamente aptas ou qualificadas para empreender a atividade física ou o exercício, ou ainda porque sofrem de comorbilidades somáticas, que se tornam uma barreira real ou percebida para desenvolver a atividade física ou o exercício (Vancampfort et al., 2011). Seja devido a um reduzido interesse ou a um baixo nível de percepção da competência desportiva, um estudo indica que muitas pessoas com esquizofrenia ou são insuficientemente motivadas, não tendo, de todo, nenhuma intenção de serem mais ativos fisicamente, ou estão pouco motivadas, sendo impulsionadas principalmente por fatores de pressão externos (recompensas, sanções e expectativas) (Gorczynski & Faulkner, 2010). As pessoas com esquizofrenia que vivem em instituições com base asilar também estão condicionadas a exercer a atividade física ou o exercício, não podem fazer exercício quando lhes apetece, pois têm rotinas diárias bem definidas em que o exercício é

realizado de acordo com o dia e a hora marcada e muitas vezes o equipamento adequado não está sempre disponível. Outro fator é a pouca adesão à participação nas iniciativas de atividade física organizadas para e na comunidade, como as caminhadas do dia do idoso ou do dia do coração.

### **1.3. Pertinência do estudo**

Para resolver esses défices motivacionais, recentemente vários autores salientaram a necessidade de realizar investigação com base na ética sobre os processos motivacionais ligados ao início e continuação de comportamentos saudáveis em pessoas com esquizofrenia (Beebe et al., 2012; Methapatara & Srisurapanont, 2011; Vancampfort, De Hert, Vansteenkiste, et al., 2013).

Na verdade, o exercício físico é capaz de promover alterações substanciais na saúde física e mental das pessoas com esquizofrenia (Vancampfort, De Hert, et al., 2012; Vancampfort et al., 2013). Tendo em consideração a particularidade do programa de exercício físico e a sua relação com a saúde, esta pode ser estudada recorrendo a testes e técnicas de avaliação, como os biomarcadores salivares da alfa amilase e do cortisol, neuromarcadores como a S100 $\beta$  e o BDNF e os testes da Qualidade de vida relacionada com a saúde, autoperceção física, autoestima e bem-estar.

Assim, o desenvolvimento de um programa de exercício físico eficaz, que promova um estilo de vida saudável e benefícios na saúde das pessoas com esquizofrenia, como uma terapêutica coadjuvante ao tratamento farmacológico, é dos principais objetivos deste trabalho.

### **1.4. Enunciado do problema**

Tendo em conta a baixa eficácia da maioria das opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da esquizofrenia torna-se imperativo investigar novas abordagens

farmacológicas e não farmacológicas. É um desafio clínico criar recomendações e estratégias que se concentrem em programas de exercício físico que promovam melhores estilos de vida e melhor qualidade de vida das pessoas com esquizofrenia (Hardy, Deane, & Gray, 2012; Vancampfort, De Hert, Vansteenkiste, et al., 2013).

### **1.5. Definição dos objetivos e hipóteses do estudo**

Deste modo, este estudo tem como objetivo geral avaliar o efeito de um programa de Caminhada em pessoas com esquizofrenia. Mais especificamente:

- I. Verificar a influência de um programa estruturado de exercício físico nas variáveis antropométricas em estudo (massa corporal; circunferências da cintura, abdominal e do quadril; índice de massa corporal (IMC); percentagem de gordura corporal) em pessoas com esquizofrenia que participaram num programa de caminhada com as que não participaram e em função do tipo de intervenção em saúde mental
- II. Verificar a influência de um programa estruturado de exercício físico nas variáveis fisiológicas da pressão arterial e frequência cardíaca em pessoas com esquizofrenia que participaram num programa de caminhada com as que não participaram e em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- III. Verificar a influência de um programa estruturado de exercício físico nos níveis de aptidão física em pessoas com esquizofrenia que participaram num programa de caminhada com as que não participaram e em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- IV. Analisar os benefícios de um programa estruturado de exercício físico nas concentrações de biomarcadores salivares de stresse (cortisol e alfa amílase) em pessoas com esquizofrenia que participaram num programa de caminhada com as que não participaram e em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- V. Analisar os benefícios de um programa estruturado de exercício físico nas concentrações do neubiomarcador sérico de neuroplasticidade cerebral (BDNF) e

de lesões na barreira hematoencefálica (S100 $\beta$ ) em pessoas com esquizofrenia que participaram num programa de caminhada com as que não participaram e em função do tipo de intervenção em saúde mental.

- VI. Verificar a influência de um programa estruturado de exercício físico nos níveis de qualidade de vida relacionada com a saúde em pessoas com esquizofrenia que participaram num programa de caminhada com as que não participaram e em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- VII. Verificar a influência de um programa estruturado de exercício físico nos níveis de autopercepção do domínio físico em pessoas com esquizofrenia que participaram num programa de caminhada com as que não participaram e em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- VIII. Verificar a influência de um programa estruturado de exercício físico nos níveis de autoestima em pessoas com esquizofrenia que participaram num programa de caminhada com as que não participaram e em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- IX. Verificar a influência de um programa estruturado de exercício físico nos níveis de satisfação com a vida em pessoas com esquizofrenia que participaram num programa de caminhada com as que não participaram e em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- X. Verificar a influência de um programa estruturado de exercício físico na relação entre a aptidão física e as variáveis antropométricas, biológicas e psicológicas nas pessoas com esquizofrenia.
- XI. Analisar os benefícios de um programa estruturado de exercício físico na relação entre as variáveis biológicas do cortisol, da alfa amilase, do BDNF e da S100 $\beta$  nas pessoas com esquizofrenia.
- XII. Verificar a influência de um programa estruturado de exercício físico na relação entre as variáveis psicológicas da qualidade de vida, auto percepção física, autoestima e satisfação com a vida) nas pessoas com esquizofrenia.

Tendo por base os objetivos previamente explicitados, como hipóteses do estudo assumimos que o exercício físico promova diferenças estatisticamente significativas entre

as pessoas com esquizofrenia que participam no programa de exercício físico e as que não realizaram o programa de exercício e, que ocorram diferenças estatisticamente significativas entre as pessoas com esquizofrenia de acordo com o tipo de intervenção em saúde mental, nomeadamente:

- 1- H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da massa corporal não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 1 H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da massa corporal diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
  
- 2- H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor do IMC não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 2 H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor do IMC diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
  
- 3- H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor das circunferências da cintura, abdominal e do quadril não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 3 H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor das circunferências da cintura, abdominal e do quadril diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

- 4 H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da porcentagem de gordura corporal não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 4 H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da porcentagem de gordura corporal diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
  
- 5 H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da pressão arterial (sistólica e diastólica) e na frequência cardíaca não diminuem com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 5 H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da pressão arterial (sistólica e diastólica) e na frequência cardíaca diminuem com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
  
- 6 H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da aptidão física não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 6 H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da aptidão física diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
  
- 7 H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da concentração do cortisol não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 7 H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da concentração do cortisol diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.



- 8 H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da concentração da alfa amilase não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 8 H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da concentração da alfa amilase diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 9 H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da concentração de BDNF não aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 9 H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da concentração de BDNF aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 10 H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da concentração de S100 $\beta$  não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 10 H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da concentração de S100 $\beta$  diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 11 H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da qualidade de vida relacionada com a saúde não aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 11 H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da qualidade de vida relacionada com a saúde aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

- 12 H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da autopercepção física não aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 12 H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da autopercepção física aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 13 H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da autoestima não aumentam com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 13 H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da autoestima aumentam com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 14 H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da satisfação com a vida não aumentam com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 14 H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da satisfação com a vida aumentam com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.
- 15 H<sub>0</sub>:** Não existem correlações positivas entre a aptidão física (6MC) e as variáveis antropométricas, biológicas e psicológicas nas pessoas com esquizofrenia.
- 15 H<sub>1</sub>:** Existem correlações positivas entre a aptidão física (6MC) e as variáveis antropométricas, biológicas e psicológicas nas pessoas com esquizofrenia.

- 16 H<sub>0</sub>:** Não existem correlações positivas entre as variáveis biológicas do cortisol, da alfa amílase e da S100 $\beta$  e, negativas entre o Cortisol e o BDNF nas pessoas com esquizofrenia.
- 16 H<sub>1</sub>:** Existem correlações positivas entre as variáveis biológicas do cortisol, da alfa amílase e da S100 $\beta$  e, negativas entre o Cortisol e o BDNF nas pessoas com esquizofrenia.
- 17 H<sub>0</sub>:** Não existem correlações entre as variáveis psicológicas da qualidade de vida, da autopercepção física, da autoestima e da satisfação com a vida nas pessoas com esquizofrenia.
- 17 H<sub>1</sub>:** Existem correlações entre as variáveis psicológicas da qualidade de vida, da autopercepção física, da autoestima e da satisfação com a vida nas pessoas com esquizofrenia.

## **1.6. Estrutura do estudo**

A dissertação está dividida em cinco partes, a Introdução e Revisão da literatura, o Estudo Empírico, a Apresentação e Discussão dos Resultados, a Conclusão, a Bibliografia e os Anexos.

A primeira parte, inclui a Introdução que explica as motivações que conduziram à concretização deste trabalho, a pertinência do estudo e os objetivos do mesmo, tendo em conta o conhecimento existente acerca do efeito do exercício físico na saúde das pessoas com esquizofrenia, a realização deste trabalho poderá constituir uma mais-valia no aprofundamento do tema. Seguidamente apresentamos uma revisão sumária de alguns conceitos que estão na base da esquizofrenia. Assim, na Revisão da Literatura serão abordados, de forma sucinta, conteúdos como a esquizofrenia (perspectiva histórica e algumas características epidemiológicas, etiológicas, sintomas e comorbilidades, morbilidades e mortalidade, e terapêutica), os biomarcadores (Alfa amílase e o Cortisol, e

a S100 $\beta$  e o BDNF) o exercício físico (exercício físico e os biomarcadores na esquizofrenia) e posteriormente a qualidade de vida (qualidade de vida na Esquizofrenia).

Na segunda parte desta dissertação, o Estudo Empírico, está descrito o trabalho experimental. O trabalho experimental inclui o estudo antropométrico (descritivo do perfil das pessoas com experiência em esquizofrenia), a avaliação dos biomarcadores salivares (alfa amilase e cortisol) e sanguíneos (S100 $\beta$  e BDNF), e a avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde e o bem-estar (SF-36, PSPP-SCV, RSES e SWLS). Encontram-se ainda descritos os fundamentos metodológicos, os métodos e os materiais utilizados para atingir os objetivos propostos.

A terceira parte deste estudo contempla a Apresentação e Discussão dos Resultados. A apresentação dos resultados inclui todos os resultados alcançados com a realização do programa e exercício físico de acordo com a metodologia de divisão da amostra (efeito global do exercício ou efeito do exercício em função da intervenção em saúde mental). Na discussão são analisadas as possíveis explicações dos resultados alcançados no estudo.

A Conclusão vem contemplada na quarta parte da dissertação, onde serão referidas as conclusões do estudo do programa de caminhada e sugeridas recomendações de perspectivas futuras de trabalho de investigação nesta área.

Por último, a quinta parte a bibliografia consultada para a realização deste trabalho e os anexos, documentos que fornecem informação adicional com importância na compreensão do trabalho desenvolvido.

## **2. Revisão da Literatura**

### **2.1.1. Esquizofrenia**

O termo esquizofrenia surge no início do século XX pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler, no entanto existem na literatura por altura do início das descrições médicas, relatos de representações de estados psicóticos semelhantes na pré-história. Deste modo, nenhuma sociedade ou cultura do mundo foi considerada isenta de esquizofrenia, mas também não há evidências de que esta enigmática doença represente um grave problema de saúde pública (Barbato, 1998).

A esquizofrenia é uma perturbação psiquiátrica devastadora com uma prevalência média de 4,0 por cada 1000 pessoas e um risco mórbido de 7,2 por cada 1.000 pessoas (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008). A esquizofrenia tem início geralmente na adolescência ou no princípio da idade adulta, sendo raro o início após a quinta década de vida ou na infância, tem um curso de doença com o início mais precoce e é frequentemente mais grave no sexo masculino (Gejman, Sanders, & Duan, 2010).

### **2.1.2. Perspectiva Histórica**

O termo "esquizofrenia" é enumerado, pela primeira vez, há pouco mais de 100 anos, o que poderia pressupor a existência de ser uma "doença nova" como consequência do desenvolvimento do complexo mundo altamente industrializado ou resultante de novos estilos de vida. Embora o nome para esta doença seja relativamente novo, o conceito de psicose é muito antigo (Weinberger, 2011).

Na história da medicina bem como da filosofia a "loucura" é inerente a uma determinada perturbação ou incoerência de pensamento e de atos. A natureza e os motivos desta perturbação foram definidos de maneira diferente, segundo o conhecimento e as crenças das diferentes civilizações do mundo (Oliveira, 2011).

Fundamentada em retratos de estados psicóticos semelhantes na história, na literatura e nas primeiras descrições médicas, é sabido que a esquizofrenia - como psicose – é uma realidade pelo menos desde o terceiro milénio antes de Cristo. No Egito, o tratamento das perturbações mentais incluía meios físicos, psíquicos e espirituais. São também várias as referências na bíblia à doença mental, uma das primeiras descrições de uma condição psicótica surge no Primeiro Livro de Samuel (10.10) do Antigo Testamento no século IX antes de Cristo.

Já na Era clássica existem muitas descrições comparáveis com a esquizofrenia paranóide como condição psicótica na Grécia e Roma Antigas. Além das representações históricas e literárias, que documentam as diferentes perturbações psicóticas semelhantes à esquizofrenia, estas também foram reconhecidas e descritas pelos primeiros médicos, nomeadamente por Hipócrates, Galeno, ou Sorano de Éfeso na Grécia e em Roma. As perturbações descritas por estes antepassados não se incluem perfeitamente na classificação dos sistemas modernos mas apresentam similaridades surpreendentes (Weinberger, 2011). Assim, e apesar da evolução significativa dos últimos 50 anos e da extensa pesquisa realizada ainda não existe metodologia precisa para o diagnóstico, evidências concretas acerca da etiologia ou conhecimento da fisiopatologia subjacente à esquizofrenia (Meyer, 2009).

A primeira descrição abrangente da esquizofrenia data do início do século XVIII mas é só mais tarde que Bénédict Augustine Morel (1809-1873) em "Études Cliniques" (1851-1852) descreve, pela primeira vez, que a evolução da doença pode atingir o empobrecimento intelectual após a puberdade denominando-se de "demência" que, posteriormente, em 1860 Morel no "Traité des maladies mentales" passa a denominar como "demência precoce". O conceito moderno de esquizofrenia foi formalizado, pela primeira vez, pelo psiquiatra alemão Emil Kraepelin (1856-1927), que integrou descrições contemporâneas como a catatonia de Kahlbaum (1863) e a hebefrenia de Hecker (1871) com a sua própria descrição de paranoia, num transtorno único denominado "demência precoce", com início precoce e de mau prognóstico (Mueser, 2008).

Assim, a esquizofrenia foi denominada por demência precoce durante mais de 50 anos, no entanto, só é plenamente reconhecida como esquizofrenia quando o psiquiatra

suíço Eugen Bleuler (1857-1939) em 1911 a designa por este neologismo criado para dar significado à teoria explicativa que ele propunha no seu célebre texto sobre o "grupo das psicoses esquizofrénicas" considerado como o nascimento da esquizofrenia moderna (Georgieff, 1998). O nome "esquizofrenia" foi escolhido por este psiquiatra por significar literalmente "uma mente que está despedaçada." Esta teoria cognitiva da esquizofrenia avançada por Bleuler estava à frente no seu tempo, pelo que era difícil de provar e definir de forma confiável, devido à falta de ferramentas de medição, no entanto levou a uma expansão do conceito de diagnóstico de esquizofrenia que incorporou muitos outros transtornos neuropsiquiátricos (Mueser, 2008). Por outro lado, Kurt Schneider em 1962 descreveu vários dos chamados sintomas esquizofrénicos que considerava como não sendo de modo algum específicos da doença, mas de grande valor pragmático para o diagnóstico (Kaplan, Sadock, & Grebb, 1997).

Em 1966, a Organização Mundial da Saúde patrocinou o Estudo Piloto Internacional de Esquizofrenia (IPSS; 1973), que investigou a doença em vários centros no mundo e encontrou um elevado grau de coerência nas características clínicas da esquizofrenia quando usando critérios diagnósticos rigorosos (Weinberger, 2011). Esta constatação levou à revisão crítica das categorias diagnósticas na década de 1970 nos Estados Unidos, com a consolidação das definições e o desenvolvimento dos critérios de sintomas considerados nucleares, particularmente, durante o desenvolvimento inicial do Manual Diagnóstico e Estatístico das Perturbações Mentais (DSM-I, 1952) (Mueser, 2008). O DSM-III (1980) tornou-se um ponto de viragem para a psiquiatria nos Estados Unidos, reintroduzindo uma abordagem neo-Kraepelinística para o diagnóstico de transtornos mentais, aproximando-se dos conceitos europeus. Revisões posteriores da Classificação Internacional de Doenças (CID-10, 1992), do DSM-IV (1994) e o DSM-IV-TR (2000) aproximaram ainda mais os sistemas de classificação já que ambos identificaram uma série de subtipos de esquizofrenia e utilizam o estado da doença para fins de diagnóstico (Lake, 2012). Recentemente surgiu o DSM-5 (2013) com objetivo de melhorar e satisfazer as necessidades dos clínicos, doentes, famílias e investigadores da área, já que contempla uma descrição mais clara e concisa de cada transtorno mental, organizada por critérios diagnóstico claros e completos. Este manual expõe medidas como os limites diagnósticos,

os fatores de risco, as características associadas, os avanços ao nível da investigação e as várias expressões da perturbação (American Psychiatric Association, 2013).

### **2.1.3. Esquizofrenia, doença**

A esquizofrenia é uma perturbação mental grave que se caracteriza por disfunções cognitivas e emocionais que prejudicam a perceção, a linguagem, a comunicação, o comportamento, a volição e a atenção (Goghari, 2014; Lake, 2012).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico das Perturbações Mentais (DSM-5), a esquizofrenia inclui-se nas perturbações do espectro da esquizofrenia e outras perturbações psicóticas. A esquizofrenia apresenta uma variedade de sintomas, e desta forma é definida por anormalidades num ou mais dos cinco domínios descritos: delírios, alucinações, pensamento (discurso) desorganizado, comportamento motor anormal ou grosseiramente desorganizado (incluindo catatonia) e sintomas negativos (American Psychiatric Association, 2013).

A presença e a gravidade destes sintomas são clinicamente heterogéneos, e tem sido sugerido que esta sintomatologia é diferente entre as pessoas com esquizofrenia e os seus subtipos o que pode resultar de diferenças na etiologia da patologia (Janicak et al., 2014).

No que diz respeito ao diagnóstico, este envolve o reconhecimento de um conjunto de sinais e sintomas, associados a um conjunto de incapacidades com um enorme impacto social e económico da doença sobre a sociedade e as famílias (Barbato, 1998; Janicak, 2014) com a diminuição considerável da qualidade de vida (Janicak, 2014).

A Esquizofrenia tem um início precoce, frequentemente entre os 15 e os 30 anos de idade, possui uma frequência estável e afeta menos de 1% da população em todo o mundo (Notaras, Hill, & Buuse, 2015) no entanto, varia de acordo com os diferentes países e culturas (Mura, 2012).

O conceito de esquizofrenia continua a evoluir com o desenvolvimento da capacidade de detetar as influências genéticas e ambientais, bem como as suas interações,



o avanço na neuroimagem e o reconhecimento de outros fatores biológicos que melhoram a sua compreensão. Embora a pesquisa de biomarcadores associados à doença não tenha evoluído de forma tão rápida, esta é importante para o desenvolvimento de tratamentos mais específicos e para prever melhor os resultados clínicos (Janicak, 2014). Em paralelo as terapias na área da esquizofrenia evoluem simultaneamente com os resultados alcançados nas pesquisas, no entanto e infelizmente, o ritmo ao qual elas são implementadas deixa as pessoas com esquizofrenia ainda sem respostas suficientemente eficazes para o tratamento da doença (Mueser, 2008).

#### **2.1.4. Esquizofrenia em Portugal**

Toda a evidência científica disponível tem demonstrado que a transição de hospitais psiquiátricos para uma rede de serviços com base na comunidade é a estratégia que melhor garante a melhoria da qualidade de cuidados de saúde mental (Fazenda, Fátima, & Oliveira, 2006; Ornelas, Monteiro, Moniz, & Duarte, 2005). A abordagem comunitária promove cada vez mais a manutenção das pessoas com esquizofrenia na respetiva comunidade residencial, com promoção da sua autonomia e integração social, contrariando a permanência em instituições psiquiátricas (Coordenação Nacional para a Saúde Mental, 2007; Fazenda et al., 2006).

De acordo com o Plano Nacional de Saúde Mental 2007-2016 assistimos à melhoria contínua da reestruturação dos serviços de saúde mental em Portugal e a uma mudança de foco dos hospitais psiquiátricos para a comunidade, promovendo a transição da era da desinstitucionalização para a era da reabilitação (Coordenação Nacional para a Saúde Mental, 2007). O advento da Psiquiatria Comunitária fomenta o tratamento das pessoas com esquizofrenia na comunidade, sem as afastar da família e das suas redes de pertença, através da integração e articulação de serviços, da continuidade de cuidados e da importância dada à reabilitação e integração socioprofissional, privilegiando a participação da pessoa no planeamento e avaliação dos serviços, visando desta forma a melhoria da qualidade de vida (Moraes & Arendt, 2013). Contudo, torna-se relevante

perceber se este novo modelo de atenção comunitária tem trazido uma melhoria efetiva na qualidade de vida e bem-estar das pessoas com diagnóstico de esquizofrenia e das suas famílias (Simões do Couto et al., 2011)

Em Portugal estima-se que existam 50 a 100 mil pessoas com esquizofrenia (Direção Geral de Saúde, 2013). A esquizofrenia é mais frequente no sexo masculino (65,1%) e no grupo etário dos 35 a 64 anos (60,3%) (Alves, Silva, Negreiro, & Vicente, 2001). A procura e a necessidade de cuidados de saúde, estão repartidos em internamento (66,9%), consultas (30,5%) e por fim episódios de urgência (2,7%). No censo psiquiátrico de 2001 participaram 66 instituições de saúde, das quais 45 públicas (68,2%), 18 das ordens religiosas (27,3%) e 3 privadas (4,5%), onde se verificou que no conjunto a esquizofrenia foi a patologias mais frequente com 3917 doentes (26,43%) (Direção Geral de Saúde, 2013).

De acordo com o estudo de Simões do Couto et al. (2011), em que são caracterizados os padrões terapêuticos, as características sociodemográficas e clínicas das pessoas com esquizofrenia em Portugal, das 478 pessoas com esquizofrenia estudadas a média de idades verifica-se ser de 43 anos, a maioria solteiros (73,5%), que vivem em ambiente familiar (70%), sendo que uma percentagem de 85% está desempregada. Para além destas constatações verifica-se ainda que 22,5% destas pessoas vivem permanentemente em hospitais psiquiátricos. Clinicamente, o diagnóstico mais frequente encontrado foi a esquizofrenia paranoide (54%), de gravidade moderada (39,7%) e com uma duração superior a 5 anos 87% das pessoas, sendo que estas não apresentam precedentes de esquizofrenia na história familiar (Simões do Couto et al., 2011).

A esquizofrenia está associada a várias comorbilidades no estudo mais de dois terços das pessoas apresentavam défices cognitivos (34,0%), depressão (15,8%), distúrbios de ansiedade (19,7%) e alterações do sono (11,8%), para além de terem sido identificadas em 28,4% das pessoas doenças somáticas, a maioria (26,5%) com fatores de risco para doenças cardiovasculares (hipertensão, diabetes, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia) (Simões do Couto et al., 2011). Ainda no mesmo estudo, foi verificado que 48,1% as pessoas estão medicadas com fármacos antipsicóticos de 1ª geração e 50,8% com antipsicóticos de 2ª geração em que 60% da amostra se verifica ser

tratada em regime de dose única. No que diz respeito ao tratamento não farmacológico aproximadamente 38% dos doentes receberam este tipo de tratamento, sendo a terapêutica ocupacional a mais representada com 18,5% de casos. A psicoterapia individual, a reabilitação e o apoio comunitário representaram 12,0%, 8,4% e 8,2% dos casos, respetivamente (Simões do Couto et al., 2011). Assim, é possível concluir que atualmente os custos diretos e indiretos associados às perturbações psiquiátricas ou mentais como a esquizofrenia, decorrentes das despesas assistenciais e da diminuição da produtividade (desemprego, absentismo, baixas por doença, apoio familiar), têm um impacto económico nos orçamentos públicos de cerca de 20% de todos os custos da saúde (Direção Geral de Saúde, 2013). Em Portugal a mudança na saúde mental iniciou-se no início da década de 80, mas de modo descontinuado e por vezes retrógrado. No entanto, e mais recentemente, com a implementação do Plano Nacional da Saúde Mental 2007-2016 verifica-se um balanço francamente positivo. Deste modo, estão criadas as condições favoráveis para a concretização de novos passos na melhoria contínua dos serviços de saúde mental (Direção Geral de Saúde, 2013).

### **2.1.5. Epidemiologia da esquizofrenia**

Nas últimas décadas a análise epidemiológica da esquizofrenia tem mostrado uma tendência para o aumento do uso de procedimentos estatísticos. Contudo, existem vários problemas associados à determinação das taxas de prevalência e incidência da esquizofrenia. No entanto, estudos mais recentes têm demonstrado um nível de rigor mais elevado uma vez que disponibilizam informações relativas à incidência e prevalência da doença (Janicak, 2014; Mueser, 2008).

A taxa de incidência de esquizofrenia é de particular interesse e depende criticamente da capacidade de identificar o início da doença. Não existe uma definição de início da esquizofrenia mas os precursores da esquizofrenia, incluindo atrasos de desenvolvimento, alterações cognitivas e comportamentos esquisitos podem surgir muito cedo na vida de um indivíduo. Estes precursores de desenvolvimento só são identificáveis

mas não podem servir como pontos de referência para definir o início da esquizofrenia (Lambert, Karow, Leucht, Schimmelmann, & Naber, 2010; Saha, Chant, Welham, & McGrath, 2005).

Durante muitas décadas, acreditava-se que a incidência da esquizofrenia apresentava poucas variações a nível demográfico mas recentes revisões sistemáticas com representatividade mundial que incluem mais de 200 estudos demonstraram o inverso. Ao contrário do que se pensava a distribuição das taxas era muito mais ampla, com alguns estudos a apresentar taxas mais elevadas, distorcendo a distribuição. A incidência média da esquizofrenia relatada foi de 15,2 por 100.000, sendo que 80% das taxas variam entre valores de 7,7 e 43,0 por 100.000 (McGrath & Susser, 2009; J. McGrath et al., 2004, 2008; Saha et al., 2005).

A incidência da esquizofrenia, no sexo masculino, apresenta uma concentração pronunciada, no grupo etário entre os 15 e os 24 anos. O sexo feminino também apresenta uma concentração, no grupo etário entre os de 15 e os 29 anos, embora menor e uma segunda concentração coincidente com a idade da menopausa, na faixa etária entre os 45 e os 49 anos (Häfner, 2015). Considerando toda a vida, não existem globalmente grandes diferenças entre os sexos, em termos de incidência de esquizofrenia (Häfner, 2015), embora existam inúmeros estudos epidemiológicos, com base em limites inferiores de idade (45-55 anos), em pessoas tratadas ou hospitalizadas e em estudos de meta análise, que relatam um risco mais elevado para os homens, referem uma taxa de incidência de 1,4 para 1 em relação às mulheres (McGrath et al., 2008; Saha et al., 2005).

Porque a esquizofrenia é uma doença relativamente rara, mas que tende a ser crónica, os estudos de prevalência são geralmente mais fáceis de executar que os estudos de incidência (Mueser, 2008). Compreender a prevalência da esquizofrenia tem implicações importantes para o fator de risco epidemiológico e o planeamento dos serviços de saúde mental. Na esquizofrenia os estudos não têm demonstrado grandes variações das taxas. Estudos recentes com base em grandes amostras têm produzido estimativas de prevalência confiáveis que são surpreendentemente semelhantes aos relatados no passado, pré-DSM-III (Weinberger, 2011). Vários estudos, revisões sistemáticas e da literatura recentes, referem valores médios de risco prevalência pontual

estimados de 4,6 por 1000 indivíduos no risco de prevalência pontual (Bhugra, 2005; McGrath et al., 2008), valores médios de 4.0 por 1000 indivíduos no risco ao longo da vida (Bhugra, 2005; McGrath & Susser, 2009; McGrath et al., 2008; Naber, 2012) e valores médios de 7,2 por 1000 indivíduos no risco de vida mórbida (Bhugra, 2005; McGrath et al., 2008; Naber, 2012). Uma revisão sistemática realizada por Saha (2005), com cerca de 180 estudos refere que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na prevalência entre o meio rural e o urbano ou entre homens e mulheres. No entanto, serviços com a capacidade de detecção precoce de esquizofrenia têm descrito taxas anuais médias de 16,7 por 10.000 indivíduos homens e 8,1 por 10.000 em mulheres entre 15 e os 19 anos de idade (Saha et al., 2005). De acordo com o DSM-5, a prevalência da esquizofrenia ao longo da vida parece ser de 0,3 a 0,7%, embora haja relatos de variação por raça/etnia entre países e por origem geográfica (American Psychiatric Association, 2013). Os subgrupos da população de imigrantes e filhos de imigrantes também tendem a ter uma prevalência mais elevada (American Psychiatric Association, 2013). Deste modo, a “regra de ouro” de acordo com a literatura, aponta para uma taxa de risco para a esquizofrenia de aproximadamente 1%, ou seja, a esquizofrenia afeta “uma em cada cem pessoas” (McGrath & Susser, 2009; Naber, 2012).

Deste modo podemos afirmar que a esquizofrenia é uma desordem de todas as idades (Häfner, 2015). Tradicionalmente quanto mais precoce for a idade de início, pior será o diagnóstico uma vez que este é um fator de severidade do prognóstico (American Psychiatric Association, 2013). A idade de início da perturbação tem relação direta com o gênero, sendo que os indivíduos do sexo masculino apresentam uma adaptação pré-mórbida pior, rendimento escolar inferior, sintomas negativos e prejuízo cognitivo mais proeminentes, além de, terem, em geral, um pior prognóstico. O prejuízo cognitivo é traço comum e as alterações na cognição estão presentes durante o desenvolvimento, antecedendo o aparecimento de psicose e assumindo a forma de prejuízos cognitivos estáveis ao longo da vida adulta (American Psychiatric Association, 2013). Contudo, é possível que as mulheres tenham um curso da doença mais benigna, especialmente a curto prazo, caracterizado pela predominância dos sintomas psicóticos com preservação do afeto e do funcionamento social e intelectual (American Psychiatric Association, 2013;

Häfner, 2015; Naber & Lambert, 2012) e com menores taxas de abuso de substâncias (drogas) como comorbilidade (Naber & Lambert, 2012).

### **2.1.6. Etiologia e Teorias Explicativas da etiologia da Esquizofrenia**

A evidência sugere que a esquizofrenia provavelmente não estará relacionada com um único defeito biológico mas sim, com uma interação de diferentes mecanismos patológicos, incluindo fatores de risco intrínsecos e extrínsecos (Naber & Lambert, 2012). Deste modo, os fatores de risco e / ou fatores pré-mórbidos podem estar associados ao aumento da vulnerabilidade na esquizofrenia. As relações entre fatores de risco, diagnóstico e curso da esquizofrenia não foram totalmente avaliados, e muitas questões permanecem sem resposta sobre a especificidade do diagnóstico etiológico e a importância destas associações. As disfunções graves do sistema nervoso central associadas à doença ou causadas por diferentes substâncias, a predisposição genética, as complicações intrauterinas e/ou de nascimento, a interação da família e/ou eventos de vida e, os fatores extrínsecos, tais como abuso de substâncias (drogas) ou o stresse de desenvolvimento, constituem fatores de risco que podem ocorrer muito cedo na vida (período perinatal), criando uma interrupção no desenvolvimento cerebral seguido por uma maior vulnerabilidade ao stresse. Parece ser claro que os fatores ambientais tanto aumentam como interagem com os fatores genéticos para produzir o aparecimento da patologia (Naber & Lambert, 2012).

O conhecimento dos mecanismos moleculares da fisiopatologia da esquizofrenia permanece muito incompleto (Gejman et al., 2010). A complexidade biológica da esquizofrenia é muito maior do que se previa e isso tem-se refletido em imensos impasses na investigação, pelo facto da arquitetura da esquizofrenia ser incomensuravelmente mais difícil do que outras doenças com características genéticas. Em primeiro lugar, o cérebro é mais complexo do que qualquer outro órgão, o número de interconexões e permutações neurais em seres humanos é enorme e o conhecimento sobre a base fisiológica das funções superiores do cérebro é ainda muito incompleta (Gejman et al., 2010).

A esquizofrenia é uma doença genética complexa, a compreensão deste tipo de patologias continua em constante desenvolvimento, à medida que novos estudos descobrem novos mecanismos envolvidos na doença. Até à data, a evolução do conhecimento, já permite demonstrar que a esquizofrenia é resultado de uma alteração poligênica, contudo ainda não permite perceber totalmente a sua arquitetura genética (Kraft & Hunter, 2009). As mudanças na sequência de ácido desoxirribonucleico (ADN) são tradicionalmente assumidas como responsáveis pela transmissão da esquizofrenia, no entanto existem dados que demonstram ser concebível a existência de um mecanismo epigenético que contribui para a transmissão da esquizofrenia, ou seja, para as alterações no fenótipo não explicados pela sequência de ADN (Gejman et al., 2010).

A crença que a incidência de esquizofrenia não é afetada por fatores ambientais, como o lugar e o tempo, foi recentemente refutada com um período extremamente produtivo de novos resultados epidemiológicos (Mittal, Ellman, & Cannon, 2008). Estes estudos demonstraram que em circunstâncias específicas, incluindo várias complicações obstétricas, o local de nascimento, a fome, a condição de migrante e efeitos sazonais como a gripe, se verifica um risco aumentado para a esquizofrenia (Mittal et al., 2008). Outra evidência epidemiológica também sugere a idade paternal avançada, a hipoxia cerebral e as complicações perinatais como fatores de risco ambientais (Clarke, Harley, & Cannon, 2006) No geral, o cenário de riscos ambientais é fértil, apontando para uma infinidade de fatores de risco que agem no início do desenvolvimento mas cujos efeitos individuais são relativamente pequenos (Gejman et al., 2010). Contudo, é provável que mais fatores ambientais associados ao risco aumentado de esquizofrenia continuem a ser identificados, e que a compreensão das interações gene-ambiente seja útil para desvendar a biologia da esquizofrenia (Gejman et al., 2010; Sullivan, Kendler, & Neale, 2003)

As abordagens epidemiológicas genéticas incluem estudos de família, estudos com gémeos, estudos de adoção e análises de segregação. Os estudos de famílias demonstraram que o risco para a esquizofrenia em parentes de primeiro grau é dez vezes superior (Gejman et al., 2010; Sullivan et al., 2003) mas o risco para parentes de terceiro grau aproxima-se da prevalência encontrada na população em geral (Sullivan et al., 2003).

As diferenças entre gémeos monozigóticos são atribuídas a fatores correlacionados com o meio ambiente, e as diferenças entre gémeos dizigóticos são correlacionadas com fatores hereditários e ambientais. Muitos estudos realizados com gémeos, referem taxas de concordância da esquizofrenia para gémeos monozigóticos de cerca de 40 a 50% (Gejman et al., 2010; Mueser, 2008) em comparação com os 10% verificados em gémeos dizigóticos (Mueser, 2008) e as estimativas de heritabilidade em torno de 80% (Gejman et al., 2010; Janicak, 2014; Mueser, 2008). Estudos de adoção que compararam o risco biológico para a doença com parentes adotivos, revelaram que o risco para a doença muda com a relação biológica e não com a relação adotiva e, que este risco não depende do ambiente de criação, incluindo ou não a presença da esquizofrenia num dos pais (Gejman et al., 2010). Desta forma, ainda é prematuro concluir se a arquitetura genética da esquizofrenia é como a deficiência intelectual, onde milhares de doenças genéticas individuais foram catalogadas, ou se é proveniente de mecanismos ainda pouco investigados como os epigenéticos, ou se por outro lado são as interações gene-ambiente que vão explicar a maior parte da hereditariedade da patologia. Prevê-se que com o acumular das descobertas genéticas e com a aplicação de uma infinidade de ferramentas da biologia de sistemas (genómica, transcriptómica, proteómica) se verifique uma delimitação de caminhos biológicos envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia e, eventualmente, ao aparecimento de novas terapias (Gejman et al., 2010). De acordo com a neurobiologia há uma série de alterações estruturais do cérebro bem estabelecidas na esquizofrenia. Os achados mais consistentes incluem o alargamento dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo para além das ligeiras reduções no volume cerebral total e no volume de massa cinzenta total e, também nas reduções no hipocampo, na amígdala, no giro (temporal superior, frontal inferior e medial), no cíngulo anterior e na ínsula (Shepherd, Laurens, Matheson, Carr, & Green, 2012).

Medições de algumas estruturas cerebrais mostrou a existência de algumas correlações com a gravidade dos sintomas e com os défices cognitivos, como é o caso da relação entre a redução de substância cinzenta do giro temporal superior e a gravidade dos sintomas positivos, especificamente alucinações (Sun, Maller, Guo, & Fitzgerald, 2009), assim com a redução do volume do hipocampo que está correlacionada com uma maior



gravidade dos sintomas positivos e negativos e com um pobre envolvimento social (Brambilla et al., 2013). Alterações pré-frontais estão associadas com a função executiva prejudicada, enquanto anormalidades estruturais temporais e do hipocampo correlacionam-se com défices de velocidade de desempenho e precisão, memória de trabalho e abstração (Antonova, Sharma, Morris, & Kumari, 2004). Alterações da substância branca estão documentadas na esquizofrenia através do uso de métodos de imagem utilizando ressonância magnética de difusão, uma metodologia que permite a avaliação da estrutura da substância branca, medindo características de difusão de água no cérebro. No estudo utilizando esta metodologia, em pessoas com esquizofrenia, foi possível identificar numerosas regiões com diminuição da anisotropia fracionada, uma medida que reflete o diâmetro axonal e a mielinização da substância branca. A meta-análise que se debruça sobre este método de imagem refere ainda a diminuição da anisotropia fracionada no lobo frontal esquerdo profundo, lobo frontal direito profundo (incluindo o cíngulo direita), lobo temporal esquerdo profundo e no corpo caloso (Yao et al., 2013).

Assim, estas alterações na substância branca foram usadas para propor um modelo de esquizofrenia, com base em alterações na conectividade entre as regiões do cérebro que podem ser relevantes na compreensão dos défices cognitivos que se verificam na esquizofrenia (Janicak, 2014).

No que refere à função cerebral, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética funcional têm sido amplamente utilizadas para avaliar a ativação do cérebro na esquizofrenia, especificamente durante os processos cognitivos e emocionais (Janicak, 2014).

Além disso, estudos funcionais de cognição social e processamento emocional da amígdala e do hipocampo também demonstraram que alucinações auditivas se correlacionam com uma maior ativação das regiões fronto temporal, como é o caso da área de Broca e do córtex auditivo do giro temporal superior (Jardri, Pouchet, Pins, & Thomas, 2011).

Na esquizofrenia, a nível microscópico, também foram identificadas várias alterações no córtex frontal, no córtex entorrinal, e no córtex límbico que demonstraram a

redução do número de certo tipo neurónios nas camadas corticais superiores que surgiram nas camadas inferiores, ou mesmo na substância branca subcortical, como se a sua migração tivesse ocorrido cedo demais. Uma vez que esta fase da migração neuronal ocorre durante o segundo trimestre de gravidez, o período de tempo é coincidente com vários fatores de risco conhecidos para a esquizofrenia (Mueser, 2008). A esquizofrenia está associada à ativação anormal do sistema límbico, em resposta a estímulos emocionais e à disfunção frontal durante tarefas cognitivas. A falta de técnicas de aquisição e análise de imagens padronizadas impede a utilidade clínica da ressonância magnética funcional. Contudo estes desenvolvimentos podem finalmente identificar biomarcadores clinicamente relevantes para diagnosticar indivíduos de alto risco e orientar as opções terapêuticas (Janicak, 2014).

A investigação neurofisiológica na esquizofrenia concentra-se em grande parte nos potenciais relacionados a eventos, que são respostas eletrofisiológicas observadas em eletroencefalografia após a apresentação de um estímulo. As anomalias identificadas por eletroencefalografia podem estar correlacionadas com os sintomas negativos, disfunção cognitiva e a redução de substância cinzenta na região temporal (Bramon, 2004). Contudo, ainda não é claro quanto ao modo como estas alterações na esquizofrenia provocam os sintomas positivos, negativos e cognitivos. No entanto, todas as provas deixam poucas dúvidas de que a esquizofrenia é uma "doença cerebral" (Mueser, 2008).

A esquizofrenia pode envolver anormalidades na resposta ao stresse oxidativo. O stresse oxidativo resulta da incapacidade do corpo neutralizar completamente os radicais livres gerados por processos metabólicos normais, o que pode levar a danos na membrana celular e a prejudicar a neurotransmissão (Janicak, 2014). Um estudo de meta-análise identificou a diminuição dos níveis de molécula antioxidante superóxido dismutase nos glóbulos vermelhos, ao longo do curso da doença, facto que permitiu considerar esta enzima como um marcador para a esquizofrenia (Flatow, Buckley, & Miller, 2013). O stresse oxidativo pode desempenhar um papel crítico nas vias que conduzem ao desenvolvimento neurológico da esquizofrenia, ao passo que o aumento da função antioxidante pode representar uma nova abordagem terapêutica. É necessária mais investigação para comprovar se as alterações nas moléculas antioxidantes podem explicar

a ligação entre a esquizofrenia e certos fatores de risco ambientais, como é o caso do stresse psicossocial ou das infeções virais (O'Donnell, 2012).

A disfunção no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pode mediar interações entre o stresse e a psicose. A resposta ao stresse parece embotada em pessoas com esquizofrenia, como se verifica em estudos que mostram a diminuição da resposta do cortisol ao stresse psicológico e físico (Brenner et al., 2009). A dexametasona, um esteroide, normalmente fornece feedback negativo para o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando a uma supressão da secreção do cortisol (Corcoran et al., 2003). Vários estudos demonstram uma taxa relativamente elevada de dexametasona, isto é, a ausência de supressão do cortisol, na esquizofrenia crónica, indicando falha do mecanismo de feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Janicak, 2014).

O stresse tem uma diversidade de efeitos sobre os glucocorticóides no hipocampo, incluindo não apenas a morte celular, mas também processos potencialmente reversíveis, tais como a atrofia dos dendritos em neurónios piramidais excitatórios, a diminuição da geração de novos neurónios, a redução da expressão de fatores neurotróficos tais como o factor neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), e a supressão da potenciação a longo prazo da memória biológica (Corcoran et al., 2003).

A espectroscopia de protão por ressonância magnética nuclear (<sup>1</sup>H-MRS) é um método não invasivo que avalia a composição química do tecido cerebral in vivo, por medição dos sinais produzidos pelos núcleos atómicos dentro das moléculas (Kraguljac et al., 2012). Estudos utilizando Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (<sup>31</sup>P) relataram reduções de fosfomonoésteres no córtex pré-frontal medial e regiões temporais na esquizofrenia, o que implica diminuição da produção de fosfolipídios de membrana (Smesny et al., 2007). As duas formas de imagiologia molecular que são utilizadas para explorar os sistemas de neurotransmissores na esquizofrenia são: a tomografia por emissão de positrões (PET) e tomografia computadorizada por emissão de fotão único (SPECT). Estudos de SPECT e PET referem o aumento da capacidade de síntese da dopamina no núcleo estriado.

Estudos recentes de PET referem que a disfunção pré-sináptica de dopamina é o principal caminho para a psicose (Fusar-Poli & Meyer-Lindenberg, 2013; Howes et al., 2012). Estas

descobertas mais recentes apontam para a síntese de dopamina pré-sináptica como um potencial foco terapêutico (Howes et al., 2012). A literatura, cada vez mais, demonstra que a disfunção da dopamina é uma consequência jusante de outros défices. A transmissão mediada nas áreas pré-frontal ou as alterações na neurotransmissão glutamatérgica podem influenciar os sistemas dopaminérgicos estriados e podem estar subjacentes aos défices cognitivos e aos sintomas negativos (Howes et al., 2012).

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o neurotransmissor inibidor principal no cérebro que coordena subconjuntos de neurônios piramidais que compreendem a maioria dos neurónios corticais, onde os interneurónios GABA são cruciais para a atividade neural sincronizada (Uhlhaas & Singer, 2010). As alterações sinápticas no córtex pré-frontal dorsolateral podem perturbar o equilíbrio do controlo inibitório por interneurónios GABA, levando a défices de memória (Janicak, 2014).

Ao contrário da dopamina, o glutamato está presente em todo o sistema nervoso e é o principal neurotransmissor excitatório em mamíferos (Moghaddam & Javitt, 2012).

A neuroplasticidade refere-se à capacidade do cérebro para se adaptar ao ambiente e reorganizar os circuitos neuronais, tais como a densidade sináptica, sendo que pode estar reduzida de forma anormal na esquizofrenia (Daskalakis, Christensen, Fitzgerald, & Chen, 2008; Mears & Spencer, 2012). Descobertas recentes indicam que o BDNF é uma proteína responsável pelo desenvolvimento neuronal e plasticidade sináptica pode estar alterada na esquizofrenia (Favalli, Li, Belmonte-de-Abreu, Wong, & Daskalakis, 2012).

Assim, a maioria das evidências suporta a definição da esquizofrenia como um distúrbio do desenvolvimento neurológico. Esta evidência inclui o aparecimento da esquizofrenia na adolescência e a presença de défices cognitivos pré-mórbidos, pequenas anomalias físicas e anormalidades neuromotoras durante a infância (T. Xu, Chan, & Compton, 2011).

O cronograma de alterações do desenvolvimento neurológico, no entanto, ainda não está claro. Contudo, pressupõe-se que a patogénese da esquizofrenia tem início durante o período pré e perinatal, por ação de fatores ambientais ou defeitos genéticos decorridos na migração neuronal (Weinberger, 1988). Outro foco relevante da investigação centra-se nas anomalias do desenvolvimento neurológico, no final da

adolescência, tais como reduções na arborização dendrítica e densidade sináptica (Glantz & Lewis, 2000).

A esquizofrenia está igualmente associada a anomalias fisiológicas incluindo as do sistema imunitário (disfunção autoimune e infecções) (Miller, Buckley, Seabolt, Mellor, & Kirkpatrick, 2011). Estudos epidemiológicos identificaram a correlação entre a exposição pré-natal a infecções e o posterior desenvolvimento da esquizofrenia. Outros apresentam mudanças nos níveis de citocinas, níveis elevados de autoanticorpos e associações entre doenças autoimunes e o risco de esquizofrenia (Janicak, 2014). Uma meta-análise refere que algumas citocinas (IL-6 e TGF- $\beta$ ) que foram associadas com exacerbações psicóticas, enquanto outras (IL-12, TNF- $\alpha$ ) podem ser marcadores traço para a esquizofrenia (Miller et al., 2011). A maioria dos estudos sobre marcadores imunológicos é muitas vezes limitada pela existência do controlo inadequado dos fatores suscetíveis de gerar confusão, como por exemplo o estado clínico, o índice de massa corporal ou o tabagismo (Miller et al., 2011). São necessárias para pesquisas para esclarecer o papel das citocinas na patogénese da esquizofrenia e se têm potencial como alvo terapêutico, além de biomarcadores (Janicak, 2014).

Assim é possível identificar muitos fatores que se incluem na fisiopatologia da esquizofrenia e estão a ser descobertos num ritmo rápido, no entanto, esta evolução não é acompanhada equitativamente por avanços no tratamento da esquizofrenia. A maioria dos tratamentos da esquizofrenia foram descobertos por observações astutas ou fortuitas, poucos são os tratamentos que se baseiam no conhecimento da fisiopatologia (Mueser, 2008). Contudo, o surgimento de novos dados sobre a fisiopatologia do espectro das perturbações psicóticas através da neurociência, pode eventualmente ajudar na nosologia da esquizofrenia (Keshavan, 2013).

### **2.1.7. Sintomatologia, Critérios de Diagnóstico e Curso da Doença**

A gravidade e o tipo de sintomatologia podem variar significativamente entre pessoas com esquizofrenia e os sintomas são suficientemente graves para interferir na

capacidade funcional das atividades de vida diária, ocupacionais, e sociais e, na qualidade de vida (Soundy et al., 2013).

Os delírios e as alucinações são exemplos de sintomas positivos. Os delírios constituem uma das características, essenciais para definir as perturbações psicóticas. A sua definição refere que são falsas ideias ou crenças inabaláveis que não são passíveis de mudar à luz da evidência ou de lógica, o seu conteúdo pode ser variado incluindo temas persecutórios, de referência, somáticos, religiosos e de grandiosidade (American Psychiatric Association, 2013). O conteúdo dos delírios é muito determinado pelas experiências de vida e pela maturidade racional, emocional, social, educacional e cultural (Mittal & Walker, 2011).

As alucinações são experiências perceptivas que ocorrem sem um estímulo externo. São claras vívidas e com toda a força e impacto das perceções normais, não se apresentando sob controlo voluntário. Estas experiências anómalas estão geralmente presentes no primeiro episódio psicótico e podem ocorrer em qualquer modalidade sensorial (auditiva, visual, olfativa, gustativa e tátil, ou somática cinestésica) (American Psychiatric Association, 2013). Cerca de 50% dos doentes com esquizofrenia experiencia alucinações auditivas, 15% de alucinações visuais e 5% alucinações tácteis (Weinberger, 2011). Nas alucinações auditivas a voz é geralmente clara, objetiva e bem definida, percebida como vinda do exterior e distinta do pensamento da própria pessoa (Mittal & Walker, 2011).

Os sintomas negativos são responsáveis por uma parte significativa da morbilidade associada à esquizofrenia mas não são menos proeminentes noutras perturbações psicóticas (American Psychiatric Association, 2013). Dois dos sintomas negativos, são especialmente proeminentes na esquizofrenia a diminuição da expressão emocional e a avolição, no entanto, estes incluem a alogia, a anedonia e o isolamento social (Mittal & Walker, 2011).

O pensamento desorganizado (perturbação formal do pensamento) costuma ser inferido a partir do discurso da pessoa (American Psychiatric Association, 2013). As mais proeminentes perturbações formais do pensamento, na esquizofrenia, são a circunstancialidade, a tangencialidade, o descarrilamento, o bloqueio do pensamento e a perseverança (Weinberger, 2011). Excecionalmente, o discurso pode estar desorganizado

de forma tão grave que seja quase incompreensível, fazendo lembrar a afasia com sintomas suficientemente graves a ponto de afetar de forma substancial a comunicação efetiva (Mittal & Walker, 2011).

O comportamento motor anormal ou grosseiramente desorganizado (incluindo a catatonia) pode manifestar-se de várias formas. Os problemas podem ser observados em qualquer forma de comportamento dirigido a um objetivo, levando a dificuldades na realização das atividades de vida diária (American Psychiatric Association, 2013). O comportamento catatónico consiste na redução marcada da reatividade ao ambiente. Varia desde a resistência a instruções (negativismo), à manutenção de postura rígida, imprópria ou bizarra, à privação total de respostas verbais e motoras (mutismo e estupor) até, à atividade motora excessiva, sem propósito e sem causa óbvia (excitação catatónica) (American Psychiatric Association, 2013; Weinberger, 2011).

De acordo com o DSM-5 os critérios de diagnósticos da esquizofrenia 295.90 (F20.9) encontram-se definidos numa lista de 6 itens (A-F), para além dos especificadores de curso da patologia e os especificadores da gravidade dos sintomas (Anexo 1) (American Psychiatric Association, 2013).

A esquizofrenia geralmente tem início na fase prodrómica com sintomas ténues ou idênticos a outras perturbações psicóticas. A fase ativa ou psicótica acontece quando surgem os primeiros sintomas como delírios, alucinações ou episódio psicótico. Após a fase ativa, os sintomas melhoram, principalmente através da intervenção terapêutica estabelecendo-se a fase residual (Buckley, Miller, Lehrer, & Castle, 2009; Woods et al., 2009).

A fase prodrómica, na esquizofrenia, pode ser definida como uma manifestação precoce de psicose ou como uma síndrome conferindo maior vulnerabilidade à psicose (Woods et al., 2009). A maioria dos sintomas não são específicos da esquizofrenia, também existem noutras perturbações psiquiátricas. As alterações prodrómicas comuns podem ser agrupadas em deteriorações sintomáticas ou comportamentais (Woods et al., 2009). Normalmente caracteriza-se pelos distúrbios de afeto, evolução de sintomas positivos, sintomas negativos e comprometimento funcional e a sua duração pode ser variável (Woods et al., 2009). Vários estudos sublinham a importância da deteção precoce

para ajudar a identificar as pessoas com uma vulnerabilidade para o desenvolvimento da esquizofrenia. Esses estudos concluem que as taxas de transição de normal ou da fase prodrômica para a psicose acontece em 33 a 58% dos casos, num prazo até 12 meses. Ainda que estes resultados sejam encorajadores, deve-se ter cuidado para evitar a estigmatização e as intervenções em falsos-positivos (Naber & Lambert, 2012).

A heterogeneidade clínica da esquizofrenia é indiscutível. Praticamente não existem duas pessoas que apresentem a mesma constelação de sintomas, os sintomas podem alterar dramaticamente, ao longo do tempo, e não parece existir uma interação significativa entre os diferentes conjuntos de sintomas (Buckley et al., 2009). Na fase psicótica a síndrome psicopatológica inicial pode ser abrupta ou insidiosa (<20%), mas a maioria das pessoas manifesta um desenvolvimento lento e gradativo (<70%), com uma variedade de sinais e sintomas clinicamente importantes (American Psychiatric Association, 2013). Os sintomas depressivos assim como os delírios são os sintomas psicóticos iniciais mais referidos em cerca de 50% dos casos, seguido pelas alucinações em 30%. Muitas pessoas com esquizofrenia evidenciam ainda alterações cognitivas já evidentes antes do tratamento inicial, as quais contribuem para a incapacidade relacionada com a doença. A agitação é outro problema frequente na fase psicótica da esquizofrenia, sendo muitas vezes combinada com um comportamento violento e destrutivo, angústia e sofrimento pessoal, automutilação e danos aos cuidadores e a outros (Naber & Lambert, 2012).

As características essenciais da esquizofrenia tendem a ser as mesmas na infância, ainda que seja mais difícil fazer o diagnóstico. Nas crianças, os delírios e as alucinações podem ser menos elaborados do que nos adultos, as alucinações visuais são mais comuns e devem ser diferenciadas dos jogos de fantasia normais. Nas crianças, quanto mais tarde for reconhecido o diagnóstico de esquizofrenia, mais propensas são a sofrer de perturbações e psicopatologia emocionais e/ou comportamentais não especificadas, alterações intelectuais e da linguagem e, atrasos motores subtis (American Psychiatric Association, 2013).

Os elementos preditivos do curso e da evolução da esquizofrenia, permanecem em grande parte sem explicação. A maioria das pessoas com esquizofrenia necessita de apoio



formal ou informal na sua vida quotidiana, pois podem permanecer cronicamente doentes com exacerbações e remissões dos sintomas da fase residual ou podem ter um curso da doença com uma remissão sustentada ou uma deterioração progressiva. No entanto, os sintomas psicóticos tendem a diminuir ao longo da vida, talvez em associação ao declínio normal na atividade dopaminérgica relacionada com o envelhecimento (Mittal & Walker, 2011).

### **2.1.8. Comorbilidades, Morbilidades e Mortalidade**

Na esquizofrenia, a comorbilidade compreende problemas de saúde relativamente comuns e doenças que tendem a ocorrer entre pessoas com esquizofrenia, mais frequentemente, em consequência do estilo de vida disfuncional, baixo autocuidado ou negligência médica, e desordens específicas que podem ter uma relação patogénica com a esquizofrenia ou com o seu tratamento (Weinberger, 2011).

Um estudo sociodemográfico australiano com pessoas com esquizofrenia demonstrou que 52,9% da amostra apresentava graves disfunções no funcionamento social ou ocupacional, incluindo disfunções na capacidade de realização das atividades de vida diária (35,3%), na participação nas atividades domésticas diárias (50,0%), e na capacidade de socialização (61,2%) ou de manter relações íntimas (48,4%) (Morgan, Mitchell, & Jablensky, 2005). A saúde física das pessoas com esquizofrenia é pobre, as taxas de deteção e tratamento são notoriamente baixas, onde o estilo de vida e os fatores ambientais associados tais como a má nutrição, a inatividade, as altas taxas de tabagismo, a falta de adesão à terapêutica medicamentosa (Malchow et al., 2013; Morgan et al., 2005; Pearsall, Smith, Pelosi, & Geddes, 2014; Vancampfort et al., 2015) e a obesidade (Falkai et al., 2013; Vancampfort et al., 2015) impulsionam os maus resultados na saúde, podem ser fatores responsáveis por cerca de 55% das mortes (Malchow et al., 2013). Além disso, têm um risco aumentado de intoxicação com medicamentos psicotrópicos, um aumento da suscetibilidade à infeção, em especial da tuberculose pulmonar e ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Naber & Lambert, 2012). Contudo, e de um modo geral,

as pessoas com esquizofrenia têm taxas significativamente mais elevadas de determinadas patologias, nomeadamente diabetes de tipo II, cardiopatia isquémica, enfarte do miocárdio, hipertensão arterial, doença arterial coronária, doença vascular periférica, doença pulmonar obstrutiva crónica e hipotireoidismo adquirido (Buckley et al., 2009; Pearsall et al., 2014; Stubbs et al., 2014), hipogonadismo e osteoporose (Naber & Lambert, 2012) síndrome do intestino irritável (Smith, Langan, McLean, Guthrie, & Mercer, 2013), obstipação, dor, epilepsia, dispepsia, doença hepática crónica e doença de Parkinson (Smith et al., 2013), quando comparados com a população em geral.

Estudos têm demonstrado consistentemente que a esquizofrenia prejudica a memória, a atenção, a coordenação motora, a função executiva e a inteligência (Li et al., 2014). O prejuízo cognitivo é relativamente estável ao longo do curso da doença exceto para as pessoas institucionalizadas ou mais velhas (Kurtz et al., 2001; Pietrzak et al., 2009). Alguns estudos também referem que o prejuízo cognitivo na memória verbal, velocidade de processamento e funções executivas já estão presentes durante a condição de situação de risco para esquizofrenia (Li et al., 2014; Pietrzak et al., 2009).

As comorbilidades psiquiátricas também são frequentes na esquizofrenia. Aproximadamente 80% das pessoas com esquizofrenia têm pelo menos uma condição psiquiátrica comórbida como a perturbação de stresse, ansiedade e pânico, distúrbios pós-traumáticos, perturbação obsessiva-compulsiva e fobias sociais (Naber & Lambert, 2012), depressão (Weinberger, 2011) para além o abuso de substâncias (drogas) (Buckley et al., 2009; Smith et al., 2013; Stubbs et al., 2014).

Novos episódios de esquizofrenia podem ser desencadeados por vários fatores, principalmente comorbilidades, a não adesão à terapêutica medicamentosa e acontecimentos de vida (Andreasen et al., 2005). Para uma perturbação como a esquizofrenia, a recuperação completa implica a capacidade de funcionar na comunidade, social e profissionalmente, bem como o facto de ser sendo relativamente livre da psicopatologia relacionada com a doença (Andreasen et al., 2005).

Um grupo de trabalho de peritos internacionais sobre critérios de remissão em esquizofrenia definiram remissão como [...] Uma melhoria de sinais e sintomas nucleares, na medida em que qualquer sintomatologia remanescente é de baixa intensidade que não

interfere significativamente com o comportamento, e é inferior ao limiar tipicamente utilizados para justificar um diagnóstico inicial de esquizofrenia (Andreasen et al., 2005)

Uma outra pesquisa mostrou que 40% a 60% das pessoas com esquizofrenia podem atingir a remissão sintomática em vários períodos, onde a qualidade de vida e o bem-estar subjetivo têm uma validade preditiva elevada para remissão sintomática e na recuperação das pessoas com esquizofrenia (Lambert et al., 2010).

Em muitos casos, a esquizofrenia é uma doença de longa duração com sintomas persistentes e prejuízo da capacidade funcional. Naber (2012), em relação à evolução sintomática, refere que 22% das pessoas que têm um episódio de esquizofrenia não apresenta incapacidade a longo prazo, sendo que aquelas que possuem episódios repetidos 35% não adquirem qualquer deficiência, no entanto (35%) das pessoas têm um aumento progressivo da incapacidade e a hospitalização de longo prazo é de 24% das pessoas com esquizofrenia (Naber & Lambert, 2012). Assim, apesar da "espiral descendente" progressiva ser uma característica para algumas pessoas, outras podem experimentar uma deterioração relativamente circunscrita ao início da doença, com o estado sintomático e funcional a estabilizar posteriormente (Andreasen et al., 2005). No entanto, existe alguma evidência para a continuidade dos sintomas psicóticos (delírios e alucinações) como uma vivência "normal" e os sintomas negativos (avolição, alogia) são claramente contínuos (Andreasen et al., 2005). Todas estas circunstâncias promovem um mau prognóstico da pessoa com esquizofrenia e, contribuem para a alta taxa de morbidade e mortalidade, onde o suicídio é uma das causas relevantes de morte prematura (Naber & Lambert, 2012). A mortalidade em geral, por causas naturais e não naturais, é aumentada na esquizofrenia quando comparada com a população em geral (Mueser, 2008). O excesso de causas naturais de mortalidade inclui, maioritariamente, a doença cardiovascular, a doença cerebrovascular, a doença respiratória, as doenças digestivas e as doenças geniturinárias, no entanto, a maior causa de mortalidade na esquizofrenia é o suicídio, com taxas de suicídio muito elevadas, acima não apenas da população em geral, mas também acima das taxas para outras perturbações psiquiátricas (Mueser, 2008).

O risco de suicídio está sempre presente, mesmo antes da identificação da própria patologia, sendo a taxa de tentativas de suicídio de 16,5%, na sua maioria em mulheres. No primeiro ano após a alta da admissão hospitalar, e principalmente nas primeiras semanas, a taxa é de 6,2% (Togay et al., 2015). A taxa de morte por suicídio situa-se entre os 5 e os 6%, mas o risco é maior no período após um episódio psicótico ou de alta hospitalar (American Psychiatric Association, 2013; Togay et al., 2015) e o comportamento suicida não fatal, por uma ou mais ocasiões, ocorre em cerca de 20% das pessoas com esquizofrenia crônica (American Psychiatric Association, 2013).

Apesar de alguns estudos sugerirem que a taxa de suicídio aumentou acentuadamente desde o início da desinstitucionalização, recentes avaliações concluem que a taxa de suicídio é de aproximadamente 5%. Esta taxa é 7-10 vezes superior à da população em geral (Togay et al., 2015). O risco de suicídio permanece elevado durante o ciclo de vida, para ambos os sexos, embora possa ser especialmente elevado para as pessoas do sexo masculino mais jovens com uso comórbido de substâncias (American Psychiatric Association, 2013).

Uma ação preventiva no tratamento dos sintomas e síndromes afetivos, na melhoria da adesão terapêutica, ou seja, no uso de medicamentos que podem ter efeitos antisuicida como é o caso da closapina e da olanzapina (Power et al., 2003) e a vigilância contínua, são fundamentais principalmente quando as pessoas com esquizofrenia têm mais do que um fator de risco, em especial se o impacto incidir ao nível da capacidade funcional e da qualidade de vida (Naber & Lambert, 2012).

A obesidade é um problema comum e crescente de saúde com impacto direto na expectativa de vida e na qualidade de vida (Meyer, 2009). A prevalência da obesidade é maior em pessoas com esquizofrenia, assim como risco de morbidade e mortalidade por doenças relacionadas à obesidade (Meyer, 2009)

As pessoas com esquizofrenia podem estar predispostas para a obesidade devido a causas biológicas e/ou a fatores relacionados com o estilo de vida, mas o tratamento a longo prazo com medicamentos antipsicóticos pode promover ganho de peso (Meyer, 2009). Uma recente revisão da literatura demonstrou uma forte ligação entre os

antipsicóticos atípicos e o ganho de peso acelerado, a resistência à insulina, a diabetes, a dislipidemia e o aumento do risco cardiovascular (Rojo et al., 2015).

A obesidade reduz a expectativa de vida e tem um impacto negativo sobre a qualidade de vida (Meyer, 2009; Pearsall et al., 2014). O aumento do peso com o tratamento com antipsicótico, está relacionado com uma pior qualidade de vida e com a redução do bem-estar e da vitalidade (Allison, Mackell, & McDonnell, 2003). A obesidade é sobretudo sentida como um problema de saúde física (Strassnig, Newcomer, & Harvey, 2012). A genética, a medicação, o estilo de vida e os fatores ambientais são determinantes para a obesidade, em pessoas com esquizofrenia (Meyer, 2009), no entanto, a responsabilidade do controlo da obesidade em pessoas com esquizofrenia também é dos profissionais dos serviços de saúde mental responsáveis pela prestação de cuidados de avaliação, monitorização, prevenção e tratamento da obesidade e das suas complicações (Meyer, 2009).

A doença cardiovascular é outra das principais causas de mortalidade em pessoas com esquizofrenia a probabilidade de morrer por doença cardíaca coronária é duas vezes maior do que na população em geral (Bär, 2015). Existem múltiplos fatores para o aumento do risco de doença cardiovascular incluindo o sedentarismo, o tabagismo e os efeitos colaterais metabólicos do tratamento antipsicótico (Bär, 2015). Embora aparentemente de menor importância clínica, a esquizofrenia pode representar uma perturbação com uma vulnerabilidade cardíaca específica para o risco de morte súbita cardíaca bem como para a ocorrência de taquiarritmias induzidas pelo consumo de antipsicóticos (Bär, 2015). No entanto, a literatura também refere que a exposição continuada a antipsicóticos mostra um maior número de mortes por enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral que ocorrem devido aos efeitos colaterais metabólicos induzidos pelos antipsicóticos e a fatores relacionados com o estilo de vida da pessoa com esquizofrenia (Meyer, 2009). Assim, é necessário projetar estratégias de intervenção na prática clínica para melhorar a saúde física e a qualidade de vida das pessoas com esquizofrenia (Bär, 2015).

### **2.1.9. Terapêutica**

A esquizofrenia é uma perturbação crónica grave, caracterizada por remissões e recidivas, associada a uma vida útil curta e a deficiências significativas no funcionamento social e ocupacional (Tandon, Nasrallah, & Keshavan, 2010). Os objetivos principais do tratamento consistem na redução da mortalidade e a morbilidade da doença, diminuindo a frequência e a gravidade dos episódios de exacerbação psicótica, procurando uma melhoria da capacidade funcional e da qualidade de vida das pessoas com esquizofrenia (Tandon et al., 2010).

Em tempos, a institucionalização constituía o principal tratamento e consistia em proporcionar um ambiente seguro e reservado nos grandes hospitais psiquiátricos. Contudo, com a introdução do primeiro antipsicótico, a clorpromazina, na prática clínica, na década de 50 do século passado, desencadeou-se uma revolução no tratamento da esquizofrenia (Janicak, 2014). Deste modo, a medicação antipsicótica tornou-se a pedra basilar no tratamento farmacológico da esquizofrenia, sendo que três desses agentes (a clorpromazina, a flufenazina e o haloperidol) continuam incluídos na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 2010). Desde então, mais de 60 medicamentos antipsicóticos foram desenvolvidos e classificados em grupos de agentes de primeira e segunda geração e todos eles, têm uma propriedade farmacológica comum que consiste no bloqueio do recetor D2 da dopamina (Tandon et al., 2010).

A primeira geração de antipsicóticos era bastante eficaz na redução dos sintomas positivos (alucinações e ilusões) e permitiu a desinstitucionalização de muitas pessoas com esquizofrenia, na década de 60, no entanto, a sua eficácia sobre os sintomas negativos era mínima (Tandon, 2007). Os medicamentos antipsicóticos melhoraram o prognóstico a longo prazo da esquizofrenia, apesar dos efeitos secundários adversos graves que podem provocar alterações metabólicas e cardiovasculares, e ainda distúrbios do movimento como os sintomas extrapiramidais agudos ou discinesia tardia (Nnadi & Malhotra, 2007; Tandon et al., 2010). Por estes e outros fatores, episódios de não adesão à terapêutica farmacológica, acontecem em mais de 70% das pessoas com esquizofrenia

crônica (Nnadi & Malhotra, 2007). Contudo, os antipsicóticos de primeira geração e de segunda geração continuam a ser a primeira linha de tratamento para a esquizofrenia.

O primeiro antipsicótico (típico ou de primeira geração), de fármacos usados para o tratamento da esquizofrenia foi a clorpromazina. Fármacos como haloperidol foram referenciados como sendo 100 vezes mais potente que a clorpromazina, mas com tendência a gerar mais efeitos colaterais (Wood & Freedman, 2003).

Cerca de 20 por cento dos doentes têm remissão completa dos sintomas, a maioria dos doentes têm alguma resposta, mas também têm sintomas persistentes. Após um episódio de psicose, a continuação do tratamento com agentes antipsicóticos pode diminuir significativamente a probabilidade de recidivas (Wood & Freedman, 2003).

Uma segunda geração de agentes antipsicóticos (atípicos ou de segunda geração) foi introduzida na prática clínica, numa tentativa de melhorar os efeitos terapêuticos e diminuir os efeitos colaterais associados com a primeira geração de antipsicóticos. Todos os fármacos de segunda geração partilham o antagonismo do recetor de dopamina D2 dos fármacos de primeira geração (Tang, McGowan, & Reynolds, 2014). Os fármacos que atuam nos recetores de dopamina são ferramentas importantes para a gestão de vários distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo esquizofrenia (Beaulieu, Espinoza, & Gainetdinov, 2015).

Os cinco subtipos de recetores de dopamina (D1, D2, D3, D4 e D5), codificados pelos genes em humanos DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 e DRD5, respetivamente são conhecidos por mediar essencialmente todas as funções fisiológicas da dopamina. Estas funções incluem, não só mas também, o movimento voluntário, a regulação do sono, a alimentação, o afeto, a atenção, a função cognitiva, o olfato, a visão, a regulação hormonal, a regulação simpática e a ereção peniana (Beaulieu et al., 2015). Os recetores de dopamina também são conhecidos por influenciar o sistema imunitário, bem como a doença cardiovascular e renal e as funções gastrointestinais (Beaulieu et al., 2015).

Os recetores tirosina quinases (TrKs) são uma importante família de recetores que regulam a capacidade sináptica e a plasticidade do sistema nervoso. Estes recetores afetam a sobrevivência e a diferenciação neuronal através de várias cascatas de sinalização. Assim, a ativação destes recetores tem um impacto significativo sobre as

propriedades funcionais dos neurónios (Beaulieu et al., 2015). O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) potencializa a libertação de dopamina no núcleo accumbens (NAcc) através da ativação do recetor de membrana tirosina-quinase B (TrkB), seletivo para o BDNF nos terminais neuronais dopaminérgicos (Beaulieu et al., 2015).

A norepinefrina (NE) pode aumentar a atividade de dopamina no córtex pré-frontal medial o que pode melhorar a vigilância, a cognição, o humor, bem como as reações de stresse moderadas (Janicak, 2014). A memória de trabalho pode estar afetada na esquizofrenia, sendo que os fármacos noradrenérgicos, agonistas do adrenorecetor  $\alpha 2$ , promovem uma melhoria das funções executivas como é o caso da memória de trabalho (Oranje & Glenthøj, 2014). A norepinefrina pode de facto desempenhar um papel importante no funcionamento cognitivo no córtex pré-frontal medial, mesmo a libertação de níveis modestos de norepinefrina, são cognitivamente benéficos através da ativação dos recetores pós-sinápticos  $\alpha 2$  no córtex pré-frontal. Deste modo, a utilização de agentes farmacológicos noradrenérgicos específicos pode ter efeitos benéficos sobre a cognição em pessoas com esquizofrenia (Arnsten, 2004).

No entanto, a alteração na transmissão noradrenérgica através de agentes farmacológicos pode ser considerada um tratamento de segunda linha da esquizofrenia, quando os tratamentos convencionais utilizando fármacos antipsicóticos apresentam apenas uma resposta parcial (Fitzgerald, 2014). Deste modo, os agentes que alteram a transmissão noradrenérgica podem ser particularmente úteis, como tratamento adjuvante, quando os sintomas positivos são particularmente proeminentes mas também podem ser úteis para os sintomas negativos (Fitzgerald, 2014).

Os antipsicóticos atípicos têm múltiplas interações com os recetores da serotonina (5-HT). Assim, muito interesse está focado no desenvolvimento de princípios que têm impacto sobre os subtipos de recetores 5-HT (Tang et al., 2014).

No entanto, a identificação de antipsicóticos atípicos tais como a clozapina e a risperidona, tem promovido uma forte incidência sobre a modificação do papel do antagonista do recetor 5-HT, com o objetivo de melhorar os efeitos de antagonismo em D2 (Meltzer & Massey, 2011; Tang et al., 2014). A ação diversificada sobre os recetores 5-HT contribui para as diferenças significativas na eficácia e tolerabilidade entre os



antipsicóticos atípicos. Existe evidência de que os efeitos sobre os recetores 5-HT contribuem para o baixo risco de produzir efeitos secundários extrapiramidais, como a falta de elevação dos níveis de prolactina no plasma (com exceção da risperidona e 9 hidroxirisperidona), a ação antipsicótica e a melhoria na capacidade de alguns domínios da cognição em pessoas com esquizofrenia (Meltzer & Massey, 2011; Tang et al., 2014).

O antagonismo do recetor 5-HT<sub>2C</sub> parece contribuir para o aumento de peso produzido por alguns antipsicóticos atípicos e pode também afetar a cognição na psicose, através da sua influência sobre a atividade dopaminérgica cortical e límbica (Tang et al., 2014).

Mais recentemente, a espectroscopia de próton por ressonância magnética revelou um aumento dos níveis de glutamato corticais em indivíduos com má resposta ao tratamento antipsicótico, no primeiro episódio de esquizofrenia. O glutamato (mGluR2) parece ser o alvo para muitos antipsicóticos mas também foi encontrada uma relação com o recetor 5HT<sub>2A</sub>, um alvo chave para os antipsicóticos atípicos (Ellaithy, Younkin, González-Maeso, & Logothetis, 2015). Resultados recentes sugerem que a ativação mGluR2 pode proporcionar uma nova estratégia terapêutica para o tratamento da esquizofrenia e ajudar a evitar os efeitos adversos associados com drogas antipsicóticas atualmente disponíveis (Ellaithy et al., 2015).

Deste modo, a introdução da terapêutica farmacológica com os antipsicóticos melhorou significativamente a qualidade de vida de muitas pessoas com esquizofrenia. Assim pretende-se a deteção precoce de pessoas de alto risco e a utilização de tratamentos apropriados precocemente. Depois de um primeiro episódio de psicose e durante o período crítico, será importante utilizar estratégias para melhorar a eficácia, tolerabilidade e a adesão terapêutica para evitar a deterioração observada nesta fase, de forma a impulsionar a remissão e, finalmente, obter a recuperação (Li et al., 2014).

A maioria das pessoas com esquizofrenia crónica grave, necessitam de consumir medicação ininterruptamente, para toda a vida, de modo a evitar o mais possível as recaídas (Li et al., 2014). Assim, a pessoa com esquizofrenia deve submeter-se a avaliações médicas periódicas para que o médico procure manter a medicação na menor dose possível, por forma a evitar as recaídas e, concomitantemente, eventuais efeitos colaterais da medicação antipsicótica (Li et al., 2014; Naber, 2012). As abordagens psicossociais são

necessárias para promover a reintegração da pessoa na família e na sociedade (Coordenação Nacional para a Saúde Mental, 2007). Deste modo, é necessário a realização de um plano individual de reabilitação para promover a recuperação integral e promover o envolvimento e a responsabilidade para a escolha dos diferentes tipos de intervenção terapêutica, bem como para o cumprimento desse plano individual de reabilitação (Chang et al., 2012; Li et al., 2014). As pessoas com esquizofrenia necessitam em geral de psicoterapia, de terapia ocupacional, e de outros procedimentos e abordagens que lhes promovam maior funcionalidade e autonomia para lidar com as dificuldades do dia-a-dia (Chang et al., 2012; Li et al., 2014; Roberts, 2004).

Assim, intervenções não-farmacológicas como a terapia de reabilitação cognitiva, que se concentra em de exercícios cognitivos e técnicas compensatórias, foram entretanto desenvolvidas (Medalia & Choi, 2009; Wykes, Huddy, Cellard, McGurk, & Czobor, 2011) e aplicadas em estudos cujos resultados confirmam que a terapia de reabilitação cognitiva é eficaz, é de extrema importância continuar a explorar e experimentar novas estratégias de intervenção com potencial terapêutico, de modo a aliviar a capacidade cognitiva e funcional das pessoas com esquizofrenia (Li et al., 2014). Uma recente revisão da literatura demonstrou que a utilização de intervenções psicológicas também está bem documentada no tratamento da esquizofrenia, com vários estudos a avaliarem diferentes abordagens como a terapia cognitivo-comportamental e o treino de competências sociais. Estas intervenções psicológicas, contudo, exigem profissionais qualificados para a sua realização e, formação de pessoal que pode ser demorada e dispendiosa (Holley, Crone, Tyson, & Lovell, 2011).

No que refere à atividade física, como intervenção não farmacológica na saúde mental, as evidências demonstraram que ela pode ser usada como um tratamento adjuvante na manutenção e no tratamento de problemas de saúde mental (Gorczynski, Faulkner, Cohn, & Remington, 2014; Vancampfort et al., 2012). As evidências sugerem que a atividade física também pode ser útil em pessoas com perturbações psiquiátricas graves, como a esquizofrenia (Faulkner & Biddle, 1999; Holley et al., 2011). Como consequência desta evidência, verificou-se um aumento da utilização da atividade física e do exercício, nos cuidados em saúde mental como um complemento do tratamento, em algumas pessoas

com esquizofrenia, tem sido utilizado como componente da intervenção terapêutica não farmacológica integrada no plano individual de reabilitação (Gorczyński et al., 2014; Heggelund, Nilsberg, Hoff, Morken, & Helgerud, 2011; Holley et al., 2011)

## **2.2. Biomarcadores**

Um biomarcador refere-se a uma alteração molecular nos tecidos e/ou fluidos corporais que pode ser usada como um indicador clínico. Desta forma, os indicadores com elevada especificidade e eficácia, que provem ser preditores confiáveis e válidos (que apresentem consistência) após investigação, podem ser utilizados como biomarcadores e serem utilizados na prática clínica (Weickert et al., 2013). O protótipo de biomarcadores para a doença são elementos moleculares e incluem alvos definidos através de diferentes abordagens como a genómica, transcriciômica, proteômica ou metabólica, que provem ser eficazes nos diferentes grupos étnicos e géneros (Parikh & Vasan, 2007; Weickert et al., 2013).

Em geral, um biomarcador pode ser desenvolvido com três finalidades principais, o diagnóstico, caso seja possível classificar uma patologia; o prognóstico, ou seja, ser capaz de prever as pessoas que possuem potencial para desenvolver a patologia; e o terapêutico, ou seja, a capacidade de prever uma resposta individual relativamente a uma terapêutica em particular. Assim, o papel dos biomarcadores tem uma importância elevada ao nível da prevenção primária, secundária e terciária. No entanto, é necessário ter em conta que os biomarcadores úteis para um propósito não têm necessariamente que ser úteis para os restantes (Parikh & Vasan, 2007; Weickert et al., 2013).

Os biomarcadores são também importantes no desenvolvimento de novos fármacos para terapias, através da descoberta de "alvos" em que é possível recorrer a fármacos. Assim, para além de identificar alvos terapêuticos, os biomarcadores possuem a capacidade de acelerar o desenvolvimento de novas terapêuticas com base na utilização dos marcadores que tem a capacidade de delinear o desenvolvimento e evolução da patologia. Deste modo, qualquer característica biológica com capacidade de ser um indicador que forneça informação acerca do risco, presença ou progressão de qualquer

patologia tem potencial de ser identificado como um biomarcador. Nos últimos anos diferentes biomarcadores têm vindo a ser associados à prática clínica, ao diagnóstico, ao prognóstico e à terapêutica de diferentes patologias associadas à doença mental (Bellivier et al., 2013; Chan et al., 2015; Day, Mason, Thomas, Poon, & Rohn, 2015; Januar, Ancelin, Ritchie, Saffery, & Ryan, 2015; Sancesario & Bernardini, 2015; Valiente-Gómez et al., 2014; Weickert et al., 2013). Relativamente à esquizofrenia, o diagnóstico não mudou ao longo dos últimos 100 anos. Desde que definida pela primeira vez, esta patologia é diagnosticada com base na avaliação de sinais e sintomas em entrevista clínica. Assim e pelo facto de um doente não reconhecer a ocorrência de sintomas de psicose, tais como alucinações e delírios, a doença pode permanecer sem ser diagnosticada (Chan et al., 2015), para além de que alguns dos sintomas podem também estar presentes em indivíduos com perturbações da personalidade e humor, sendo por isso muitas vezes o seu diagnóstico dificultado (Chan et al., 2015). Assim, e tendo em conta o diagnóstico desta patologia, está comprovado de que o diagnóstico precoce seria benéfico para a evolução dos doentes especialmente se este diagnóstico se verificasse antes ou durante a fase pródrómica (Chan et al., 2015) . No entanto, ainda existe a preocupação de que um diagnóstico incorreto pode resultar num tratamento injustificado, para além do estigma, já que existem factos que apontam no sentido em que aproximadamente 70% dos indivíduos que preenchem os critérios prodrómicos não desenvolvem a patologia (Chan et al., 2015; Fusar-Poli, Carpenter, Woods, & McGlashan, 2014) . Desta forma, e tendo em conta todas estas circunstâncias torna-se importante a identificação/caracterização de biomarcadores robustos na deteção da patologia antes do início da doença.

### **2.2.1. Cortisol**

O cortisol é uma hormona glucocorticóide sintetizada a partir do colesterol por enzimas da família do citocromo P450, na zona fasciculada do córtex supra-renal, sendo a libertação desta hormona associada à restauração da homeostase após exposição a situações de stresse. A libertação do cortisol é mediada pelo eixo hipotálamo-hipófise

(Guyton & Hall, 2006; Walker, Mittal, & Tessner, 2008). Assim, a modulação da atividade do eixo hipotálamo-hipófise constitui um mecanismo crucial permitindo ao organismo satisfazer todas as necessidades resultantes das alterações do ambiente através de uma cascata de reações constituintes de um sistema de feedback negativo que inclui os recetores de glucocorticoides e alocorticóides que atua ao nível do hipotálamo e da hipófise (Walker et al., 2008). No entanto, importa salientar que a alteração de outros parâmetros como a dieta, o exercício e o sono, podem alterar temporariamente os níveis de cortisol basal e os seus padrões diurnos, ou seja, a ingestão nutricional e a prática de exercício pode fazer aumentar os níveis de cortisol, e o dormir pode diminuir, o que leva à conclusão de estes fatores exógenos são alguns dos que podem determinar as diferenças individuais na atividade do eixo hipotálamo-hipófise (Walker et al., 2008).

Mesmo na ausência de stresse, esta hormona desempenha funções importantes. Assim a sua secreção influencia na atuação da adrenalina e da noradrenalina sobre a musculatura vascular, para além de que mantém as concentrações celulares de várias enzimas envolvidas no equilíbrio dos níveis de glucose em circulação. Para além disso, o cortisol apresenta como funções o aumento da degradação dos triglicéridos, o desvio do fluxo sanguíneo para os músculos para além de permitir o aumento da ventilação pulmonar. A ação anti-inflamatória e o condicionamento da atuação do sistema imunitário constituem outras funções desta hormona que, aquando do abaixamento da sua produção poderá conduzir ao aparecimento de doenças autoimunes. Durante o desenvolvimento fetal e neonatal o cortisol está também implicado na diferenciação da medula supra-renal, pulmões, intestino e algumas regiões do cérebro (Guyton & Hall, 2006). No entanto, é importante salientar que a ação desta hormona está relacionada com a velocidade de ligação aos recetores de glucocorticoides (Walker et al., 2008).

Classificado como um biomarcador primário (McEwen, 2015) no que diz respeito à doença mental existem várias referências da sua relação com este tipo de patologias. Assim, e de acordo com a bibliografia está identificada uma relação entre a produção desta hormona e a doença mental (Karanikas, Antoniadis, & Garyfallos, 2014; Walker et al., 2013; Walker et al., 2008), nomeadamente aquando de um primeiro episódio não medicado, verificando-se um aumento desta hormona nas pessoas com esquizofrenia e

outras psicoses. Para além disso, está provado que a medicação antipsicótica reduz a produção de cortisol sendo que nas pessoas com patologia psicótica se verifica uma diminuição da expressão dos recetores de glucocorticoides em pessoas com esquizofrenia (Walker et al., 2013).

O modelo de desenvolvimento neurológico vigente sugere que os danos traumáticos no hipocampo no início da vida podem resultar no aumento da vulnerabilidade ao desenvolvimento de psicose. Além disso, a existência de uma causa neural pode estipular um aumento da suscetibilidade para o desenvolvimento de psicose no contexto de stresse. Com efeito, esta característica em conjunto com os danos no hipocampo e a consequente interrupção do eixo hipotálamo-hipófise, que pode resultar numa disfunção ao nível da secreção de cortisol em resposta ao stresse, constituem factos que desempenham um papel central nos mecanismos patofisiológicos que estão na base da psicose (Karanikas et al., 2014; Karanikas & Garyfallos, 2015). Para além disso, e no que diz respeito à esquizofrenia, existem evidências de anormalidades ao nível do hipocampo, constatando-se uma relação inversa entre o volume do hipocampo e a secreção basal de cortisol. Para além disso alguns estudos relatam a diminuição do volume do hipocampo em pessoas com esquizofrenia quer aquando do primeiro episódio da doença quer em situação crónica (Geuze, Vermetten, & Bremner, 2005; Steen, Mull, McClure, Hamer, & Lieberman, 2006). Esta diminuição do hipocampo correlaciona-se com alterações ao nível do desempenho cognitivo estando associada à diminuição da capacidade e velocidade de resposta, perda de memória e função executiva, conhecimento verbal e abstração (Antonova et al., 2004).

### **2.2.2. Alfa amílase**

A alfa amílase é uma das proteínas constituintes da saliva existente em maior percentagem. Esta enzima encontra-se sob controlo neuro-hormonal e é importante para a digestão dos carboidratos e têm um importante papel na imunidade ao nível da mucosa da cavidade oral, já que inibe a adesão e o crescimento de bactérias (Rohleder &

Nater, 2009b; Wolf, Nicholls, & Chen, 2008). A sua secreção é condicionada por estimulação simpática refletindo por isso a atividade do sistema nervoso simpático (Wolf et al., 2008). Assim, esta enzima é referida como um marcador do stresse induzido pela atividade do sistema nervoso simpático. Por oposição a diferentes moléculas presentes no fluido oral, a amílase salivar não é transportada para a saliva, nem por transporte ativo nem por difusão passiva. Esta enzima é produzida localmente pelas glândulas salivares, fazendo com que os níveis desta enzima não representem a quantidade da enzima na circulação em geral, ou até mesmo ao nível gastrointestinal (Granger, Kivlighan, el-Sheikh, Gordis, & Stroud, 2007). Assim, está documentada que uma atividade elevada desta enzima está associada a um reduzido risco de diferentes patologias da cavidade oral (Granger et al., 2007).

Baseada na informação fornecida por Gilman et al. (1979) a secreção desta enzima aumenta em reposta ao exercício físico. Existem vários estudos que referem a existência de correlação positiva entre a secreção de alfa amílase e os níveis plasmáticos de norepinefrina, em resposta ao exercício físico (Chatterton, Vogelsong, Lu, Ellman, & Hudgens, 1996). Tendo em conta a facilidade e o custo efetivo de acesso à saliva, tem-se verificado um número crescente de estudos em que é utilizada a saliva com claras vantagens relativamente a outros métodos que incluem a avaliação de parâmetros eletrofisiológicos (Rohleder & Nater, 2009b).

No que diz respeito à determinação desta enzima a doença mental, existem diferentes estudos, nomeadamente ao nível das perturbações alimentares como a anorexia (Monteleone, Scognamiglio, Canestrelli, et al., 2011; Monteleone, Scognamiglio, Monteleone, et al., 2011), psicose (Inagaki et al., 2010), perturbação da ansiedade (Van Veen et al., 2008, 2009), perturbação do pânico (Y. Tanaka et al., 2012), perturbação obsessivo-compulsiva (Lord, Hall, Soares, & Steiner, 2011), depressão (Y. Tanaka et al., 2012) e esquizofrenia (Ieda et al., 2014; Inagaki et al., 2010).

Relativamente à esquizofrenia diferentes estudos apontam, para a existência de alterações no estado de saúde, podendo surgir diferentes patologias (Buckley et al., 2009; Naber & Lambert, 2012; Pearsall et al., 2014; Stubbs et al., 2014). Desta forma, e tendo em conta os escassos estudos existentes que visam avaliar a atividade da enzima alfa amílase

em pessoas com esquizofrenia, sendo a desregulação autonómica uma realidade em pessoas com esquizofrenia, verifica-se um aumento da atividade da alfa amílase nestas pessoas comparativamente com as pessoas sem a patologia (Inagaki et al., 2010). Para além disto e quando estudado o sistema nervoso parassimpático verifica-se, nas pessoas com esquizofrenia, uma diminuição da atividade do parassimpático acompanhada de um aumento na atividade do sistema nervoso simpático correlacionado com o aumento da atividade da alfa amílase (Ieda et al., 2014; Inagaki et al., 2010). Estes trabalhos evidenciam a existência de alterações ao nível do sistema nervoso autónomo em pessoas com esquizofrenia, no entanto os mecanismos subjacentes à patologia que influenciam este sistema permanecem por esclarecer.

### **2.3. Neurobiomarcadores**

Diferentes autores relatam um enorme conjunto de moléculas/vias de sinalização que se encontram desreguladas, na esquizofrenia, recorrendo à análise de fluidos como plasma (Tomasik, Schwarz, Guest, & Bahn, 2012), soro ou líquido cefalorraquidiano (Oertel-Knöchel et al., 2011; Wan, Soares, & Waring, 2012) ou até dados obtidos por métodos de imagem utilizando diferentes metodologias de pesquisa (English, Pennington, Dunn, & Cotter, 2011; Luck et al., 2011; Patel, 2014; Pillai & Buckley, 2012; Tregellas, 2014). Para além disso também a obtenção de sinais através de exames de diagnóstico pode constituir um método com potencial para fornecer informação acerca de possíveis biomarcadores para esta patologia, sendo exemplo os sinais fornecidos pelo eletroencefalograma, ou a informação facultada aquando da realização de ressonância magnética funcional, tomografia por emissão de positrões ou tomografia por emissão de fotão simples (English et al., 2014; Luck et al., 2011; Tregellas, 2014).

Outros estudos, sugerem que para além de alterações genéticas (Cox, Chan, & Bahn, 2015; Niculescu, 2014), também existem importantes alterações na integridade do citoesqueleto bem como na organização e funções celulares, consistentes com as alterações na função e na plasticidade sináptica que se verificam na esquizofrenia (Pillai &



Buckley, 2012). Para além disso, estão descritas também alterações ao nível das vias metabólicas como a via da glicólise-gliconeogénese, alterações do sistema imunitário, (Cox et al., 2015; Stuart & Baune, 2014) ou mesmo ao nível das proteínas mitocondriais, sendo referenciadas algumas proteínas com interesse para a esquizofrenia entre elas a DNM1, GSN, NSF e a SEPT3 (English et al., 2011; Tomasik et al., 2012).

No entanto, são ainda necessários mais estudos com o objetivo de refinar e validar esta abordagem, através do desenvolvimento de um painel de biomarcadores de soro para um melhor diagnóstico e, mais importante ainda, a identificação de biomarcadores com o objetivo de estes serem utilizados para prever o risco de conversão ou de transição desta patologia, em indivíduos com risco (Chan et al., 2015). Para além de todos estes tipos de possíveis biomarcadores, as moléculas sinalizadoras neuronais têm vindo a ser descritas por diferentes autores como capazes de serem consideradas indicadores da esquizofrenia.

Alterações no desenvolvimento cerebral e na contínua neuroplasticidade desempenham papéis importantes na patogénese da esquizofrenia. Para além disso, as moléculas que regulam as funções relacionadas com a neuroplasticidade, tais como o posicionamento neuronal, a neurogénese e as funções cognitivas, estão direta ou indiretamente relacionados com a neurotransmissão e neuroproteção glutamatérgica, gabaérgica ou dopaminérgica. Assim, e com base em estudos moleculares nomeadamente genómicos post mortem, têm sido descritas diferentes moléculas associadas à neuroplasticidade na esquizofrenia entre elas a reelina, a Disc1 (interrompido-in-1 esquizofrenia), a proteína quinase serina e a treonina AKT1 (V-akt murina timoma homólogo do oncogene viral 1, Oncogene AKT1), a disbindina, a neuregulina / ErbB4, e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (Pillai & Buckley, 2012).

A reelina, consiste numa proteína da matriz extracelular segregada, que regula os processos de migração e posicionamento neuronal adequados e o desenvolvimento precoce, modula a plasticidade sináptica, aumentando a indução e manutenção da potenciação a longo prazo. Na idade adulta a reelina é expressa principalmente nos interneurónios GABAérgicos do córtex e no hipocampo e altera a atividade recetor N-

metil-D-aspartato glutamato (NMDAr), modulando assim a plasticidade sináptica, a aprendizagem e a formação da memória (Pillai & Buckley, 2012; Schroeder, Buret, Hill, & van den Buuse, 2015).

Na esquizofrenia estão descritos níveis reduzidos da expressão de reelina assim como a hipermetilação do promotor RELN (Pillai & Buckley, 2012). Para além disso, diferentes estudos apontam para uma expressão reduzida, até 50%, desta proteína e do seu RNAm em cérebros de doentes com esquizofrenia post-mortem (Guidotti et al., 2000; Impagnatiello et al., 1998; Knable, Barci, Webster, Meador-Woodruff, & Torrey, 2004).

Relativamente à proteína Disc1, têm sido relatadas as suas diferentes funções ao nível do neurodesenvolvimento. Para além desta característica, esta proteína encontra-se em diferentes localizações celulares e em diferentes períodos de tempo de desenvolvimento do cérebro (Randall, Kurihara, Brandon, & Brown, 2014). Alguns estudos têm sugerido uma associação entre a alteração desta proteína e doenças como a esquizofrenia, a doença bipolar, a depressão e o autismo (Duff, Macritchie, Moorhead, Lawrie, & Blackwood, 2013; Hashimoto et al., 2006; Li et al., 2006; Thomson et al., 2005). No entanto, a informação muitas vezes é contraditória, existindo outros estudos que refutam a associação desta proteína com a esquizofrenia (Mathieson et al., 2012).

A proteína AKT constitui um interveniente bem caracterizado da via de sinalização mediada pela quinase PI3, desempenhando um importante papel regulando o crescimento celular, a apoptose, a síntese de glicogénio e outras respostas celulares através de sua fosforilação. A alteração na sinalização desta proteína tem vindo a ser associada à esquizofrenia, já que existem estudos genéticos que mostram a associação de polimorfismos do gene AKT1 com esta população (Pillai & Buckley, 2012; Weickert et al., 2012).

Relativamente à expressão do gene e da proteína disbidina 1 (DTNBP1), esta está presente em todos os tecidos incluindo o cérebro. A proteína pode ser encontrada no corpo das células neuronais de inúmeras zonas cerebrais, verificando um aumento da sua expressão nas zonas pré-sinápticas, especificamente na formação do hipocampo, do núcleo estriado, da substância negra, dos núcleos profundos do cerebelo e da substância gelatinosa da espinal medula (Arnold et al., 2004). Relativamente à sua associação com a

esquizofrenia, existem estudos pos-mortem (Arnold et al., 2004; Straub et al., 2002), que referem diminuições na expressão desta proteína no córtex pré-frontal e hipocampo de doentes com esquizofrenia (Talbot et al., 2004; Tang et al., 2009).

A “neuroglin1” (NRG1) desempenha diversas funções no sistema nervoso central, nomeadamente na mielinização, no desenvolvimento de interneurónios GABAérgicos, na formação de espinhas dendríticas, na migração de células gliais radiais durante o desenvolvimento cortical, na plasticidade neuronal através da função do recetor de NMDA, e para além disso na expressão de recetores de dopamina e serotonina e transportadores da monoamina (Pillai & Buckley, 2012). Assim alterações na sequência da proteína NRG1 podem ter várias implicações em relação à fisiopatologia da esquizofrenia. Desta forma, os efeitos do NRG1 nos recetores do N-metil-D-aspartato (NMDA) devem ser vistos como uma possível ligação à fisiopatologia da esquizofrenia, particularmente à luz da hipótese de esquizofrenia glutamatérgica (Arnold et al., 2004; Pillai & Buckley, 2012).

Outra molécula importante envolvida na neuroplasticidade é o BDNF, alvo de estudo neste projeto, e que analisaremos de seguida em maior detalhe.

### **2.3.1. Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)**

Os fatores neurotróficos têm origem numa família de proteínas que promovem a diferenciação e sobrevivência dos neurónios para além de participarem na modulação da transmissão e plasticidade sinápticas (Kermani & Hempstead, 2007) estando também associados à modulação das vias dopaminérgicas (Saha, Liu, & Pahan, 2006; Yacoubian & Standaert, 2009). No que diz respeito à síntese destas proteínas, inicialmente todas são sintetizadas na forma de pré- e pró- neurotrofinas. Posteriormente o mRNA das neurotrofinas direciona a síntese da proteína inicial para o retículo endoplasmático, através da sequência sinal, para culminar na via secretora. Desta forma, a sequência sinal é clivada no retículo endoplasmático, dando origem às pró-neurotrofinas, que através de ligações não covalentes formam dímeros, que na forma de pró-neurotrofinas podem ser

clivados intracelularmente, o que acontece antes de serem secretados, ou extracelularmente o que acontece depois de serem secretados, sendo opção também nunca virem a ser clivados (Lessmann, Gottmann, & Malsangio, 2003; Pillai & Buckley, 2012; Smith et al., 2013). O processo de clivagem das pró-neurotrofinas dá origem a neurotrofinas que são designadas de maduras, sendo que, quer as pró-neurotrofinas quer as formas maduras das neurotrofinas tem a capacidade de atuar como moléculas sinalizadoras, possuindo contudo, características de sinalização distintas (Lee, Kermani, Teng, & Hempstead, 2001).

Assim, no caso do BDNF, a sua expressão no sistema nervoso, desempenha um papel importante no desenvolvimento e manutenção do sistema nervoso central e periférico, na proliferação, plasticidade e sobrevivência neuronal (Yulug et al., 2009TB). Verifica-se ser abundante especialmente no hipocampo, córtex cerebral, estriado e amígdala, e estruturas cerebrais envolvidas nos processos de aprendizagem e memória (Vaynman et al., 2003TB). Para além destas funções existem evidências do envolvimento do BDNF na neurogênese do hipocampo. (Schneider et al. 2000; Karege et al. 2002).

O BDNF é sintetizado como uma isoforma precursora com peso molecular de 32 kDa (proBDNF) que posteriormente por clivagem proteolítica dá origem a uma isoforma madura de 14 kDa (matBDNF) ou a uma isoforma truncada de 28 kDa (Mowla et al., 2001; Seidah et al., 1999TF) (Pillai & Buckley, 2012). As diferentes isoformas possuem funções diferentes em células diferentes. Assim, a isoforma matBDNF tem a capacidade de se ligar aos recetores tirosina cinase B (Trk B) induzindo a ativação de proteínas como Ras, Raf, MEKs desencadeando uma série de vias de sinalização que podem estar envolvidas na potenciação a longo prazo (LTP) no hipocampo, um processo de reforço sináptico associado à aprendizagem e à memória, na modulação da secreção de neurotransmissores, na plasticidade sináptica, na resistência ao stresse e na sobrevivência celular induzindo a expressão de proteínas da família bcl-2 e inibidoras das caspases, e inibindo a expressão de proteínas pro-apoptóticas como a Bax e a Bad (Pillai & Buckley, 2012). O BDNF possui também a função de aumentar a expressão de enzimas antioxidantes e aumentar a reparação dos danos do ADN, promovendo a sobrevivência neuronal, o crescimento de neurites e a sinaptogênese. Para além disso, o BDNF possui

ainda um papel importante na formação de circuitos neuronais no cérebro incluindo os que regulam a hemóstase energética, e está envolvido no controlo de múltiplos aspetos relacionados com os padrões circadianos do comportamento e dos processos neuroendócrinos relacionados com a hemostase energética (Marosi & Mattson, 2014) (Patapoutian et al., 2001; Dechant et al., 2001TF) (Pillai & Buckley, 2012). Por outro lado, a isoforma proBDNF tem afinidade para o recetor de neurotrofinas, provocando efeitos de antiplasticidade e pró-apoptóticos já que fosforilam e desativam agentes pró-apoptóticos (Halbook et al., 2006; Kermani et al., 2007; Santos et al., 2010). Esta proteína encontra-se expressa de maneira diferente nos diferentes tecidos cerebrais e os seus níveis de expressão podem ser influenciados pela nutrição, metabolismo, comportamento e fatores associados ao stresse (Ahmed, Mantini, Fridberg, & Buckley, 2015).

Diferentes estudos relativos a transtornos psiquiátricos e doenças neurodegenerativas relatam alterações nos níveis de BDNF, indicando que é possível considerar o BDNF como um biomarcador interessante nestas patologias (Guidotti et al., 2014; Januar et al., 2015).

Relativamente aos estudos já realizados cujos objetivos se debruçam no papel do BDNF na esquizofrenia, existem referências de estudos pré-clínicos e clínicos realizados essencialmente em roedores. Os estudos clínicos reportam o papel do BDNF na esquizofrenia recorrendo a amostras cerebrais post mortem, mas também utilizando outras fontes de amostras periféricas como soro, plasma ou líquido cefalorraquidiano (Pillai & Buckley, 2012). Uma significativa parte dos estudos relata a existência de um polimorfismo de nucleotídeo único no gene BDNF nesta patologia e a sua expressão periférica ganhou forte interesse, na última década, tendo em conta a sua relevância na incidência da esquizofrenia e no funcionamento neurocognitivo (Ahmed et al., 2015; Notaras et al., 2015). A substituição da valina (Val66Met) pela metionina no códon 66 do BDNF está associada, neste polimorfismo, à ineficiência no transporte dependente da atividade do RNAm BDNF e da proteína para as dendrites contribuindo assim para a redução da densidade dendrítica, défices neurocognitivos assim como também défice na conectividade sináptica (Ahmed et al., 2015). Apesar de descrito que o transporte intracelular de BDNF influencia a sobrevivência celular em detrimento da morte por

apoptose no sistema nervoso central, os estudos clínicos demonstram interesse pelas medições periféricas como índices da atividade do sistema nervoso central. Assim, a forma como as medições periféricas de BDNF no soro e plasma refletem a atividade do sistema nervoso central permanece aberta, já que existem estudos que referem evidências da diminuição da expressão de BDNF no plasma em pessoas que apresentam diagnóstico de esquizofrenia (Adachi, 2014) no entanto e por outro lado, existem estudos em que a mesma relação não se verifica (Ahmed et al., 2015; Chen et al., 2014; Mitchelmore & Gede, 2014).

Tendo em conta a via de sinalização do BDNF, estudos referem que uma diminuição da secreção do BDNF pode causar a redução na ativação das vias de sinalização dependentes dos receptores de tropomiosina quinase B (TrkB), resultando em perda sinática nos neurónios corticais o que corrobora a constatação de que pessoas que apresentam esquizofrenia demonstram uma diminuição da estrutura cortical sinática (Adachi, 2014).

Na etiologia multifatorial da esquizofrenia, a teoria de que o BDNF constitui um biomarcador permanece questionável. No entanto, os diferentes papéis que este gene e respetiva proteína apresentam na função sináptica pode futuramente influenciar o desenvolvimento de novas terapêuticas para esta patologia. Algumas abordagens poderão passar pelo desenvolvimento de moléculas que aumentem a expressão dos níveis de BDNF e TrkB, da fosforilação ou inserção membranar de TrkB, ou da conversão de pro-BDNF em BDNF maduro. Muitos esforços têm sido feitos para aprofundar o papel do BDNF nas doenças do cérebro que estão associadas, a uma diminuição generalizada na função do BDNF. Tendo em conta que o BDNF passa a barreira hematoencefálica, através de um sistema de transporte rápido e saturável, e em ambas as direções, os níveis periféricos da concentração de BDNF refletem os níveis centrais (Schmolesky, Webb, & Hansen, 2013). A investigação tem-se demonstrado desafiadora no desenvolvimento de metodologias específicas de entrega de fármacos no sistema nervoso central (Adachi, 2014).

Para além da proteína BDNF, existem outras proteínas com funções neurotróficas e que possuem um papel igualmente importante na esquizofrenia, sendo a proteína S100 $\beta$  uma dessas proteínas.

### **2.3.2. S100 $\beta$**

As proteínas S100 são uma família de pequenas proteínas ácidas, ligantes do cálcio, com pesos moleculares entre os 9 e 13 kDa que se encontram presentes no sistema nervoso central e periférico de vertebrados (Gattaz et al., 2000). O nome dado a esta família deriva do facto de estas proteínas serem 100% solúveis em sulfato de amónio a pH neutro (Leclerc, 2013). Estas proteínas são sensíveis aos níveis de Ca<sup>2+</sup> e interagem com proteínas-alvo, modulando, desta forma, a sua atividade.

As proteínas S100 possuem como função a retransmissão de sinais de recetores na superfície da célula a moléculas alvo dentro da célula, no citoplasma ou no núcleo. Ao nível extracelular várias proteínas da família S100 possuem a capacidade de se ligar ao recetor RAGE (receptor for advanced glycation end products) que ativa diferentes vias de sinalização intracelular. Em geral, existem cinco funções intracelulares descritas para a família das proteínas S100: i) a regulação da fosforilação mediada por proteínas cinases; ii) a modulação da atividade enzimática; iii) a manutenção da morfologia e motilidade celulares; iv) a promoção da homeostase do cálcio para v) influenciar algumas vias de transdução de sinal. Desta forma, esta família de proteínas está envolvida num conjunto de processos celulares incluindo a tradução de sinal de cálcio, a proliferação e diferenciação celular e a regulação da motilidade celular (Heizmann, 1999; Leclerc, 2013; Smith & Shaw, 1998).

A proteína S100 $\beta$ , é encontrada em níveis elevados no cérebro humano, principalmente em astrócitos e é a mais abundante da família das S100 no sistema nervoso central, encontrada no cérebro em concentrações de 30 a 100 vezes mais elevadas que noutros tecidos (Yelmo-Cruz, Morera-Fumero, & Abreu-González, 2013). A S100 $\beta$  tem como funções a mediação da transdução de sinais do cálcio, para além de

funções neurotróficas, gliotróficas e mitogénicas que influenciam o desenvolvimento e a manutenção do sistema nervoso. Dependendo da concentração, a proteína S100 $\beta$  pode ter efeitos tróficos ou tóxicos. Assim, em concentrações diminuídas, na ordem dos nanomolar, esta proteína assume funções na estimulação do crescimento neuronal e aumento da sobrevivência neuronal durante o desenvolvimento, enquanto em concentrações mais elevadas, na ordem dos micromolar, esta proteína assume efeitos destrutivos aumentando a expressão da citocina pró-inflamatória IL-6 e induzindo a morte neuronal por apoptose (Donato et al., 2009; Leclerc, 2013; Michetti et al., 2012). Relativamente à sua expressão, esta verifica-se ao nível dos astrócitos, oligodendrócitos e células de Schwann, no entanto, pode também ser encontrada em tecidos para além do sistema nervoso como nos condrócitos, adipócitos e melanócitos, sendo que a concentração de S100 $\beta$  extracraniana é muito inferior a encontrada no tecido neuronal (Donato et al., 2009).

Esta proteína pode ser quantificada quer no líquido cefalorraquidiano quer no soro sanguíneo, sendo a sua concentração independente da idade e sexo da pessoa. Existem também diferentes estudos que descrevem a deteção desta proteína em estudos utilizando amostras post-mortem (Rothermundt, Ahn, & Jörgens, 2009).

No que diz respeito ao mecanismo de libertação da proteína no sangue existem inúmeras incertezas, sendo que a teoria mais aceite consiste na passagem desta proteína para o sangue devido a alterações na barreira hematoencefálica, sendo a presença da S100 $\beta$  no soro, um marcador precoce da disrupção da barreira hematoencefálica, depois de um golpe cerebral mas não como sinal de dano neuronal (Leclerc, 2013).

Desta forma, a proteína S100 $\beta$  tem vindo a ser estudada como biomarcador de diferentes patologias, nomeadamente na área da doença mental, em patologias como Alzheimer, Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla e esquizofrenia, patologia cardíaca, patologias que afetam a imunidade, como a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana e, em diferentes tipos de cancro, como por exemplo o melanoma, esta proteína tem potencial para realizar o diagnóstico, o prognóstico e a recorrência para além da disseminação metastática (Donato et al., 2009; Markowitz, Mackerell, Carrier, Charpentier, & Weber, 2005; Markowitz, MacKerell, & Weber, 2007;



Michetti et al., 2012; Steiner, Bogerts, Schroeter, & Bernstein, 2011; Yordan, Erenler, Baydin, Aydin, & Cokluk, 2011).

No que se refere à esquizofrenia os estudos foram inicialmente realizados com o objetivo de investigar a presença de proteínas da família S100 como marcadores das células cerebrais, neurónios e astrócitos (Janković, Jakulić, & Horvat, 1980, 1982).

No entanto existem estudos que referem a sua pesquisa deste 1999 tendo-se verificado um aumento da concentração da proteína S100 $\beta$  no soro sanguíneo, em pessoas com esquizofrenia, em vários estádios da doença comparativamente com pessoas sem a patologia. No entanto, não foi referida qualquer correlação entre a concentração da proteína e a idade aquando do primeiro episódio da doença ou até mesmo a duração da mesma, apesar de existir uma tendência para um aumento da concentração em pessoas com sintomatologia residual e com sintomas psicóticos durante um longo período (Wiesmann et al., 1999). Para além disso, o aumento da concentração da proteína S100 $\beta$  parece estar parcialmente correlacionada com exacerbações agudas e com a severidade dos sintomas negativos (Rothermundt et al., 2001; Rothermundt, Ponath, Glaser, Hetzel, & Arolt, 2004; Zhang et al., 2010). Para além dos estudos em que foram utilizadas amostras sanguíneas existem também estudos realizados em que foram utilizadas amostras post-mortem que referem que o tecido cerebral das pessoas com esquizofrenia apresenta imunopositividade para a proteína S100 $\beta$  na zona cortical do cérebro (Dean et al., 1999; Steiner et al., 2008).

Para além disso, estudos genéticos referem a existência de polimorfismos de nucleotídeo único associados ao gene S100 $\beta$ , em pessoas com esquizofrenia quando comparadas com pessoas sem a patologia, existindo uma correlação com a presença da proteína no soro sanguíneo e com a expressão do RNAm da mesma proteína (Hohoff et al., 2010; Liu et al., 2005).

Assim, e de acordo com todos os estudos já referidos, é possível concluir que a proteína S100 $\beta$  pode estar relacionada com a fisiopatologia da esquizofrenia, ou seja, esta proteína parece ter um papel importante nas diferentes hipóteses de patogénese da esquizofrenia nomeadamente as referentes à dopamina, glutamato, neurodegenerativa, glial, redução da rede de fibras nervosas, neuroinflamatória e alteração do metabolismo

da glicose (Hohoff et al., 2010; Liu et al., 2005; Steiner et al., 2011; Yordan et al., 2011; Zhang et al., 2010).

No que diz respeito à hipótese da dopamina relacionada com a patogénese de esquizofrenia, ensaios em cultura de células indicam que a proteína S100 $\beta$  tem a capacidade de ligação ao recetor da dopamina D2 aumentando a sinalização deste recetor (Liu, Buck, & Neve, 2008). Outra das hipóteses descritas para a patogénese da esquizofrenia está associada ao glutamato, sendo que de acordo com diferentes estudos realizados em linhas celulares, a proteína S100 $\beta$  aumenta a captação do glutamato nos astrócitos, o que contribui para a redução da concentração do glutamato na sinapse para além de inibir a libertação de S100 $\beta$  astroglial (Tramontina, Leite, et al., 2006; Tramontina, Tramontina, et al., 2006). Evidências provenientes também de estudos celulares e no âmbito da hipótese neurodegenerativa que explica o desenvolvimento da esquizofrenia apontam para o facto de concentrações elevadas de S100 $\beta$  conduzirem à morte neuronal por via da apoptose (Van Eldik & Wainwright, 2003). No caso da hipótese glial, existem evidências de que o aumento da expressão e libertação da proteína S100 $\beta$  conduz à ativação astroglial, para além da perda de oligodendrócitos que expressam a proteína S100 $\beta$  conduzir à perda de mielina e à degeneração de oligodendrócitos (Steiner, Bielau, Bernstein, Bogerts, & Wunderlich, 2006; Steiner et al., 2008). Uma outra abordagem associada à patogénese da esquizofrenia prende-se com a hipótese que refere a diminuição da rede de fibras nervosas. Estudos *in vivo* e *in vitro* apontam para que o aumento da concentração de S100 $\beta$  proporciona a rarefação de dendrites e sinapses (Van Eldik & Wainwright, 2003; Whitaker-Azmitia et al., 1997). Tendo em conta que o desenvolvimento da esquizofrenia pode estar relacionado com alterações ao nível neuroinflamatório, e de acordo com diferentes estudos, verifica-se que a proteína S100 $\beta$  ativa a molécula ciclo-oxigenase 2 e a expressão de óxido nítrico sintetase induzido em células microgliais. Para além disso, a proteína S100 $\beta$  constitui um marcador potencial da disfunção da barreira hematoencefálica para além de que existem evidências de que células T CD8<sup>+</sup> e NK humanas expressam e secretam a proteína em questão sob estimulação (Adami, Bianchi, Pula, & Donato, 2004; Bianchi, Adami, Giambanco, & Donato, 2007; Marchi et al., 2004; Steiner et al., 2011).

Para além de todas estas hipóteses que explicam o desenvolvimento da esquizofrenia e nas quais a proteína S100 $\beta$  tem revelado ter um papel importante, existe ainda uma última hipótese relacionada com a alteração do metabolismo glicolítico. Assim, e de acordo com esta alteração ao nível da obtenção de energia, verifica-se que a proteína S100 $\beta$  pode aumentar o fluxo energético ativando a glicólise e glicogenólise (Landar, Caddell, Chessher, & Zimmer, 1996; Netto et al., 2006; Suzuki & Kato, 1985; Zimmer & Van Eldik, 1986). Existem outros factos que contribuem para esta teoria, como a existência de estudos que referem a associação entre o aumento sérico da proteína S100 $\beta$  e a resistência à insulina e a libertação da proteína no tecido adiposo regulada em jejum, pela insulina e adrenalina (Suzuki, Kato, & Nakajima, 1984; Suzuki & Kato, 1986). Por fim, e ainda relacionado com esta hipótese, existem estudos que apontam para que quando existe deficiência no aporte de glicose no cérebro, verifica-se um aumento da libertação da proteína S100 $\beta$  por células tais como os astrócitos e os oligodendrócitos o que vai conduzir à redução da expressão e da secreção de S100 $\beta$  nos astrócitos (Gerlach et al., 2006; Steiner et al., 2008).

Com o objetivo de provar a relevância biológica dos achados relacionados com a proteína S100 $\beta$  na esquizofrenia, os estudos não devem ser reduzidos a avaliações psicopatológicas. Desta forma, a realização de estudos que incluam a combinação da avaliação da concentração da proteína S100 $\beta$  com os parâmetros pré-estabelecidos da patologia possuem elevado potencial assim como as informações fornecidas pelos métodos de imagem, já que possuem a capacidade de fornecer informação estrutural e funcional simultaneamente.

## **2.4. Atividade Física e Exercício Físico**

A atividade física e exercício físico são frequentemente usados, incorretamente, como sinónimos. A atividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido pela contração dos músculos esqueléticos que requer aumento substancial de necessidades calóricas acima do consumo energético em repouso. Por outro lado o

exercício é uma forma de atividade física, planejada, estruturada com o movimento corporal repetitivo e realizada com objetivo de melhorar e / ou manter um ou mais componentes da aptidão física (Gorczyński & Faulkner, 2010; Pescatello, Arena, Riebe, & Thompson, 2014).

A aptidão física é definida como um conjunto de atributos ou características que os indivíduos têm ou alcançam que se relacionam com a sua capacidade de realizar atividade física (Pescatello et al., 2014).

Existe ainda outro conceito importante que é o de capacidade aeróbica que é definida como a capacidade máxima para adquirir, transportar e utilizar o oxigênio ou, a capacidade de obter e utilizar o oxigênio para produzir energia e conseqüentemente alimentar as células musculares na atividade muscular durante o exercício ou ainda, o consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$  max.), a maior taxa em que o oxigênio pode ser consumido durante o exercício (McArdle, 2011; McNarry & Jones, 2014; Pescatello et al., 2014; Vancampfort, Probst, et al., 2012; Vancampfort, Guelinckx, et al., 2015). Muitos fatores influenciam a capacidade aeróbica incluindo a eficiência pulmonar, a função cardíaca, o sexo, a idade, a condição de treino e os fatores genéticos. A capacidade aeróbica diminuída constitui um importante fator de risco para doença cardiovascular e morbidade global, incapacidade e mortalidade (Strassnig, Signorile, Gonzalez, & Harvey, 2014). Vários estudos recentes consideram que a capacidade aeróbica é um requisito essencial para aumentar a capacidade da pessoa envolver-se em atividades de vida diária significativas nos domínios sociais, vocacionais e de independência (Gorczyński & Faulkner, 2010; Kimhy et al., 2015; Strassnig et al., 2012; Vancampfort, Guelinckx, et al., 2015) e que a importância de promover intervenções dirigidas à melhoria da capacidade aeróbica, em pessoas com esquizofrenia, é considerável (Vancampfort et al., 2015). O colégio americano de medicina no desporto (ACSM) (2008) refere que outros estudos têm apoiado uma relação dose-resposta entre os níveis crônicos de atividade física e os resultados ao nível da saúde, de modo a que o maior benefício está associado com a maior quantidade de atividade física realizada (Garber et al., 2011). A atividade física regular e exercício físico estão associados a numerosos benefícios para a saúde física e mental em homens e mulheres (Garber et al., 2011; Haskell et al., 2007).

De acordo com as *guidelines* para o exercício da ACSM existe um conjunto de benefícios de saúde e da aptidão física associados à atividade física regular e/ou exercício físico. No que refere, à função respiratória os benefícios do exercício estão relacionados com o aumento do consumo de  $VO_2$ max. resultante de adaptações centrais e periféricas, a diminuição da ventilação por minuto para uma determinada intensidade submáxima absoluta, a diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial a uma determinada intensidade submáxima, a diminuição do consumo de oxigénio para o miocárdio para uma determinada intensidade submáxima absoluta, o aumento da densidade de capilares no músculo-esquelético, o aumento do limite de exercício para a acumulação de lactato no sangue e o aumento do limite de exercício para o aparecimento de sinais ou sintomas de doença (Pescatello et al., 2014). Na função cardiovascular os benefícios do exercício físico verificam-se, na redução dos fatores de risco de doença cardiovascular, nomeadamente, a diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica, o aumento dos níveis de colesterol (lipoproteínas de alta densidade) e a diminuição triglicédeos no soro, a redução da gordura corporal total e da gordura intra-abdominal, a redução das necessidades de insulina e maior tolerância à glicose, a redução da adesividade e agregação das plaquetas sanguíneas e a redução de inflamação (Pescatello et al., 2014). Para além, dos benefícios anteriormente descritos, o exercício físico tem um importante papel na diminuição da morbilidade e mortalidade. O aumento dos níveis de atividade ou aptidão física estão associados à diminuição das taxas de mortalidade por doença arterial coronária, à diminuição das taxas de incidência de doença cardiovascular, doença arterial coronária, acidente vascular cerebral, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica, fraturas osteoporóticas, cancro do cólon e da mama, doença da vesícula biliar, a redução de todas as causas de mortalidade em pessoas pós-infarto do miocárdio que participem num treino de exercício de reabilitação cardíaca (Pescatello et al., 2014). O exercício físico promove ainda a diminuição da ansiedade e da depressão, a melhoria da função cognitiva, a melhoria da função física e da vida independente em indivíduos mais velhos, o aumento do sentimento de bem-estar, um melhor desempenho no trabalho, nas atividades de lazer e desportivas, constituindo muitas vezes uma terapia eficaz para muitas doenças crónicas em idosos (Pescatello et al., 2014).

Por conseguinte, é importante para a saúde o desenvolvimento de estratégias que promovam o exercício como um tratamento para determinadas doenças associadas à inatividade física, como é o caso da esquizofrenia (Strassnig et al., 2012) pelo facto, de o exercício físico regular estar ligado a melhorias em diversos fatores físicos e mentais, e minimizar o risco de incidência de várias doenças e de mortalidade prematura (Pescatello et al., 2014; Vancampfort, De Hert, et al., 2015).

O exercício físico tem demonstrado ser eficaz no tratamento da depressão e perturbações de ansiedade e redução do stresse (Pearsall et al., 2014; Vancampfort, De Hert, et al., 2015), para além de possuir efeitos positivos sobre o bem-estar psicológico (Garber et al., 2011; Holley et al., 2011; Pearsall et al., 2014; Vancampfort, De Hert, et al., 2015), na qualidade de vida (Garber et al., 2011; Pearsall et al., 2014; Vancampfort, De Hert, et al., 2015), e ao nível das perturbações de ansiedade (Vancampfort, De Hert, et al., 2015). Está ainda associada a um menor risco do declínio cognitivo e de demência, aumenta a função cognitiva (Garber et al., 2011; Li et al., 2014) melhora a atenção, a velocidade processamento, a função executiva e de memória (Li et al., 2014).

A evidência científica demonstra que os efeitos benéficos do exercício são indiscutíveis, e os benefícios do exercício superam os riscos na maioria dos adultos (Cox, Burke, Gorely, Beilin, & Puddey, 2003; Pescatello et al., 2014). A participação em programas de exercício físico aeróbico e fortalecimento muscular, superior aos níveis mínimos recomendados, proporciona benefícios adicionais de saúde e resulta em níveis mais elevados de aptidão física (Haskell et al., 2007). Assim, a ciência procura contribuir para a compreensão dos mecanismos biológicos através dos quais o exercício físico proporciona benefícios para a saúde, e o perfil de exercício (frequência, intensidade, duração, quantidade, tipo e progressão de exercício) que está associado à obtenção dos melhores níveis de saúde e de qualidade de vida (Cox et al., 2003; Garber et al., 2011; Pescatello et al., 2014).

A aptidão física relacionada à saúde e o reforço da capacidade aeróbia estão intimamente aliadas com a prevenção de doenças e a promoção da saúde, e podem ser modificadas através da participação regular em atividade física e programas de exercício físico estruturados. Um objetivo fundamental dos programas de prevenção e reabilitação

primária e secundária deve ser a promoção da saúde, deste modo, os programas de exercício físico devem se concentrar na melhoria das componentes relacionadas com a saúde da aptidão física, incluindo o reforço da capacidade aeróbia (Pescatello et al., 2014).

Um programa de exercício físico ideal é projetado para atender saúde e metas de aptidão física do individuo ou do grupo de indivíduos (Pescatello et al., 2014). Uma área importante na promoção do exercício físico é criação de intervenções adequadas para promover o exercício físico entre as populações diversas que apresentam desafios únicos, este facto requer uma compreensão global das crenças, valores, ambientes e obstáculos da população ou do individuo e garantir que as atividades escolhidas são para prevenir, tratar ou controlar a doença, ou a condição de saúde (Cox et al., 2003). No entanto, um painel de peritos da ACSM (2008) concluíram que os benefícios importantes para a saúde podem ser obtidos através da realização de uma quantidade moderada de atividade física, se não em todos, na maioria dos dias da semana, e que os benefícios adicionais de saúde resultam de uma maior quantidade de atividade física. Deste modo não é evidente a quantidade e a qualidade da atividade física a realizar para se obter benefícios em termos de saúde, no entanto, é importante definir as componentes da sessão de um programa de exercício aeróbico (frequência, intensidade, duração, quantidade, tipo e progressão do exercício) (Pescatello et al., 2014).

Assim, vários métodos podem ser utilizados para estimar a intensidade durante o exercício. No entanto, o programa de exercícios deve ter início com intensidade leve a moderada, utilizando uma progressão gradual da quantidade e da qualidade do exercício físico (Cox et al., 2003). A prescrição de exercício parece ser útil, para reduzir possíveis lesões músculo-esqueléticas ou outras complicações (doença cardiovascular), esta deve incluir um aquecimento, sessão de exercício, arrefecimento e alongamentos (Cox et al., 2003; Pescatello et al., 2014)

A fase de aquecimento é composto por um mínimo de 5-10 min de atividade aeróbica de intensidade leve a moderada e resistência muscular, é uma fase de transição que permite que o corpo se adaptar à mudança fisiológica, biomecânica, e bioenergética A sessão de exercício aeróbico inclui, resistência, flexibilidade, exercício neuromotor e/ou desporto. A sessão de exercício é seguida por um período de arrefecimento envolvendo atividade de

resistência aeróbica e muscular de intensidade leve a moderada com duração de pelo menos 5-10 min. A finalidade do período de arrefecimento é para permitir uma recuperação gradual da frequência cardíaca e pressão arterial, e a remoção dos produtos finais do metabolismo dos músculos utilizados durante a fase mais intensa de exercício físico. Os exercícios de alongamentos devem ser realizados pelo menos 10 minutos após o aquecimento e o arrefecimento (Cox et al., 2003).

No que refere à duração do exercício aeróbico de acordo com ACSM (2014), a maioria dos adultos deve realizar exercício de intensidade moderada de 30 a 60 minutos por dia, 5 dias por semana num total mínimo de 150 minutos de exercício por semana ou exercício de intensidade vigorosa por um período mínimo de 30 a 60 minutos por dia, 3 dias por semana num total mínimo de 75 minutos por semana (Garber et al., 2011; Haskell et al., 2007; Pescatello et al., 2014), para além de que duas a três vezes por semana as pessoas devem ainda realizar exercícios de resistência, equilíbrio, agilidade e de coordenação (Garber et al., 2011; Pescatello et al., 2014).

O programa de exercícios deve ser modificado de acordo com diferentes parâmetros, nomeadamente a atividade física habitual da pessoa, a função física, o estado de saúde, os objetivos propostos e a resposta ao exercício utilizados (Garber et al., 2011; Pescatello et al., 2014).

A quantidade de exercício aeróbico recomendada é o produto da frequência, intensidade e tempo (duração) do exercício. A intensidade dos exercícios usualmente é estabelecida através da percentagem de  $VO_2$ máx., da frequência cardíaca máxima ou do equivalente metabólico (MET) (Haskell et al., 2007).

O  $VO_2$ max. fornece informações úteis sobre a capacidade do sistema de energia de longo prazo. A determinação do valor de  $VO_2$ max exige a intervenção dos sistemas respiratório, cardiovascular e neuromuscular. Assim, o  $VO_2$ max representa uma medida fundamental na fisiologia do exercício e serve como um padrão de comparação do desempenho da capacidade aeróbica (Garber et al., 2011; McArdle, 2011).

O equivalente metabólico (MET), múltiplo da taxa metabólica basal, equivale à energia necessária para o indivíduo se manter em repouso, representado pelo consumo de oxigénio ( $VO_2$ ) de aproximadamente 3,5 mL/kg-1/min-1. Quando se avalia o consumo de



energia em METs, representa-se o número de vezes pelo qual o metabolismo de repouso foi multiplicado durante uma atividade (McArdle, 2011; Pescatello et al., 2014). O American College of Sport Medicine sugere que a unidade MET seja utilizada como método para indicar e comparar a intensidade absoluta e gasto energético de diferentes atividades físicas (Pescatello et al., 2014). Conseqüentemente, um programa de exercício físico deve iniciar com exercícios de intensidade de leve a moderada, e vai progredindo de intensidade gradualmente à medida que a aptidão física dos indivíduos melhora (McArdle, 2011). Relativamente à quantidade o exercício é classificado como leve <3 METs, moderado> 3 e <6 METs e vigoroso> 6 METs (Garber et al., 2011; McArdle, 2011).

O Tipo de exercício aeróbico recomendado é o exercício pelo menos de intensidade moderada, que envolva grandes grupos musculares e solicite pouca habilidade para o praticar (Pescatello et al., 2014).

A progressão recomendada num programa de exercício aeróbico depende do estado de saúde e de aptidão física do indivíduo, e os objetivos do programa de exercício. A progressão pode consistir no aumento de qualquer um dos componentes frequência, intensidade, duração ou quantidade, no entanto, para respeitar a quantidade e qualidade de exercício recomendadas. A progressão deve ser feita gradualmente, evitando grandes aumentos em qualquer um dos componentes, para minimizar os riscos de lesão muscular, dor, cansaço inexplicável, e o risco de longo prazo de *overtraining* (Cox et al., 2003).

Deste modo, fatores como a saúde, a aptidão física ou o profissional de exercício clínico podem determinar o exercício físico e o nível de supervisão que é ideal para um indivíduo através da avaliação, inclui entre outras, avaliação médica, estado de saúde e os objetivos de exercício do indivíduo. A supervisão do exercício por um líder experiente pode melhorar a adesão ao exercício e pode melhorar a segurança para as pessoas com doenças crônicas (Cox et al., 2003; Pescatello et al., 2014).

Apesar dos efeitos benéficos, anteriormente descritos, do exercício físico sobre a saúde física e mental (Pearsall et al., 2014) ainda não existe nenhuma evidencia que explique adequadamente os mecanismos dos efeitos positivos do exercício físico na saúde mental (Gorczyński & Faulkner, 2010). Atualmente, os mecanismos plausíveis para a mudança psicológica através da atividade física e do exercício físico são as mudanças

bioquímicas como o aumento dos níveis de neurotransmissores (endorfinas e serotonina), as alterações fisiológicas (cardiovascular, muscular e termogénese) e as mudanças psicológicas (social, autonomia, percepções de competência, imagem corporal, autoeficácia e atenção (Gorczyński & Faulkner, 2010).

### **2.4.1. Exercício e Cortisol**

A Esquizofrenia é uma perturbação neuropsiquiátrica grave, provavelmente causada por uma interação de múltiplos fatores biológicos e ambientais, sendo que um dos fatores é a relação entre o stresse e a fisiopatologia da esquizofrenia em todas as fases da doença (Girshkin, Matheson, Shepherd, & Green, 2014; Nugent, Chiappelli, Rowland, & Hong, 2015). O cortisol tem o potencial para aumentar a atividade das vias da dopamina que têm sido implicadas na esquizofrenia e noutros distúrbios psicóticos (Mittal & Walker, 2011).

Anormalidades na função do eixo hipotálamico-pituitário-adrenal (HPA) têm sido descritas em pessoas com esquizofrenia (Hill et al., 2008). Estas apresentam uma desregulação do eixo HPA (Walker et al., 2008), a elevada atividade do eixo HPA aumenta os níveis de cortisol nas fases agudas da esquizofrenia crónica (Mondelli et al., 2010). No entanto o eixo HPA cumpre um papel fundamental na resposta a estímulos externos e internos, para induzir a secreção de cortisol no córtex adrenal, em resposta ao stresse psicológico (Girshkin et al., 2014; Hill et al., 2008; Huang et al., 2014; Jeon & Ha, 2015).

Para além disso, o cortisol responde sensivelmente a estímulos de autodefesa tais como a pressão psicológica, a ansiedade e o medo (Jeon & Ha, 2015). Assim, em resposta a estímulos externos que induzem o stresse psicológico, o cortisol desempenha um papel relevante no aumento da pressão arterial e nos níveis de glicose, permitindo ao corpo produzir o máximo de energia como parte do mecanismo de resposta ao stresse (Jeon & Ha, 2015).

Distúrbios no eixo HPA têm sido demonstrados especialmente durante altos níveis de stresse psicossocial. A resposta do eixo HPA ao stresse psicossocial e ao exercício

agudo é semelhante, embora a resposta durante o exercício seja mais forte (Powell, DiLeo, Roberge, Coca, & Kim, 2015).

O exercício físico é um estimulador eficaz para a libertação de cortisol (Powell et al., 2015) e tem sido referido como um regulador da resposta neuroendócrina nos testes em seres humanos (Wolf et al., 2008). Em resposta ao exercício, o hipotálamo ativa a secreção da hormona libertadora de corticotropina (CRH), que por sua vez, ativa a pituitária anterior, estimulando a libertação de ACTH, e esta estimula o córtex adrenal para liberar o cortisol (Hill et al., 2008; Steen et al., 2014). Uma vez libertado, o cortisol desempenha um papel importante na conversão de glicogénio em glicose no músculo-esquelético e no fígado, e das gorduras em ácidos gordos que são depois transportados no sangue para os músculos com o propósito de produção de energia metabólica (Hill et al., 2008; Jeon & Ha, 2015).

Os níveis de cortisol aumentam proporcionalmente com a intensidade do exercício, mas alcançar um nível final depende da duração total (tempo) de uma sessão de exercício (Hill et al., 2008). A maioria dos estudos de referência na fisiologia do exercício sugerem que o limiar de exercício físico necessário, para provocar uma resposta do eixo HPA, para a libertação do cortisol, é igual ou superior a 60% do consumo de oxigénio máximo dos indivíduos ( $VO_2max.$ ) (Hill et al., 2008). No entanto, vários estudos têm mostrado que o exercício físico igual ou superior a essa intensidade não foi capaz de provocar consequências nos níveis de cortisol (Jeon & Ha, 2015; Steen et al., 2014). Em contraste, exercício físico de baixa intensidade (40% de  $VO_2max.$ ) resulta numa redução dos níveis circulantes hormonais (Hill et al., 2008).

A capacidade do exercício físico aumentar os níveis de cortisol não depende apenas da intensidade, mas também da duração do exercício, é importante alcançar a melhor performance entre estes dois fatores para alcançar os níveis mais elevados de cortisol (Hill et al., 2008). O cortisol salivar como indicador do stresse tem sido reportado por vários estudos (Brenner et al., 2009; Corcoran et al., 2003; Huang et al., 2014; Jansen, Gispen-de Wied, & Kahn, 2000; Lord et al., 2011).

### **2.4.2. Exercício e Alfa amílase**

O uso enzima alfa amílase salivar (AAs) como um marcador para a atividade do SNS teve início no final da década de 70 do século passado, que verificou o aumento da AAs em resposta ao exercício. Posteriormente na década de 90, descreve-se também uma correlação positiva entre a AAs e a norepinefrina (Ehlert, Erni, Hebisch, & Nater, 2006; Nater & Rohleder, 2009; Rohleder & Nater, 2009) e da norepinefrina (Ehlert et al., 2006) em resposta ao exercício. Desde então, vários estudos comprovaram a resposta aguda da AAs ao exercício físico (Hatta, Nishihira, & Higashiura, 2013; Koibuchi & Suzuki, 2014; Nater & Rohleder, 2009; Rohleder, Nater, Wolf, Ehlert, & Kirschbaum, 2004), ao stresse psicossocial (Nater & Rohleder, 2009; Rohleder et al., 2004) e ao stresse físico (Koibuchi & Suzuki, 2014).

Vários estudos demonstram que o exercício físico aumenta a atividade da AAs (Nater & Rohleder, 2009; Oliveira et al., 2010; Rohleder et al., 2004) e, com uma relação dose-resposta de quanto maior a intensidade do exercício maior será a produção de AAs (Nater & Rohleder, 2009; Rohleder & Nater, 2009), mesmo quando o exercício é realizado até à exaustão verifica-se um aumento contínuo da atividade AAs (Nater & Rohleder, 2009; Rohleder & Nater, 2009).

Estes estudos foram replicados e obtiveram resultados idênticos. Assim, a realização de uma sessão de exercício físico pode ser considerada um fator determinante e de confiança para aumento da atividade AAs (Nater & Rohleder, 2009; Oliveira et al., 2010; Rohleder & Nater, 2009), mesmo em exercícios de curta duração ou com menor intensidade (Rohleder & Nater, 2009).

Indicadores biológicos confiáveis de reações ao stresse e à doença são marcadores valiosos. Biomarcadores como o cortisol, as catecolaminas (Nater & Rohleder, 2009; Rohleder & Nater, 2009), o lactato e os eletrólitos (Oliveira et al., 2010), foram relacionados de forma confiável para indicar a reatividade dos sistemas de stresse fisiológico de forma não invasiva (Nater & Rohleder, 2009; Rohleder & Nater, 2009). No entanto, os níveis da AAs foram significativamente mais elevados e reagiram mais

depressa do que os níveis de cortisol quando relacionados com o stresse psicológico (Nater & Rohleder, 2009; Rohleder & Nater, 2009).

Estudos anteriores sugerem que existe uma disfunção do SNA em pessoas com esquizofrenia (Ieda et al., 2012; Inagaki et al., 2010). Recentemente, a medição da AAs tem sido considerada uma ferramenta útil para avaliar SNA e o stresse mental (Ieda et al., 2012). Assim de acordo com a recente literatura a prática de exercício regular afeta o nível de AAs (Ieda et al., 2012; Koibuchi & Suzuki, 2014), e nas pessoas com esquizofrenia é fator importante no alívio dos sintomas psiquiátricos (diminui os sintomas de psicose e o stress (Beebe et al., 2005; Bredin, Warburton, & Lang, 2013; Li et al., 2014; Malchow et al., 2013; Pearsall et al., 2014) existindo uma correlação altamente significativa entre nível AAs e os sintomas psiquiátricos (Ieda et al., 2012). Esta relação intrínseca permite que os níveis de AAs avaliem a eficácia da aplicação de tratamentos não farmacológicos como os programas exercício físico em pessoas com esquizofrenia (Ieda et al., 2012; Koibuchi & Suzuki, 2014).

### **2.4.3. Exercício e o BDNF**

O BDNF promove a plasticidade cerebral como consequência do exercício físico regular e contribui para a manutenção de um cérebro saudável (Wolf, Melnik, & Kempermann, 2011; Zschucke, Gaudlitz, & Ströhle, 2013).

A nível neuroquímico e fisiológico, uma série de alterações agudas ocorrem durante e após o exercício físico e várias adaptações a longo prazo estão relacionadas com o exercício físico regular (Zschucke et al., 2013). Alguns destes mecanismos podem afetar o humor (através da serotonina e das endorfinas), outros têm funções neuroprotectoras (normalização do BDNF, atuam como agentes ansiolíticos), ou na alteração da reatividade ao stresse (Wolff et al., 2011).

A hipótese do neurodesenvolvimento da esquizofrenia postulou que a interação entre a genética e os eventos ambientais durante os períodos iniciais críticos no crescimento

neuronal, podem influenciar negativamente a maneira pela qual as células nervosas são estabelecidas, diferenciadas e seletivamente destruídas por apoptose (Wong et al., 2010). Assim, níveis mais baixos de BDNF são consistentes com a hipótese de que um déficit neste fator neurotrófico pode contribuir para as alterações estruturais e funcionais do cérebro subjacente à psicopatologia da esquizofrenia (Xiu et al., 2009; Zhang et al., 2015), incluindo os sintomas positivos (Weickert et al., 2013; Xiu et al., 2009), sintomas negativos (Xiu et al., 2009; Zhang et al., 2015), e discinesia tardia (Zhang et al., 2015), apoiando a hipótese de um processo neurodegenerativo.

Estudos mostraram uma correlação significativa entre níveis de BDNF no plasma e no líquido cefalorraquidiano de pessoas com esquizofrenia que nunca consumiram antipsicóticos (Weickert et al., 2013) sugerindo que os níveis de BDNF no sangue podem refletir os níveis no cérebro (Valiente-Gómez et al., 2014; Zhang et al., 2015).

No entanto, apesar da via bioquímica que induz a ativação da expressão do gene de BDNF através do exercício físico permanecer desconhecida (Xu, 2013), o exercício foi relacionado com a normalização dos níveis reduzidos de BDNF no sangue periférico (Schmolsky et al., 2013; Zschucke et al., 2013).

Vários estudos referem ainda que o exercício físico é um potente regulador da sobrevivência neuronal (Zschucke et al., 2013), da neurogênese adulta, da sinaptogênese e da plasticidade sináptica (Park & Poo, 2013).

Intervenções de com programas de exercício, já publicadas, relatam melhorias modestas mas significativas na atenção, na velocidade de processamento, na função executiva e na memória (Beebe & Smith, 2010). A prática regular de exercício físico também está associada com maior volume do hipocampo e melhoria da saúde neuronal. Estes estudos sugerem ainda, que as melhorias na função cognitiva associada ao exercício físico, pode ser mediada por alterações neurofisiológicas e estruturais no cérebro (Goda et al., 2013). Deste modo, o exercício físico é um mediador importante da plasticidade molecular, estrutural e funcional do cérebro e desempenha papéis muito importantes na função do sistema nervoso, incluindo a neuroplasticidade, o crescimento, a reparação e a diferenciação neuronal (Goda et al., 2013; Park & Poo, 2013).

Além disso, o aumento do consumo de energia e atividade funcional durante o exercício físico podem exigir alterações funcionais e estruturais nos astrócitos, devido ao seu envolvimento na barreira hematoencefálica. O envolvimento dos astrócitos na plasticidade do cérebro é comumente relacionada a alterações nas proteínas específicas como a S100 $\beta$ . No que respeita ao BDNF, é importante mencionar que esta neurotrofina, que é de novo sintetizada nos neurônios é captada e libertada pelos astrócitos. Por conseguinte, a reciclagem de BDNF por astrócitos parece contribuir para a regulação da plasticidade sináptica (Bernardi et al., 2013). Deste modo, o exercício melhora a neurocognição em pessoas com esquizofrenia, principalmente através do aumento da regulação do BDNF (Falkai et al., 2013; Kimhy et al., 2015; Li et al., 2014) e da IGF-1 (Li et al., 2014; Malchow et al., 2013). O exercício também aumenta a atividade e a produção de neurotransmissores como a serotonina, a noradrenalina e a dopamina, relacionados com perturbações psiquiátricas como a esquizofrenia. (Malchow et al., 2013). Os efeitos benéficos do exercício sobre os níveis de fatores neurotróficos são cada vez mais estudados, o que pode fornecer conhecimento para estabelecer o exercício físico como uma forma de terapêutica não farmacológica para as pessoas com doenças neurodegenerativas (Yelmo-Cruz et al., 2013).

#### **2.4.4. Exercício e S100 $\beta$**

A S100 $\beta$  é uma citocina produzida e secretada por astrócitos no sistema nervoso central, possui ação trófica ou tóxica, dependendo da concentração e está envolvida em processos neuroinflamatórios (Straume-Næsheim, Andersen, Jochum, Dvorak, & Bahr, 2008). No entanto, também pode estar envolvida em processos de neurodesenvolvimento, tais como a proliferação, maturação e manutenção de células gliais e neuronais (Donato et al., 2009; Wolf et al., 2011). A estimulação do recetor de serotonina 5HT1A aumenta o conteúdo intracelular e a libertação de astrócitos (Dietrich, Souza, & Portela, 2004; Whitaker-Azmitia et al., 1997), indicando uma possível interação entre S100 $\beta$  e serotonina. O aumento do nível de S100 $\beta$  no soro foi observado em resposta à lesão do SNC,

incluindo traumatismo crânio encefálico ou doenças neurodegenerativas (Dietrich et al., 2004).

Deste modo, o aumento do nível sérico da S100 $\beta$  não apenas reflete a lesão cerebral, mas também pode refletir as variações na atividade fisiológica cerebral. Como tem sido mostrado que o exercício físico afeta parâmetros funcionais do cérebro, tais como o aumento de fatores tróficos, o exercício físico em atletas também afeta os níveis periféricos da proteína S100 $\beta$  para além da ocorrência da lesão (Schulpis et al., 2007).

No contexto do exercício físico agudo (na ausência de Traumatismo Crânio Encefálico (TCE)), foram observados vários estudos, com elevados níveis séricos de S100 $\beta$  (Donato, Riuzzi, & Sorci, 2013; Koh & Lee, 2014) que podem depender de lesões reversíveis no tecido do músculo-esquelético ou do aumento da libertação de adipócitos (Donato et al., 2013). Como uma das causas dos elevados níveis séricos de S100 $\beta$  é um aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, propõe-se que a S100 $\beta$  no soro pode ser medida como um indicador de ruturas da barreira hematoencefálica durante o exercício (na ausência de TCE) (Donato et al., 2013; Koh & Lee, 2014) .

Um estudo demonstrou que pugilistas e os corredores têm níveis de S100 $\beta$  aumentados no soro após a atividade desportiva. É provável que o Boxe possa induzir o aumento dos níveis séricos de S100 $\beta$  devido a lesão cerebral, no entanto, é pouco provável que corrida também induza a lesão cerebral (Otto et al., 2000). Jogadores de hóquei no gelo e basquetebol após os jogos também apresentaram um aumento nos níveis séricos de S100 $\beta$  (Stålnacke, Tegner, & Sojka, 2003). Para suprimir o efeito do impacto durante o exercício, Dietrich et al (2003) avaliou os níveis S100 $\beta$  em nadadores que realizaram uma corrida de natação 7600 metros e observou um aumento dos níveis S100 $\beta$  após a corrida. Os resultados sugerem fortemente que este aumento não está relacionado com a lesão cerebral, uma vez que a natação não exerce nenhum impacto sobre o cérebro (Dietrich et al., 2003). Deste modo, a convicção é de que os mecanismos fisiológicos que envolvem a libertação de hormonas e neurotransmissores excitatórios durante o exercício estimulam a secreção de S100 $\beta$  através dos astrócitos (Schulpis et al., 2007).

No entanto, a interpretação dos níveis periféricos da S100 $\beta$  deve ser realizada com cuidado, uma vez que a S100 $\beta$  não é específica do cérebro e pode ser libertada no soro a



partir de outras fontes como os adipócitos extracerebrais ou as células musculares (Donato et al., 2013; Koh & Lee, 2014).

Os mecanismos subjacentes aos efeitos benéficos do exercício físico no cérebro, compreendem uma série de acontecimentos que conduzem a um aumento da expressão e da concentração de uma variedade de fatores neurotróficos (Dietrich et al., 2004).

Os efeitos benéficos do exercício sobre os níveis de fatores neurotróficos são cada vez mais estudados, o que pode fornecer conhecimento para estabelecer o exercício como uma forma de terapia para as pessoas com doenças neurodegenerativas (Yelmo-Cruz et al., 2013). A S100 $\beta$  parece ter um papel importante como marcador para esses processos, apesar de ainda existirem poucos estudos que caracterize a S100 $\beta$  no contexto do exercício (Koh & Lee, 2014) e nenhum que caracterize a S100 $\beta$  e a esquizofrenia no contexto do exercício.

De acordo com uma recente revisão da literatura sobre a relação entre a S100 $\beta$  no soro e o exercício físico, a maioria das investigações têm demonstrado níveis mais elevados de S100 $\beta$  no soro pós-exercício em comparação com os valores de base, contudo estas mudanças na S100 $\beta$  foram atribuídas a diferentes causas e não são limitadas a alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica (Koh & Lee, 2014).

Na esquizofrenia, de acordo com a literatura recente, os resultados da investigação sobre as concentrações de S100 $\beta$  são muito consistentes (Yelmo-Cruz et al., 2013). Muitos estudos apresentaram níveis aumentados de S100 $\beta$  no soro/plasma das pessoas com esquizofrenia (Aleksavska et al., 2014; Koh & Lee, 2014; Ling et al., 2007; Matthias Rothermundt et al., 2009, 2004; Schroeter, Abdul-khaliq, Krebs, Diefenbacher, & Blasig, 2009; Van Eldik & Wainwright, 2003; Yelmo-Cruz et al., 2013; Zhang et al., 2010), estas pessoas também exibiram maiores concentrações de S100 $\beta$  que os indivíduos controles saudáveis (Aleksavska et al., 2014; Ling et al., 2007; Zhang et al., 2010) e o tratamento com antipsicóticos não afeta os níveis sanguíneos de S100 $\beta$  (Aleksavska et al., 2014). No entanto ainda existem poucos estudos que caracterizem a expressão desta proteína no contexto do exercício (Koh & Lee, 2014).

Contudo, a nosso conhecimento, ainda não existem estudos realizados com a associação das três condições o exercício físico, a esquizofrenia e a S100 $\beta$ . Deste modo, embora a

S100 $\beta$  possa ser considerada como um possível biomarcador da esquizofrenia, as limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados (Aleksavska et al., 2014).

#### **2.4.5. Exercício Físico na Esquizofrenia**

Há um crescente interesse nos potenciais benefícios para a saúde da atividade física/exercício em pessoas que vivem com esquizofrenia. Devido às disfunções cognitivas e funcionais na esquizofrenia e aos efeitos colaterais dos medicamentos antipsicóticos como o risco aumentado de doenças cardiometabólicas há uma clara necessidade de explorar abordagens não-farmacológicas para melhorar a saúde do cérebro, a saúde física e, a qualidade de vida e o bem-estar geral das pessoas que vivem com esquizofrenia (Beebe et al., 2013; Bredin et al., 2013; Gorchynski & Faulkner, 2010).

Programas de exercício têm demonstrado efeitos promissores para integrar o conjunto de abordagens terapêuticas de intervenção precoce no tratamento da esquizofrenia (Scheewe et al., 2013; Strassnig et al., 2014; Stubbs et al., 2014; Vancampfort, Probst, et al., 2012). Contudo, apenas uma minoria das pessoas com esquizofrenia se envolve em atividade física e exercício num nível compatível com as recomendações de melhorias na saúde (Soundy et al., 2014; Vancampfort, Sweers, et al., 2011).

Em pessoas com esquizofrenia uma aptidão aeróbica deficiente é um importante fator de risco modificável para a doença cardiovascular, a morbidade e mortalidade no geral (Scheewe et al., 2013; Soundy et al., 2014; Strassnig, Brar, & Ganguli, 2011).

Nas pessoas com na esquizofrenia que são normalmente mais sedentárias que a população em geral, o exercício físico pode ser benéfico na prevenção de doenças cardiovasculares (Scheewe et al., 2013; Strassnig et al., 2012; Vancampfort, Probst, et al., 2012; Vancampfort et al., 2014), na diminuição do risco para o desenvolvimento de complicações secundárias e na redução do risco de mortalidade prematura (Beebe et al., 2005).

A atividade física tem também efeitos benéficos sobre a saúde mental. Ela promove a diminuição do isolamento social (Gorczynski & Faulkner, 2010) e tem efeitos positivos sobre o bem-estar psicológico (Pearsall et al., 2014) e a qualidade de vida das pessoas com esquizofrenia (Malchow et al., 2013; Pearsall et al., 2014).

Na verdade, atividade física/exercício de rotina em pessoas com esquizofrenia têm sido descritos como fatores importantes para aliviar os sintomas psicopatológicos (Beebe et al., 2005; Li et al., 2014; Malchow et al., 2013), para diminuir a gravidade dos sintomas negativos (Acil, Dogan, & Dogan, 2008; Beebe et al., 2005; Bredin et al., 2013; Gorczynski & Faulkner, 2010), da depressão (Beebe et al., 2005; Bredin et al., 2013; Gorczynski & Faulkner, 2010; Malchow et al., 2013), dos sintomas de psicose (Vancampfort, Knapen, et al., 2012) do stresse (Bredin et al., 2013; Pearsall et al., 2014) e da ansiedade (Bredin et al., 2013), aumentar a autoestima (Gorczynski & Faulkner, 2010), melhorar a concentração e a atenção (Bredin et al., 2013; Erickson et al., 2011), a memória (Li et al., 2014), as funções cognitivas (Beebe et al., 2005; Vancampfort, Knapen, et al., 2012) e as alterações do hipocampo (Beebe et al., 2005). Existe ainda uma relação direta entre o exercício físico e a redução de diferentes patologias nomeadamente diabetes tipo 2, doença cardiovascular, doença cerebrovascular, acidente vascular cerebral e hipertensão (Bredin et al., 2013; Li et al., 2014; Martín-Sierra et al., 2011; Vancampfort, Knapen, et al., 2012). Além disso, o exercício físico também é referido como um importante elemento protetor contra o aumento de peso e a obesidade o que é relevante para as pessoas com esquizofrenia que são mais propensas ao sobrepeso e a experimentar uma redução da qualidade de vida (Martín-Sierra et al., 2011). Vários estudos demonstraram que a intervenção com exercício físico resulta numa redução significativa na percentagem de gordura corporal (Marzolini, Jensen, & Melville, 2009), na massa corporal, na circunferência abdominal e no perfil lipídico (Bredin et al., 2013), e mudanças na pressão arterial, na frequência cardíaca, na força, na flexibilidade e na velocidade de caminhada (Pearsall et al., 2014).

Em concordância com dados comportamentais, através da espectroscopia por ressonância magnética verificou-se o aumento na proporção de N-acetilaspártato/creatina e não foram encontradas alterações no volume total de substância cinzenta (Malchow et al., 2013), no volume total do cérebro (Falkai et al., 2013; Scheewe et al., 2013) e na espessura

cortical nas pessoas com esquizofrenia (Scheewe et al., 2013). Para além disso, foi demonstrado através da neuroimagem que intervenções com exercício físico, em pessoas com esquizofrenia, aumentam do volume do hipocampo (Li et al., 2014; Malchow et al., 2013), destacando o papel do exercício físico no reforço da neuroplasticidade cerebral (Li et al., 2014).

## 2.5. Qualidade de Vida

Ainda é recente, o interesse no estudo do conceito de Qualidade de Vida, surge na década de 60 do século passado (Panzini, Rocha, Bandeira, & Fleck, 2007). O conceito de qualidade de vida foi introduzido na vida do dia-a-dia pelo presidente dos Estados Unidos da América, Lyndon Johnson (1964), no relatório da *Comission on National Goals*, ao declarar que os objetivos para o País, não poderiam ser medidos pelo balanço dos bancos, mas sim, pela qualidade de vida que proporcionam às pessoas, medidos através de um conjunto de indicadores sociais e ambientais e de bem-estar (Diener, Suh, Lucas, & Smith, 1999; Fleck et al., 2000).

No entanto, o crescimento do conceito de qualidade de vida nas últimas décadas comprova empenho no desenvolvimento conceptual e metodológico, na linguagem científica, demonstrado pelos indicadores de produção de conhecimento, relacionados com a integração e intercâmbio de pesquisadores e profissionais interessados no tema (Seidl & Zannon, 2004).

Com a constante evolução da sociedade também as variáveis que definem a qualidade de vida têm sofrido alterações, sendo influenciadas pelos aspetos culturais, económicos e sociais. A qualidade de vida tem emergido como um conceito unificador para avaliar o impacto da doença sobre no dia-a-dia da vida das pessoas (Cardoso et al., 2006). A medição da qualidade da vida é baseada nos custos humanos e nos benefícios dos cuidados médicos e intervenções, através das mudanças nos vários domínios da vida (Bobes, Garcia-Portilla, Bascaran, Saiz, & Bousoño, 2007; Cardoso et al., 2006). A expansão tecnológica na saúde, simultaneamente com a variedade de terapias disponíveis para as

peças portadoras de doença tornaram necessário avaliar os benefícios humanos e os custos financeiros para justificar as despesas de saúde, tendo em conta o direito de autonomia das pessoas, que inclui necessariamente a sua opinião durante a avaliação de diagnóstico ou na criação do plano de intervenção terapêutico (Bobes et al., 2007).

Contudo, é a proposta da OMS ao observar a saúde de forma positiva, que marca assertivamente a história do conceito de qualidade de vida, deixando a saúde de ser compreendida como a simples ausência de doença ou disfunção física para passar a ser compreendida como um estado de completo de bem-estar físico, mental e social (Panzini et al., 2007).

A definição de qualidade de vida não reúne consenso entre os pesquisadores da área, provavelmente pela vulgarização do termo ou pela rápida expansão do campo da qualidade de vida, que resultaram no desenvolvimento de diversas perspectivas teóricas e definições do constructo, reproduzindo as diferentes áreas do saber nas quais teve origem (Panzini et al., 2007; Stratton, Campbell, & Futreal, 2010).

Por este facto, a qualidade de vida é geralmente entendida como um constructo multidimensional, sendo determinado por vários domínios e dimensões, que inclui medidas objetivas como a condição de saúde, a condição funcional (incapacidade/deficiência), condição profissional, família e comunidade e, medidas subjetivas como a condição social e psicológica (bem-estar, satisfação com a vida, condições de vida, estilo de vida e felicidade) (Panzini et al., 2007; Siu et al., 2015; Testart et al., 2013). Devido a essa complexidade, conforme abordam e a qualidade de vida apresenta-se como uma temática de difícil compreensão e necessita de certas delimitações que possibilitem sua operacionalização em análises científicas (Seidl & Zannon, 2004).

A definição de qualidade de vida mais consensual é a da Organização Mundial de Saúde, influenciada pela definição de Saúde mas sem qualquer referência à disfunção ou doença, definida como "a percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida, no contexto da cultura e do sistema de valores nos quais ele vive, e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações" (Seidl & Zannon, 2004; World Health Organization, 1993) É um conceito amplo que incorpora de uma forma complexa a saúde física de uma

pessoa, o seu estado psicológico, o seu nível de dependência, as suas relações sociais, as suas crenças e a sua relação com características marcantes do ambiente” (The Whoqol Group, 1995).

Particularmente na área da Saúde, o interesse pela qualidade de vida, é ainda mais recente, e decorre dos novos paradigmas que têm influenciado as políticas e práticas no sector da saúde nas últimas décadas (Pietersma, de Vries, & van den Akker-van Marle, 2014).

### **2.5.1. Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde**

O termo Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde é essencialmente utilizado em contextos de saúde, em que o objetivo das intervenções é a melhoria da qualidade de vida das pessoas e das práticas clínicas, sendo considerado um conceito específico do sistema de cuidados de saúde (Felce & Perry, 1995). Avaliar os benefícios dos tratamentos de saúde pode ajuda a gerir os escassos recursos de saúde, maximizando os benefícios para a saúde. A eficácia das intervenções nos cuidados de saúde, atualmente, é preferencialmente medida em termos de anos de vida ajustados pela qualidade. Os anos de vida ajustados pela qualidade combinam a qualidade e a quantidade de vida num resultado unidimensional (Pietersma et al., 2014).

O conceito de qualidade de vida relacionada com a saúde, define-se como o valor atribuído à duração da vida quando modificada pela perceção das limitações físicas, psicológicas, funções sociais e oportunidades influenciadas pela doença, os sintomas e o tratamento, sendo o principal indicador de avaliação sobre o resultado das intervenções terapêuticas (Felce & Perry, 1995) ou o valor atribuído à vida, ponderado pelas deteriorações funcionais, as perceções e condições sociais que são induzidas pela doença, os sintomas e os tratamentos, e a organização política e económica do sistema assistencial (Pietersma et al., 2014).

### **2.5.2. Qualidade de Vida Esquizofrenia**

No que refere á saúde mental, as equipas clínicas juntamente com investigadores e as autoridades da saúde reconhecem cada vez mais a capacidade de recuperação e reintegração na sociedade como metas atingíveis no tratamento da doença mental grave e crónica (Siu et al., 2015). Assim, a comunidade de saúde mental modificou o foco principal da melhoria dos sintomas, para a melhoria da capacidade funcional e da qualidade de vida (Siu et al., 2015).

O interesse no conceito de qualidade de vida para as pessoas com esquizofrenia surge com a necessidade de triagem na reabilitação e reinserção de pessoas com doenças mentais crónicas na comunidade e como consumidores dos serviços de saúde mental e, mais recentemente, como medida em ensaios clínicos (Oliveira, 2011; Siu et al., 2015). Questões como a segurança, a pobreza e o isolamento social tornaram-se preocupações das pessoas desinstitucionalizadas, bem como dos seus familiares, profissionais e gestores de saúde (Oliveira, 2011).

Um estudo de revisão de qualidade de vida em pessoas com esquizofrenia, demonstrou diferenças consideráveis nas metodologias aplicadas mas evidenciou que a qualidade de vida das pessoas com esquizofrenia é pior do que a da população em geral e de outras pessoas fisicamente doentes. Assim, quanto mais longo for o curso da doença pior é sua a qualidade de vida, síndromes negativos e depressivos correlacionam-se negativamente com a qualidade de vida, sendo que os efeitos colaterais atenuados em combinação com o tratamento farmacológico e psicoterapêutico melhoram a qualidade de vida e, as pessoas integradas na comunidade em programas de apoio demonstram uma melhor qualidade de vida do que as pessoas institucionalizadas (Bobes et al., 2007).

No entanto, ainda existem dúvidas quanto à capacidade de autoavaliação, da qualidade de vida, das pessoas com esquizofrenia, por causa dos seus défices cognitivos e falta de conhecimento sobre a patologia (Lambert et al., 2010). Assim, os resultados já existentes de vários estudos em pessoas com esquizofrenia, sugerem que os sintomas têm apenas uma modesta relação com a qualidade de vida (Shepherd et al., 2012; Siu et al., 2015) enquanto os défices neurocognitivos, altamente prevalentes na esquizofrenia, constituem os fatores chave para as dificuldades diárias (Daumit et al., 2013; Shepherd et al., 2012; Siu

et al., 2015). Numa revisão da literatura foi demonstrada a relação entre o desempenho neurocognitivo e medidas objetivas da capacidade funcional com a qualidade de vida, assim como a correlação positiva entre o desempenho neurocognitivo e qualidade de vida objetiva ou bem-estar subjetivo. (Siu et al., 2015).

A esquizofrenia impulsiona a diminuição da capacidade de desempenho ou mesmo à incapacidade em muitos aspetos da vida, incluindo o desempenho físico e cognitivo, o estado de humor, as funções sociais e ocupacionais, e a estabilidade económica (Hewitt, 2007). Alcançar recuperação de uma doença mental grave inclui muito mais do que a ausência de sintomas angustiantes, implica uma qualidade de vida satisfatória caracterizada por sentimentos de autodeterminação, autoeficácia, esperança e propósito (Anthony, Rogers, & Farkas, 2003).

Assim, a avaliação realizada pelo individuo através de questionários de saúde adequados, é uma forma de avaliar o resultado das intervenções e dos cuidados em saúde mental e compreender o sofrimento e a incapacidade experimentada pelas pessoas que vivem com esquizofrenia (Hewitt, 2007).

A esquizofrenia é uma doença mental grave que tem um impacto dramático não apenas nas pessoas com experiência da doença mas também nas famílias e cuidadores. Devido à transição dos cuidados institucionais para os cuidados na comunidade das pessoas com doença mental, os cuidadores têm de assumir agora as funções que eram desempenhadas no passado pelas instituições psiquiátricas (Testart et al., 2013) Os familiares ou amigos tornaram-se assim os cuidadores mais importantes para as pessoas com perturbações psiquiátricas e fornecem todo o cuidado e apoio (Lua & Bakar, 2011).

### **2.5.3. Qualidade de Vida e o Exercício Físico na Esquizofrenia**

A deterioração das relações sociais, profissionais ou interpessoais são características relacionadas com os sintomas da esquizofrenia que podem conduzir a níveis mais baixos de qualidade de vida e que podem ser atenuados com o programa de exercício físico (Eyigor, Karapolat, Durmaz, Ibisoglu, & Cakir, 2009; Kaltsatou et al., 2014)



Os benefícios do exercício físico na saúde na qualidade de vida e o bem-estar geral estão relacionados com a diminuição do peso e a melhoria dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia (Ruiu et al., 2012; Vancampfort, Probst, et al., 2011), é de salientar também que o exercício físico influencia positivamente a confiança e autoeficácia (Soundy et al., 2014).

A reduzida capacidade física nas pessoas com esquizofrenia tem sido associada a efeitos negativos nas relações sociais, ocupacionais ou interpessoais, assim como, na motivação e nas atividades da vida diária, afetando a qualidade de vida (Vancampfort, Probst, et al., 2011). Assim a maioria das pessoas com esquizofrenia, apresentam um estilo de vida sedentário (Faulkner et al., 2007; Meyer, 2009; Vancampfort, Probst, et al., 2011), com a capacidade funcional reduzida e uma grande prevalência da síndrome metabólica, o que contribuí na diminuição da qualidade de vida relacionada com a saúde (Vancampfort, Probst, et al., 2011).

No entanto, um estudo demonstrou que a participação num programa de exercício aeróbico diminui os sintomas psiquiátricos e aumenta da qualidade de vida das pessoas com esquizofrenia (Ruiu et al., 2012). O aumento da participação atividades de exercício físico durante o tempo de lazer melhora a qualidade de vida relacionada com a saúde física das pessoas com esquizofrenia (Ruiu et al., 2012; Vancampfort, Probst, et al., 2011).

Assim, a intervenção terapêutica global das pessoas com esquizofrenia também deve incluir um programa exercício físico para melhorar a capacidade funcional e as habilidades sociais, já que está demonstrado que exercício físico é eficaz e recomendado nos programas de reabilitação psiquiátrica e que melhora a qualidade de vida e o bem-estar subjetivo das pessoas com esquizofrenia (Ruiu et al., 2012).

Um estudo de revisão identificou que o exercício físico melhorou a interação social, a autoestima, a consciência corporal e a participação global da atividade física (Soundy, Roskell, Stubbs, Probst, & Vancampfort, 2015). O aumento na autoconfiança, autoestima e autoeficácia (Giorgio Corretti, Martini, Greco, & Marchetti, 2011), parece estar diretamente relacionada com a participação em programas de exercício físico e pode influenciar positivamente a qualidade de vida das pessoas com esquizofrenia. A prática regular de

exercício físico deve ser considerada como uma opção para melhorar a saúde física e mental das pessoas com esquizofrenia (Soundy et al., 2015).

**Parte II**  
**Estudo Empírico**



## **3. Metodologia**

### **3.1. Caracterização da amostra**

A amostra que constitui este estudo é uma amostra não probabilística de conveniência constituída por 42 pessoas do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 25 e os 65 anos ( $50,00 \pm 10,80$ ), em regime de internamento de longa duração na Casa de Saúde Rainha Santa Isabel (CSRSI) - Instituto das Irmãs Hospitaleiras do Sagrado Coração de Jesus. A CSRSI é uma instituição particular de solidariedade social que presta cuidados na área da saúde mental, que desenvolve a sua ação preferencialmente no âmbito da saúde mental e psiquiatria sediada em Condeixa-a-Nova distrito Coimbra.

Todas as pessoas incluídas neste estudo cumpriam os critérios de diagnóstico para a Esquizofrenia de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Perturbações Mentais-IV-TR e cumpriam uma abordagem terapêutica farmacológica antipsicótica.

### **3.2. Definição das variáveis em estudo e instrumentos de medida**

Neste estudo foram aplicadas a cada pessoa várias técnicas de avaliação, com a finalidade de recolher dados antropométricos, de tensão arterial, de aptidão física, dados biológicos (sanguíneos e salivares) e psicológicos. Os dados recolhidos foram resultantes dos dois momentos de avaliação o momento inicial, que antecede, (pré) e o momento final (após), a que precedem realização do programa de caminhada. No momento inicial, a recolha de dados foi realizada individualmente na semana antecedente à implementação do programa de exercício, na segunda semana do mês de Fevereiro de 2015. No momento final, a recolha dos dados foi realizada individualmente na semana subsequente

à conclusão do programa de caminhada, na segunda semana do mês de Junho de 2015, sendo que o programa de exercício teve a duração de 16 semanas.

### **3.2.1. Variáveis em Estudo**

No que refere às variáveis em observação, seguidamente identificamos as variáveis dependentes e independentes do estudo.

Assim, para este estudo são consideradas como variáveis independentes:

- Massa corporal;
- Circunferências da cintura, abdominal e do quadril;
- Índice de massa corporal (IMC);
- Percentagem de gordura corporal;
- Frequência cardíaca e pressão arterial.

As variáveis dependentes são:

- Aptidão física;
- Cortisol;
- Alfa amilase;
- BDNF;
- S100 $\beta$
- Qualidade de vida;
- Auto percepção física;
- Autoestima;
- Satisfação com a vida;
- Efeito global do exercício;
- Efeito do exercício no tipo de intervenção em saúde mental.

### 3.2.2. Testes Antropométricos

Para a caracterização antropométrica foram avaliados os seguintes parâmetros morfológicos: a massa corporal, a estatura, as circunferências da cintura, abdominal e do quadril, o índice de massa corporal (IMC) e a percentagem de gordura corporal. A avaliação da massa corporal (medida ao valor mais próximo 0,1 kg) foi avaliada com recurso a uma balança eletrónica para adultos (SECA, modelo 797, Alemanha). A estatura (medida ao valor mais próximo 0,1 cm) foi determinada através de um estadiómetro (SECA, modelo 797 Alemanha).

Para a medição das circunferências foi utilizada uma fita antropométrica com comprimento de 150 cm (SECA, modelo 201, Alemanha), sendo que para medição das circunferências do corpo (com precisão de 0,1 cm), relativamente à circunferência da cintura a fita foi colocada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. No que diz respeito à avaliação da circunferência do quadril, a fita foi colocada na máxima extensão glútea, ao redor do quadril, no plano horizontal, sem fazer compressão. Por fim, para a medição da circunferência abdominal a fita foi colocada na maior extensão do abdómen num plano horizontal (Lohman, Roche, & Martorell, 1988). Todas estas medidas foram determinadas pelo mesmo avaliador, com as pessoas da amostra em roupa interior, sem camisola, adotando uma postura bípede, ortostática, com os membros superiores estendidos ao longo do corpo e com o olhar fixo no infinito.

O cálculo do índice de massa corporal (IMC) baseia-se na relação entre a massa corporal e a altura, avaliado através da equação  $IMC = (massa\ corporal / estatura^2)$ , sendo considerado um preditor internacional de obesidade adotado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (World Health Organization, 2015).

A percentagem de gordura corporal foi avaliada através da equação  $\% \text{ Gordura corporal} = (1,2 \times IMC) - (10,8 \times \text{sexo}) + (0,23 \times \text{idade}) - 5,4$  em que o sexo é feminino = 0, masculino = 1 (Deurenberg, Pieters, & Hautvast, 1990).

A tensão arterial foi determinada na semana que antecedeu o programa e na semana após a conclusão do programa de exercício, com recurso a um medidor Dinamap Procare 100 (GE Medical Systems Information Technologies, Alemanha). Foram realizadas duas

medições no braço direito após as participantes terem estado sentadas durante 5 minutos. Todas as avaliações morfológicas e dos valores da tensão arterial foram realizadas duas vezes e considerado o valor médio. Sempre que foi detetada uma variação superior a 10% entre as duas medições, foi realizada uma terceira medição que fez média com o valor mais aproximado das duas medições anteriores.

### **3.2.3. Teste de aptidão física**

O teste de aptidão física realizado para avaliar a aptidão física da amostra, foi o teste dos 6 minutos caminhada (6MC). Este teste tem sido amplamente utilizado como forma de avaliar a aptidão física em indivíduos pouco condicionados fisicamente, já que possui uma boa correlação com o  $VO_2$ máx. e é de fácil aplicação. Vancampfort et al. (2011) demonstrado ser um teste fiável para avaliar a capacidade de exercício em doentes com esquizofrenia (Vancampfort et al., 2011). O teste de 6MC avalia as respostas globais e integradas de todos os sistemas envolvidos durante o exercício, incluindo o pulmonar e cardiovascular, circulação sistémica, periférica, e neuromuscular. No entanto, não fornece informações específicas sobre a função de cada um dos diferentes órgãos e sistemas envolvidos no exercício ou o mecanismo de limitação ao exercício, como é possível com  $VO_2$ máxi. (American Thoracic Society, 2002). O teste de 6MC avalia individualmente o nível submáximo da capacidade funcional.

Este teste consiste na realização de uma caminhada cronometrada, com duração de 6 minutos. Foi pedido que ao sinal do avaliador o participante caminhasse de um cone ao outro, com a maior velocidade possível, sem correr, durante os seis minutos, os dois cones estão à distância exata de 25m. O teste foi realizado num corredor interior com um mínimo de estímulos externos, foi sempre controlado pelos mesmos examinadores que foram previamente treinados. O avaliador vai fornecendo feedback sobre o tempo aos 3 e 5 minutos. Os dados vitais da pressão arterial e frequência cardíaca foram aferidos antes e depois do teste.



### **3.2.3.1. Características dos cardiofrequencímetros e protocolo de utilização**

O Polar Team System® foi o sistema utilizado para medir a frequência cardíaca. Foram aleatoriamente recolhidos os dados da frequência cardíaca das 24 participantes nas três sessões de caminhada semanais, durante as 16 semanas do programa de exercício. Assim, os dados da frequência cardíaca foram registados simultaneamente através de um conjunto de cardiofrequencímetros da marca Polar®, modelo Team System® (2001). Estes transmissores adaptam-se anatomicamente ao corpo das participantes, não oferecendo qualquer dificuldade no seu uso. Os transmissores foram colocados aleatoriamente nas participantes antes do início de cada sessão de caminhada. No fim de cada treino, os transmissores foram retirados das participantes e higienizados. Todos os dados da frequência cardíaca foram registados no transmissor colocado junto ao tórax das participantes. Os transmissores medem e registam a frequência cardíaca durante toda a atividade, sem interrupções exceto quando a banda é retirada do tórax por um período superior a 10 segundos. Assim é possível obter dados de todas as participantes na mesma atividade. Posteriormente, com os dados armazenados, estes foram transferidos para o computador e analisados no *software* Polar Precision Performance.

### **3.2.4. Marcadores biológicos Salivares**

Avanços técnicos têm permitido a avaliação não invasiva de biomarcadores na saliva possibilitando e criando novas oportunidades para estudar como é que os processos biológicos e sociais interagem e a forma como podem afetar a saúde e o comportamento humano (Granger et al., 2007). Assim, para a determinação do cortisol e da alfa amílase salivar, a saliva foi recolhida para uma salivete (Salimetrics – Reino Unido), dispositivo próprio para o efeito antes e após a intervenção do programa de caminhada. A recolha da saliva foi realizada em repouso, sem estimulação induzida, durante 3min e entre as 9h30 e as 11h00 para evitar o efeito circadiano apresentado por algumas variáveis em estudo. Após recolha, todas as amostras foram centrifugadas utilizando uma rotação

de 1500 rpm (Heraeus Labofuge 400R) com a duração de 15 minutos tendo sido recolhidos os sobrenadantes para posterior quantificação. Até ao momento da quantificação todas as amostras foram acondicionadas à temperatura -20°C.

Para a determinação da concentração salivar do cortisol, o método escolhido foi o ensaio imunoenzimático utilizando o kit Salimetrics™ cortisol Kit (Salimetrics, LLC – Reino Unido). A escolha desta metodologia teve como base a comprovada eficácia deste método (Engert et al., 2011) assim como a necessidade de um volume reduzido de amostra para a quantificação. Todas as amostras foram ensaiadas em duplicado.

Neste trabalho pretende-se quantificar a alfa amilase salivar antes e após a aplicação de um programa de exercício físico (caminhada). Para a determinação da actividade enzimática da alfa amilase nas amostras de saliva foram seguidas as instruções fornecidas pelo fabricante do kit Salivary alfa amylase assay kit (Salimetrics – Reino Unido). O princípio da utilização deste kit baseia-se no facto da alfa amilase catalisar a hidrólise do 2-cloro-4-nitrofenilmaltotriosídeo (CNP-G3) liberando 2-cloro-4-nitrofenol (CNP), 2-cloro-4-nitrofenil-maltosídeo (CNP-G2), maltotriose (G3) e Glicose (G).

A atividade catalítica é determinada a partir da velocidade de formação do 2-cloro-4-nitrofenol, com possibilidade de ser medida espectrofotometricamente a 405 nm utilizando um espectrofotómetro (Universal Microplate Reader, Bio-tek instruments). Assim, os valores da absorvância foram retirados passados os primeiros 60 segundos de incubação das amostras de saliva diluídas de 1:200 com a solução substrato e posteriormente passados 3 minutos. A atividade da enzima alfa amilase é dada pela equação:  $\Delta\text{abs} * 328$ .

### **3.2.5. Marcadores biológicos sanguíneos**

Na determinação da fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e da proteína S100 $\beta$  foram utilizadas amostras de soro.

Após a colheita de sangue, todas as amostras foram centrifugadas (1500 rpm durante 15 minutos) e foi recolhida a fração superior correspondente ao soro. Após

recolha todas as amostras foram acondicionadas a uma temperatura  $-80^{\circ}\text{C}$  até ao momento da quantificação dos diferentes biomarcadores BDNF e S100 $\beta$ .

Para a quantificação do BDNF foi utilizado o kit ab99978 BDNF Human ELISA Kit (Abcam, EUA), de acordo com as instruções do fabricante. Assim, utilizando o espectrofotómetro (Universal Microplate Reader, Bio-tek instruments) a absorvância final obtida após todo o procedimento é lida para cada amostra utilizando um comprimento de onda de 450 nm.

Para a quantificação da proteína S100 $\beta$ , e à semelhança do já mencionado anteriormente, foi utilizado o método ELISA utilizando um Kit Human S100 $\beta$  ELISA (Biovendor, República Checa). Para determinação quantitativa da S100 $\beta$  em soro, foram seguidas as instruções fornecidas no manual do fabricante. Para a quantificação da proteína S100 $\beta$  a absorvância final obtido após todo o procedimento foi medido utilizando o comprimento de onda de 450nm (Universal Microplate Reader, Bio-tek instruments).

### **3.2.6. Testes Psicológicos**

O Questionário de Estado de Saúde SF-36 versão traduzida e adaptada para a língua portuguesa por Ferreira (1997) do Medical Outcome Study – 36 Short Form desenvolvido por Ware e Sherbourne (1992) é um questionário de autoavaliação do estado de saúde que examina a perceção da saúde física e mental da pessoa no contexto do funcionamento do dia-a-dia (Ferreira, 1998). Pode ser administrado a qualquer pessoa com idade igual ou superior a 14 anos de idade, autoadministrado ou administrado através de uma entrevista (Ferreira, 1998). O SF-36 tem sido utilizado em pessoas com diagnóstico de esquizofrenia, tendo demonstrado através dos resultados uma boa consistência interna (P. Ferreira, 2000). Os valores de fiabilidade encontrados para as escalas do SF-36, excedem os padrões aceitáveis usados (Ferreira, 2000) (tabela 1). Apresenta boa fiabilidade e a validade dos pressupostos teóricos das dimensões saúde física e mental da versão Portuguesa do SF-36 apresenta valores de consistência interna

para indivíduos de ambos os sexos que variavam entre 0,61 e 0,78 (alfa de Cronbach da dimensão física = 0,82 e da mental = 0,87) fornecendo uma base confiável para usar as pontuações das medidas sumárias para detetar diferenças no estado da saúde (Severo, Santos, Lopes, & Barros, 2006).

**Tabela 1 – Comparação do Alpha de Cronbach do SF-36 entre a versão de validação e a versão do estudo.**

<b>Alpha de Cronbach SF-36</b>	<b>Função Física</b>	<b>Desemp. Físico</b>	<b>Dor Corporal</b>	<b>Saúde Geral</b>	<b>Saúde Mental</b>	<b>Desemp. Emocional</b>	<b>Função Social</b>	<b>Vitalidade</b>
<b>SF-36</b>								
<b>Ferreira, 2000</b>	0,87	0,75	0,84	0,87	0,64	0,71	0,60	0,82
<b>SF-36</b>	0,94	0,74	0,84	0,89	0,79	0,69	0,57	0,88

O questionário SF-36 é composto por 36 questões de escolha múltipla que descrevem 8 dimensões da qualidade de vida relacionada com a saúde como a função física (10 questões), o desempenho físico (4 questões), o desempenho emocional (3 questões), a função social (2 questões), a saúde mental (5 questões), a vitalidade (4 questões), a dor corporal (2 questões), e a saúde geral (5 questões) (Boyer et al., 2013; Ferreira, 1998; Mihanović et al., 2015; Papaioannou, Brazier, & Parry, 2011; Robert et al., 2013). As várias dimensões contêm de 2 a 10 itens e são pontuadas através do método de Likert (Likert, 1932). Estas oito dimensões podem ser agrupadas em dois conceitos: saúde física (função física, desempenho físico, dor corporal, saúde geral) e saúde mental (saúde mental, desempenho emocional, função social, vitalidade) (Ferreira, 1998; Mihanović et al., 2015). A escala correspondente à função física pretende medir desde a limitação para executar atividades físicas menores até às mais exigentes. As escalas de desempenho físico e emocional medem a limitação em saúde da quantidade de trabalho executado (tarefas executadas, redução da quantidade de trabalho e a dificuldade de realizar tarefas). A escala da dor corporal representa não só a intensidade e o desconforto causados pela dor mas também a extensão da forma como interfere nas atividades diárias. A escala da saúde geral pretende medir o conceito de perceção holística da saúde, incluindo não só a saúde atual mas também a resistência à doença e a aparência saudável. A escala da vitalidade inclui os níveis de energia e de fadiga, permite captar melhor as diferenças de

bem-estar. A escala da função social pretende captar a quantidade e a qualidade das atividades sociais, assim como o impacto dos problemas físicos e emocionais nas atividades sociais da pessoa. A escala da saúde mental inclui questões referentes a quatro das mais importantes dimensões da saúde mental: ansiedade, depressão, perda de controlo em termos comportamentais ou emocionais e bem-estar psicológico. Por fim, a mudança de saúde que pretende perceber com base na experiência previamente vivida, a quantidade de mudança na sua saúde em geral (Ferreira, 1998).

O Perfil de Auto-Perceção Física (PSPP) é um instrumento de medida que avalia as autoperceções no domínio físico e foi desenvolvido por Fox e Corbin (1989), tem sido escolhido por investigadores de vários países e traduzido em várias línguas, entre as quais a língua portuguesa sendo traduzida e adaptada por Ferreira & Fox (2007) e Fonseca & Fox (2002). Neste estudo foi aplicado o Perfil de Auto-Perceção Física - Versão Clínica Reduzida (PSPP-VCR) desenvolvida por Fox, Stathi, McKenna, & Davis (2007), versão traduzida e adaptada para a língua portuguesa por Ferreira, Fox, Cruz, & Salgueiro (2008). Foram avaliadas a validade e a fidedignidade desta versão por Ferreira e Fox (2007) para a população portuguesa, valores de coeficiente teste-reteste de 0,66 a 0,88 para os indivíduos do sexo feminino e de 0,58 a 0,84 para os indivíduos do sexo masculino. Ferreira, Cruz, Salgueiro, & Fox (2016) verificaram uma boa consistência interna, com valor igual ou superior a 0,70, na maioria dos constructos psicológicos do PSPPp-VCR (tabela 2).

**Tabela 2 – Valores do Alpha de Cronbach do PSPP-VCR entre a versão de validação e a versão do estudo.**

<b>Alpha de Cronbach PSPP-VCR</b>	<b>Funcionalidade</b>	<b>Saúde física</b>	<b>Competência desportiva</b>	<b>Atração corporal</b>	<b>Força física</b>	<b>Autovalorização física</b>
<b>Ferreira, 2016</b>	0,76	0,67	0,68	0,77	0,76	0,76
<b>PSPP-VCR</b>	0,89	0,85	0,19	0,70	0,27	0,60

O PSPP-VCR é um questionário de autoavaliação da autovalorização física, examina a autovalorização física da pessoa em domínios como a funcionalidade, a saúde física, a competência desportiva, a atração corporal, a força física e a autovalorização física e é composto por 20 itens, que medem 6 domínios físicos, constituídos por 3 itens

(Ferreira et al., 2008; Ferreira, Teixeira, Massart, & Filaire, 2013; Fox et al., 2007). As respostas são pontuadas no formato de estrutura alternativa através do método de Hater (Harter, 1996). Cada um dos domínios do questionário PSPP-VCR é composto por 3 itens, à funcionalidade correspondem os itens 1, 7 e 13, à saúde física os itens 2, 8 e 14, à competência desportiva os itens 3, 9 e 15, à atração corporal os itens 4, 10 e 16, à força física os itens 5, 11 e 17 e à autovalorização física os itens 6, 12 e 18, sendo que os itens 19 e 20 são itens alternativos para fins de desenvolvimento do instrumento (Ferreira et al., 2008).

No que se refere às questões do PSPP-VCR, cada item inclui um par de afirmações contrárias (algumas pessoas são muito competitivas” mas “outras não são assim tão competitivas”, no qual a resposta varia de acordo com uma escala de quatro categorias: no sentido positivo, realmente verdade para mim e quase verdade para mim e no sentido negativo, realmente verdade para mim e quase verdade para mim. Primeiro a pessoa, escolhe a afirmação que melhor a descreve e posteriormente indica o grau de semelhança que entende que essa afirmação tem consigo. A classificação final do questionário é alcançada através da soma dos diferentes valores dos itens, após se ter feito a reversão dos itens de sentido negativo (nomeadamente os itens 1, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 16, 18) e quanto maior for este valor melhor será o autoconceito físico do indivíduo (Ferreira & Fox, 2007; Ferreira & Fox, 2008; Kudlacek et al., 2010).

A Escala de Autoestima de Rosenberg (RSES) versão adaptada por Ferreira (2001), da Rosenberg Self-Esteem Scale desenvolvida por Morris Rosenberg 1965, é um questionário de autoavaliação da autoestima global que as pessoas fazem de si próprias, implicando um sentimento de valor, que engloba uma componente sobretudo afetiva, expressa numa atitude de aprovação ou desaprovação em relação a si própria (Donnellan, Ackerman, & Brecheen, 2015; Pechorro, Marôco, Poiães, & Vieira, 2000). A escala de autoestima RSES foi validada ao longo de diferentes estudos. Fox & Corbin (1989) sugerem a sua utilização juntamente com a escala avaliação da autoperceção física onde apresentam um coeficiente de fidedignidade 0,92. Noutro estudo, Batista (1995) na utilizou este instrumento na população portuguesa jovem em que referiu coeficientes de

fidedignidade teste-reteste de 0,74, num estudo idêntico Pechorro et al. (2000) reportou coeficientes de fidedignidade de 0,86 e Ferreira e Fox (2007) num estudo realizado em adolescentes e jovens adultos referem um coeficientes de fidedignidade de 0,75.

A RSES procura atingir uma medida unidimensional da autoestima global e é constituída por 10 itens, com conteúdos relativos aos seus sentimentos de respeito e aceitação, dos quais 5 itens são formulados positivamente e 5 itens são formulados negativamente, no entanto, não são apresentados consecutivamente para reduzir o perigo de resposta direcionada e não induzir a pessoa em erro durante o preenchimento. No RSES cada item é classificado pelo método de Likert utilizando uma escala de 4 pontos (Likert, 1932) (Concordo completamente = 4, Concordo = 3, Discordo = 2 e Discordo completamente = 1) e pode ser cotada simplesmente somando o valor dos itens, após se ter feito a reversão dos itens em sentido negativo (nomeadamente os itens 2, 5, 6, 8, 9). A pessoa deve escolher a opção que melhor a descreve e caracteriza, posteriormente, para obter o valor total procede-se à soma dos valores obtidos em cada um dos itens, variando o valor total da escala entre os 10 e 40 pontos. De salientar que quanto maior for o resultado final obtido, mais elevado será o nível da autoestima global da pessoa e vice-versa. A RSES é das escalas mais utilizadas para a avaliação da autoestima por ser composta por um número reduzido de itens, caracterizada pela simplicidade da linguagem e da facilidade e brevidade de aplicação e cotação (Donnellan et al., 2015; Pechorro et al., 2000).

O questionário de avaliação da Satisfação com a Vida (SWLS) versão traduzida e adaptada para a língua portuguesa por Ferreira (2005) da Satisfaction With Life Scale desenvolvida por Diener, et al. (1985), permite avaliar a componente cognitiva do bem-estar subjetivo, ou seja, avalia os níveis de satisfação pessoal com a vida (Whisman & Judd, 2015). No estudo original, Diener et al. (1985) revelaram uma forte consistência interna, com valores de Alpha de Cronbach de 0,87. No contexto da língua portuguesa, a escala foi validada por Neto (1993) num estudo com adolescentes tendo reportado valores de consistência interna, com um Alpha de Cronbach de 0,78, por outro lado

Figueiras, Santana, Corte-real, & Brustad (2013) num estudo com adultos reporta o valores de consistência interna de Alpha de Cronbach de 0.82.

A SWLS é um instrumento prático e de fácil compreensão, constituído por 5 itens de resposta rápida e simples. Cada item é classificado pelo método de Likert utilizando uma escala de 7 pontos (Discordo totalmente = 1, Discordo = 2, Discordo ligeiramente = 3, Nem Concordo Nem Discordo = 4, Concordo Ligeiramente = 5, Concordo = 6, Concordo totalmente = 7). Após o somatório final dos 5 itens calcula-se o grau de satisfação com a vida. A escala varia entre 5 e 35 pontos, correspondendo os valores mais elevados à percepção de um maior grau de satisfação com a vida. Os itens não apresentam um carácter afetivo ou emocional e são muito generalizados, utilizando uma linguagem não específica, o que permite uma interpretação e avaliação da vida da pessoa com base nas suas convicções e critérios, é uma escala de medida neutra no que respeita à cultura, idade e género, podendo ser aplicada a diferentes grupos (Rosengren, Jonasson, Brogårdh, & Lexell, 2015; Whisman & Judd, 2015).

### **3.3. Constituição dos grupos em estudo**

Todas os participantes no estudo são residentes na CSRSI em regime de internamento de longa duração, contudo, e de acordo com as novas políticas de saúde mental, a CSRSI apresenta várias valências de intervenção em saúde mental como unidades hospitalares de curto, médio e longo internamento, uma unidade de reabilitação psicossocial e em ambulatório.

Este estudo é constituído por pessoas com esquizofrenia assistidas por modelos de intervenção em saúde mental distintos, o hospitalar (unidades de apoio total) e o comunitário (unidades de reabilitação psicossocial). O modelo de intervenção hospitalar é o método de tratamento convencional que preconiza o internamento das pessoas com doença mental, em hospitais psiquiátricos tradicionais que prestam o apoio total às pessoas com doença mental. O modelo de intervenção comunitária em reabilitação psicossocial preconiza que a pessoa atinja o nível máximo de capacidade funcional e



independência na comunidade. As residências internas na reabilitação psicossocial são uma forma específica de tratamento, constituem a continuação do tratamento e da reabilitação, na comunidade, em ambiente adequadamente protegido e representam uma combinação entre o internamento e tratamento ambulatorio, com programas organizados de atividades, acompanhamento contínuo da equipa multidisciplinar para promover um ambiente familiar e a participação na comunidade local.

Deste modo, e tendo por base os objetivos do presente estudo foram constituídos os diferentes grupos da amostra original:

- i) Um grupo de Controlo e um grupo de Exercício com o objetivo de analisar os efeitos globais do exercício na população com esquizofrenia.
- ii) Um grupo de Controlo, um grupo de Exercício internamento e um grupo de Exercício residências com o objetivo de verificar os efeitos do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental (hospitalar ou reabilitação psicossocial) na população com Esquizofrenia.

**Tabela 3 - Dimensão da amostra por grupos de estudo (n=42)**

<b>Efeito em análise</b>	<b>Grupos</b>	<b>n ( %)</b>
<b>Global exercício</b>	Controlo	14 (33,3%)
	Exercício	28 (66,7%)
<b>Tipos de Intervenção</b>	Controlo	14 (33,3%)
	Exerc Inter	14 (33,3%)
	Exerc Resi	14 (33,3%)

Na tabela 3 observamos a composição amostral de cada um dos grupos anteriormente descritos bem como os valores percentuais dos mesmos face ao N total da amostra estudada.

### **3.3.1. Critérios de inclusão e exclusão da amostra**

Para o grupo Controlo, os critérios de inclusão consistiram no facto de as pessoas residirem na CSRSI em regime de internamento de longa duração, serem portadoras de

diagnóstico de esquizofrenia e não estarem a participar em qualquer tipo de atividade relacionada com a prática de exercício físico. Como critério de exclusão foi utilizado o facto de as pessoas não estarem compensadas do ponto de vista psicopatológico, não possuírem diagnóstico de esquizofrenia e participarem em atividades relacionadas com a prática de exercício físico.

No grupo de Exercício, os critérios de inclusão basearam-se no facto das pessoas residirem na CSRSI em regime de internamento longa duração, serem portadoras de diagnóstico de esquizofrenia e apresentarem disponibilidade e interesse para participarem no programa de exercício físico. Como critério de exclusão foi considerado o facto de as pessoas não terem diagnóstico de esquizofrenia e não estarem compensadas do ponto de vista psicopatológico.

Em termos metodológicos, o grupo de Exercício foi ainda dividido em dois subgrupos, o Exercício Internamento e Exercício Residências. Para o grupo de Exercício Internamento (Exerc Inter), os critérios de inclusão consistiram no facto de as pessoas residirem em regime de internamento longa duração na CSRSI, na Unidade de São João de Deus, serem portadoras de diagnóstico de esquizofrenia e estarem dispostas a participarem no programa de exercício físico. Como o critério de exclusão foi utilizado o facto de as pessoas não possuírem diagnóstico de esquizofrenia e não estarem compensados do ponto de vista psicopatológico.

No grupo Exercício Residências (Exerc Resi) os critérios de inclusão basearam-se no facto de as pessoas residirem na CSRSI em regime de internamento longa duração na Unidade de Reabilitação Psicossocial, serem portadores de diagnóstico de esquizofrenia e participarem no programa de exercício físico. Como critérios de exclusão foi considerado o facto de as pessoas não possuírem diagnóstico de esquizofrenia e não estarem compensados do ponto de vista psicopatológico.

Aplicados os critérios de inclusão e exclusão anteriormente descritos, foram selecionadas para o presente estudo 42 pessoas com esquizofrenia do sexo feminino.

### **3.4. Procedimentos e Considerações Éticas**

Antes do início do protocolo experimental, foi realizada uma sessão de esclarecimento com a descrição completa do mesmo, foram apresentados os objetivos, os fundamentos e os procedimentos do estudo, assim como dos respectivos riscos decorrentes da realização dos exercícios e dos processos de avaliação. Tendo em conta o acima mencionado, todas as pessoas incluídas neste estudo assinaram um consentimento informado (Anexo 2), esclarecido e livre, como forma de manifestação de vontade de participação neste estudo de investigação, nos termos da norma nº 015/2013 da Direção-Geral da Saúde (de acordo com a declaração de Helsínquia e a Convenção de Oviedo). O documento continha esclarecimentos sobre os fundamentos, objetivos e procedimentos a adotar para o presente estudo anteriormente transmitidos oralmente, assim como dando permissão para a recolha e tratamento dos dados necessários às diferentes avaliações. Contudo, também foi esclarecido e garantido o anonimato e a confidencialidade dos dados recolhidos, ficando ao critério de cada pessoa a decisão de participar no estudo.

O protocolo do presente estudo foi aprovado pelo Núcleo de Apoio à Investigação em Saúde Mental do Instituto das Irmãs Hospitaleiras do Sagrado Coração de Jesus (Anexo 3). e posteriormente autorizado pelo Diretor Clínico da CSRSI (Anexo 4).

### **3.5. Programa Exercício Físico**

A literatura recente destaca a crescente atenção dos clínicos de saúde mental para uma maior consciência da importância de avaliar e facilitar a modificação dos fatores de risco, através do exercício físico, nas pessoas com esquizofrenia. O exercício físico promove benefícios substanciais na saúde mental e física nas pessoas com esquizofrenia (Scheewe et al., 2013; Vancampfort, Probst, Helvik Skjaerven, et al., 2012). As diretrizes atuais para a atividade física recomendam que, para estes benefícios substanciais para a saúde, as pessoas com esquizofrenia devem realizar pelo menos 150 minutos por semana

de intensidade moderada ou 75 minutos de moderada a intensidade vigorosa de atividade física aeróbica (Vancampfort et al., 2012).

O programa de caminhada foi implementado durante 16 semanas, cada sessão teve a duração de 65 minutos com uma frequência de três vezes por semana. A caminhada foi feita de forma orientada pelo investigador e pelas monitoras da reabilitação. Cada sessão foi composta por um período inicial de 5 minutos de aquecimento (mobilização articular e exercícios de alongamento) e um período de 60 minutos de caminhada.

A intensidade do exercício físico foi controlada pela resposta da frequência cardíaca. Deste modo, a intensidade da caminhada para o grupo de participantes, foi estabelecida através da frequência cardíaca máxima (FC<sub>máx.</sub>) pela equação  $FC_{máx.} = 208 - 0,7 \times \text{idade}$  (Tanaka et al., 2001), particularmente por ser um exercício de grupo em que a intensidade do programa de caminhada teve em conta ser realizável pela totalidade dos participantes de forma segura e confortável. Na tabela 4 observamos as frequências cardíacas preditivas utilizadas no programa de caminhada.

**Tabela 4 – Frequência cardíaca preditiva para o programa de caminhada.**

	<b>Fcmáx. preditiva Tanaka (2001) (bpm)</b>	<b>55% Fcmáx. preditiva (bpm)</b>	<b>60% Fcmáx. preditiva (bpm)</b>	<b>65% Fcmáx. preditiva (bpm)</b>	<b>70% Fcmáx. preditiva (bpm)</b>
<b>Exercício Internamento</b>	174,04	95,72	104,42	113,13	121,83
<b>Exercício residências</b>	173,78	95,58	104,27	112,96	121,65

Tanaka (2001) determinou uma equação para prever de forma mais adequada a FC<sub>máx.</sub> em adultos mais velhos (idade >40 anos). A utilização desta equação neste estudo deve-se ao facto das pessoas idosas apresentarem características idênticas às pessoas com esquizofrenia, tais como, o estilo de vida sedentário, a capacidade funcional reduzida, doenças cardiovasculares (Faulkner et al., 2007; McPhee et al., 2016; Soundy et al., 2013; Tanaka et al., 2001; Vancampfort, Probst, et al., 2011) e metabólicas, obesidade, risco de quedas e alterações cognitivas (Faulkner et al., 2007; McPhee et al., 2016; Vancampfort, Probst, et al., 2011). A reduzida capacidade física nas pessoas idosas e nas pessoas com esquizofrenia está associada a efeitos negativos nas relações sociais, ocupacionais ou

interpessoais, assim como, na motivação para a realização de exercício (McPhee et al., 2016; Vancampfort, Probst, et al., 2011).

Estudos referem que o treino de resistência aeróbia eficaz tem o potencial de reduzir o elevado risco de doença cardiovascular, melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida das pessoas idosas assim como das pessoas com esquizofrenia (Heggelund et al., 2011; McPhee et al., 2016). Os estudos em pessoas com esquizofrenia geralmente têm focado em exercícios de baixa intensidade correspondente a 70% da  $F_{cmax}$ . (Beebe et al., 2005; Heggelund et al., 2011). Deste modo, dividimos o programa em três fases, na primeira fase as quatro primeiras semanas, todos os participantes treinaram em intensidades entre os 55% e os 60% da frequência cardíaca máxima, da quinta à décima segunda semana (segunda fase do programa) a intensidade da caminhada foi 60% e os 65% da frequência cardíaca máxima e durante as quatro últimas semanas, terceira fase do programa de caminhada foi realizada com uma intensidade entre os 65% e os 70% da frequência cardíaca máxima.

Antes do programa ter início, foi elaborada uma palestra aos participantes com objetivo de informar sobre os efeitos positivos da prática regular do exercício físico. As sessões de caminhada decorreram em contexto comunitário, num percurso que engloba o Parque Verde (zona de lazer) e o Centro da Vila de Condeixa-a-Nova

### **3.6. Análise e tratamentos dos dados estatísticos**

A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* IBM® SPSS® v. 21.0 e os gráficos foram construídos com recurso *software* Graphpad Prism 4. Na análise descritiva foram determinadas medidas de localização (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão e amplitude interquartil) para as variáveis são usadas as tabelas e gráficos (média, desvio padrão e valor de p). A avaliação da normalidade de distribuição das variáveis quantitativas foi feita de acordo com o teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre o grupo que praticou exercício físico e o grupo controlo, dentro de cada momento em estudo, foram feitas segundo o teste t - Student para amostras independentes (no caso de

se verificar uma normalidade da distribuição subjacente) ou segundo o teste U de Mann-Whitney (no caso contrário). As comparações entre os três grupos de acordo com o internamento foram feitas segundo o teste ANOVA de 1 fator (no caso de se verificar uma normalidade da distribuição subjacente e homogeneidade de variâncias) ou segundo o teste de Kruskal-Wallis (no caso contrário). As comparações múltiplas foram feitas de utilizando a correção de Bonferroni. As comparações entre os dois momentos do estudo, Pré e Pós exercício, foram feitas com recurso ao teste paramétrico t-Student para amostras emparelhadas ou, no caso de não se verificar a normalidade das distribuições, ao teste de Wilcoxon. Aplicaram-se ainda modelos lineares gerais (GLM) para medidas repetidas de forma a estudar quais os fatores que tinham efeito na variação das variáveis em estudo. As correlações foram feitas com recurso ao teste de Correlação de Pearson. Considerou-se uma significância de 0,05 para todas as comparações.

## **Parte III**

### **Apresentação e discussão dos resultados**





## 4. Resultados

### 4.1. Introdução

Os resultados obtidos no presente estudo serão primeiro descritos de modo a avaliar os efeitos globais do exercício físico (Exercício *versus* Controlo) em pessoas com esquizofrenia e em seguida com o intuito de verificar os efeitos do exercício físico em função do tipo de intervenção em saúde mental hospitalar ou reabilitação psicossocial (Exercício Internamento *versus* Exercício Residências *versus* Controlo).

### 4.2. Valores relativos à amostra

Começamos, em seguida, por apresentar os dados relativos à caracterização da amostra em estudo, dos respetivos grupos e do estudo da normalidade das variáveis analisadas.

No decorrer da implementação do programa ocorreram 7 *dropouts*: três pessoas do grupo de controlo devido a alterações psicopatológicas; três pessoas do grupo de Exercício Internamento em que uma pessoa desistiu por falta de motivação, outra por lesão traumática cumulativa na articulação do joelho e outra por elevado risco de queda; uma pessoa do grupo de Exercício Residências devido a duplo episódio de queda com lesão traumática. Estas pessoas foram excluídas da amostra.

Deste modo, 35 pessoas cumpriram efetivamente todos os requisitos conducentes à sua inclusão no estudo, tendo sido avaliadas em diferentes momentos (pré e pós implementação do programa de exercício físico) em cada um dos grupos descritos.

**Tabela 5 – Idade – Dados dos grupos Controlo e Exercício (n=35)**

Idade		Min.	Max.	Média	Teste – T <i>p</i>
Efeito em análise	Grupos			± Desvio Padrão	
<b>Global exercício</b>	Controlo	35	65	54,2 ± 11,12	n.s.
	Exercício	25	63	48,01 ± 10,18	

A tabela 5, revelou que na avaliação do efeito global do exercício não existiam diferenças estatisticamente significativas entre as idades das pessoas com esquizofrenia em cada um dos grupos (Controlo e Exercício), o que permite concluir que os grupos são homogêneos entre si em relação à idade.

**Tabela 6 – Idade – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35)**

Idade		Min.	Max.	Média	Anova <i>p</i>
Efeito em análise	Grupos			± Desvio Padrão	
<b>Tipos de intervenção</b>	Controlo	35	65	54,2 ± 11,12	n.s.
	Exerc_Inter	28	63	47,09 ± 11,84	
	Exerc Resi	25	61	48,92 ± 9,24	

Na tabela 6, observamos os valores da amostra relativos à idade na avaliação do efeito do exercício físico em função do tipo de intervenção em saúde mental, verificamos que não existiam diferenças estatisticamente significativas entre as idades das pessoas com esquizofrenia em cada um dos grupos (Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências), o que permite concluir que os grupos são homogêneos entre si em relação à idade.

### 4.3. Caracterização antropométrica

Apresentamos em seguida na tabela 7 os valores da média e desvio padrão referentes às variáveis antropométricas avaliadas no início do estudo para os grupos do efeito global do exercício físico (Controlo e Exercício) e os grupos de exercício físico em

função do tipo de Intervenção em saúde mental (Controlo e Exercício internamento e Exercício Residências).

**Tabela 7 – Variáveis Antropométricas (estatura, massa corporal, IMC, percentagem de gordura, circunferência do quadril, da cintura, circunferência abdominal) - Dados dos grupos de Controlo, Exercício, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35).**

Variáveis Antropométricas	Estatura (m)	Massa Corporal (Kg)	IMC	(% ) Gordura Corporal	Circunf. Quadril (cm)	Circunf. Cintura (cm)	Circunf. Abdominal (cm)	
								Média ± Desvio Padrão
<b>Efeito em análise</b>	<b>Global</b>	1,519 ± 0,025	53,95 ± 6,13	23,66 ± 2,30	35,45 ± 4,13	93,90 ± 5,85	78,45 ± 6,50	85,95 ± 8,71
	<b>exercício</b>	1,561 ± 0,060	64,96 ± 9,86	26,63 ± 3,77	37,62 ± 5,62	100,90 ± 7,81	81,62 ± 7,13	92,41 ± 8,32
<b>Tipos de intervenção</b>	Controlo	1,519 ± 0,025	53,95 ± 6,13	23,66 ± 2,30	35,45 ± 4,13	93,90 ± 5,85	78,45 ± 6,50	85,95 ± 8,71
	Exerc Inter	1,586 ± 0,064	65,09 ± 8,96	25,92 ± 3,81	36,54 ± 6,01	100,05 ± 9,16	80,32 ± 6,10	91,79 ± 6,90
	Exerc Resi	1,539 ± 0,049	64,85 ± 10,93	27,23 ± 3,78	38,53 ± 5,32	101,63 ± 6,78	82,72 ± 7,98	92,94 ± 9,60

**Tabela 8 – Estatura – Dados dos grupos Controlo e Exercício (n=35)**

Estatura (m)		Min.	Max.	Média ± Desvio Padrão	Teste-T p
Efeito em análise	Grupos				
<b>Global exercício</b>	Controlo	1,489	1,564	1,519 ± 0,025	0,002
	Exercício	1,477	1,680	1,561 ± 0,060	

Média dos scores dos níveis de altura das participantes dos grupos controlo e exercício. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de p quando comparados os grupos no momento pré programa de exercício físico.

Na tabela 8 podemos observar os valores da amostra relativos à estatura no grupo global de exercício físico podemos observar que estatisticamente os grupos (Controlo e Exercício) no momento inicial diferenciam-se significativamente entre si apenas na variável estatura, deste modo no início do estudo os grupos são homogêneos exceto para a variável estatura.

**Tabela 9 – Estatura – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35)**

Estatura (m)		Min.	Max.	Média ± Desvio Padrão	Anova <i>p</i>
Efeito em análise	Grupos				
Tipos de intervenção	Controlo	1,489	1,564	1,519 ± 0,025	0,009
	Exerc_Inter	1,477	1,680	1,586 ± 0,063	
	Exerc Resi	1,485	1,643	1,539 ± 0,049	

Média dos scores dos níveis de altura das participantes dos grupos controlo, exercício Internamento e exercício residências. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os grupos no momento pré programa de exercício físico.

Nos dados relativos à estatura na avaliação do exercício físico em função do tipo de intervenção em saúde mental os grupos apresentam diferenças estatisticamente significativas entre si como podemos observar na tabela 9. Na avaliação por comparações múltiplas de Bonferroni observamos que as diferenças estatísticas significativas existiam entre os grupos Controlo e Exercício Internamento (*p* =0,009).

**Tabela 10 – Massa Corporal – Dados dos grupos Controlo e Exercício (n=35)**

Massa Corporal (Kg)		Pré			Teste – T <i>p</i>	Pós			Teste – T Amostras emparelhadas <i>p</i>
Efeito em análise	Grupos	Min.	Max.	Média ± Desvio Padrão		Min.	Max.	Média ± Desvio Padrão	
Global exercício	Controlo	43,6	64,0	54,7 ± 6,18	n.s.	45,2	64,6	55,1 ± 6,17	n.s.
	Exercício	47,1	87,6	64,9 ± 10,08		52,4	85,9	65,4 ± 8,96	

Média dos scores dos níveis de massa corporal das participantes dos grupos controlo e exercício. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos pré e pós de cada grupo e entre os grupos nos momentos pré programa de exercício físico.

Na tabela 10 podemos observar os valores relativos à massa corporal da amostra, em função do grupo de exercício total. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo Controlo e o grupo Exercício no início do programa de intervenção com exercício, o que permite concluir que os dois grupos não se diferenciam entre si, no início do estudo. Quando avaliamos o efeito global do exercício, após a realização do programa de caminhada, observamos que este não provocou alterações estatisticamente significativas a nível da massa corporal, nos grupos Exercício e Controlo.

Tabela 11 – Massa Corporal – Dados dos grupos de Controle, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35)

Massa corporal (Kg)		Pré				Pós			
Efeito em análise	Grupos	Min.	Max.	Média ± Desvio Padrão	Anova <i>p</i>	Min.	Max.	Média ± Desvio Padrão	Teste – T <i>p</i>
Tipos de intervenção	Controlo	43,6	64,0	54,7 ± 6,18	0,014	45,2	64,6	55,1 ± 6,17	n.s.
	Exerc_Inter	54,4	81,6	65,1 ± 8,96		52,4	78	64,6 ± 8,62	n.s.
	Exerc Resi	47,1	87,6	64,8 ± 10,93		55,5	85,9	66,1 ± 9,53	n.s.

Média dos scores dos níveis de massa corporal das participantes dos grupos controlo, exercício Internamento e exercício residências. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos pré e pós de cada grupo e entre grupos no momento pré programa de exercício físico.

No que refere à avaliação da massa corporal em função do grupo exercício por intervenção em saúde mental encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no início, como podemos observar na tabela 11. Após a realização do teste de Bonferroni verifica-se que existem diferenças entre os grupos Controlo vs Exercício Internamento ( $p=0,033$ ) e Controlo vs Exercício Residências ( $p=0,029$ ), ou seja, os grupos diferenciam entre si no início do estudo. Não se verificam alterações na massa corporal após a aplicação do programa de exercício.

No início do estudo, através da avaliação do IMC, verificamos que 48,57 % dos indivíduos da amostra total têm excesso de peso sendo destes 17,14% são considerados obesos.

Quando dividimos a amostra verificamos no grupo Controlo que 27,27% dos indivíduos têm sobrepeso e, no grupo de Exercício 58,33% dos indivíduos têm sobrepeso destes 25,00% são obesos.

Tabela 12 – Índice Massa Corporal – Dados dos grupos Controlo e Exercício (n=35)

IMC		Test - T		Teste – T	
Efeito em análise	Grupos	Pré	<i>p</i>	Pós	Amostras emparelhadas <i>p</i>
Global exercício	Controlo	23,7 ± 2,30	n.s.	23,8 ± 2,31	n.s.
	Exercício	26,63 ± 3,77		26,8 ± 3,28	n.s.

Média dos scores dos níveis de IMC das participantes dos grupos controlo e exercício. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos pré e pós de cada grupo e entre os grupos nos momentos pré programa de exercício físico.

Os valores de IMC para os diferentes grupos estão descritos na tabela 12. Após a realização do programa de caminhada, observamos que o exercício não provocou

alterações estatisticamente significativas a nível do IMC, nos grupos Exercício ( $26,8 \pm 3,28$ ) e Controlo ( $23,8 \pm 2,31$ ).

A análise do IMC nos diferentes grupos relativos aos efeitos do exercício físico em função do tipo de intervenção utilizada revelou que o grupo Controlo apresenta 27,27% dos indivíduos com sobrepeso, os indivíduos do grupo Exercício Internamento apresentam 45,45% de excesso de peso destes 18,18% de obesidade e, no grupo Exercício Residências 69,23% dos indivíduos apresentam excesso de peso destes 30,76 % são obesos.

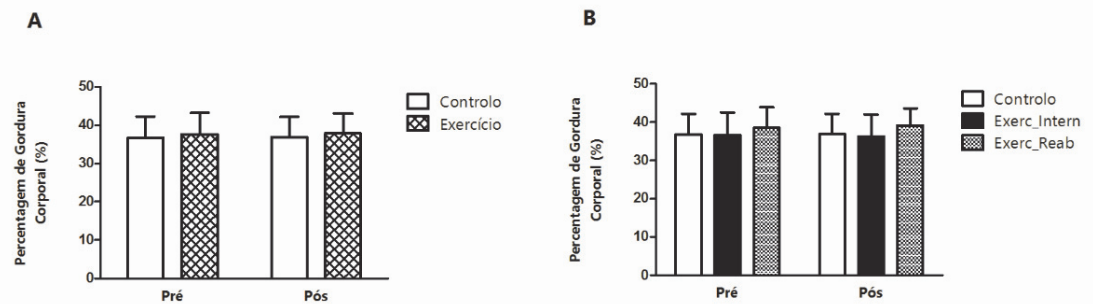
**Tabela 13 – IMC – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35)**

IMC		Pré	Anova <i>p</i>	Pós	Teste – T Amostras emparelhadas <i>p</i>
Efeito em análise	Grupos				
Tipos de intervenção	Controlo	23,7 ± 2,30	0,049	23,8 ± 2,31	n.s.
	Exerc_Inter	25,9 ± 3,81		25,7 ± 3,62	n.s.
	Exerc Resi	27,2 ± 3,78		27,75 ± 2,75	n.s.

Média dos scores dos níveis de IMC das participantes dos grupos controlo, exercício Internamento e exercício residências. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos pré e pós de cada grupo e entre grupos no momento pré programa de exercício físico.

Os valores relativos ao IMC em função do exercício por tipo de intervenção em saúde mental apresentam diferenças entre os grupos (tabela 13), no início do estudo. Na análise dos grupos pelo teste de Bonferroni encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Controlo vs Exercício Residências ( $p=0,046$ ), deste modo verifica-se que os grupos diferenciam-se entre si no momento inicial do estudo. O programa de caminhada, não causou alterações estatisticamente significativas ao nível do IMC nos grupos Exercício internamento e Exercício residências.

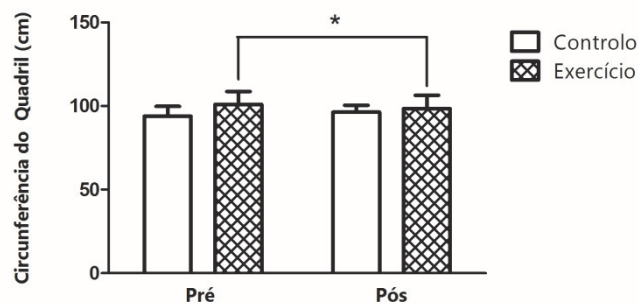
Quanto à percentagem de gordura corporal, obtida utilizando os valores do IMC, o sexo e a idade de acordo com a equação anteriormente apresentada, figura 1, no início do programa de caminhada, independentemente da metodologia utilizada na análise da amostra (avaliação do efeito global do exercício ou do efeito do exercício físico em função do tipo de intervenção em saúde mental) verificamos que não existiam diferenças entre os grupos neste parâmetro, o que permite concluir que os grupos não diferiam entre si no início do estudo.



**Figura 1 – Percentagem de Gordura Corporal das participantes (A) dos grupos Controlo e Exercício e (B) dos grupos Controlo, Exercício internamento e Exercício residências. Os resultados encontram-se expressos a média e o desvio padrão.**

Na análise do efeito global do exercício nos grupos após a conclusão do programa de exercício caminhada, verificamos que não existiam diferenças estatísticas entre os grupos Controlo e Exercício. Este facto verificou-se também quando observamos o efeito do exercício físico em função do tipo de intervenção em saúde mental, onde não encontramos diferenças entre os grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências.

Outro dos parâmetros antropométricos avaliados neste estudo foram as circunferências do quadril, abdominal e cintura. Não existiam diferenças nestas variáveis entre os grupos no início do estudo. Após a conclusão do programa de caminhada não encontramos alterações estatisticamente significativas nas circunferências abdominal e da cintura nos grupos Controlo ( $80,9 \pm 6,43$ ) e Exercício ( $81,30 \pm 4,97$ ). No entanto, no que refere à circunferência do quadril, foram observadas diferenças após o programa de caminhada (pré -  $100,90 \pm 7,81$  e pós -  $98,42 \pm 7,99$ ),  $p=0,018$  nas pessoas com esquizofrenia (figura 2).



**Figura 2 – Circunferência do quadril das participantes dos grupos Controlo e Exercício. Os resultados encontram-se expressos a média e o desvio padrão. As diferenças significativas estão assinaladas com \* que corresponde a  $p < 0,05$ .**

Na avaliação em função do tipo de intervenção em saúde mental no momento inicial, não encontramos diferenças entre os grupos (Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências) nas circunferências do quadril, abdominal e cintura, o que permite aferir que os grupos eram semelhantes, no início do estudo.

Quando avaliado o efeito do exercício físico em função do tipo de intervenção em saúde mental após o término do programa de exercício também não encontramos diferenças estatisticamente significativas nos grupos (Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências), ou seja, o programa de exercício a caminhada não promoveu alterações significativas nas medidas das circunferências do quadril, abdominal e da cintura, nas pessoas com esquizofrenia de acordo com o tipo de intervenção.

#### 4.4. Variáveis fisiológicas da pressão arterial e frequência cardíaca

Em seguida apresentamos os valores relativos à frequência cardíaca da amostra, em função do grupo Exercício. Não foram encontradas diferenças entre os grupos Exercício e Controlo no momento inicial do estudo (tabela 14).

**Tabela 14 – Frequência Cardíaca – Dados dos grupos Controlo e Exercício (n=35)**

Frequência Cardíaca		Teste - T			
Efeito em análise	Grupos	Pré	Test - T <i>p</i>	Pós	Amostras emparelhadas <i>p</i>
<b>Global</b> <b>exercício</b>	Controlo	75,7 ± 20,58	n.s.	82,2 ± 20,28	n.s.
	Exercício	85,1 ± 13,83		83,8 ± 11,53	

Média dos scores dos níveis de peso das participantes dos grupos controlo e exercício. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos pré e pós de cada grupo e entre os grupos nos momentos pré programa de exercício físico.

Contudo, na análise dos momentos pré e pós programa de exercício caminhada verificamos diferenças no grupo Exercício ( $p=0,032$ ), o que permite concluir que o programa de exercício a caminhada promoveu alterações significativas na frequência cardíaca das participantes (tabela 14).



**Tabela 15 – Frequência Cardíaca – Dados dos grupos de Controle, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35)**

Frequência Cardíaca		Pré	Anova <i>p</i>	Pós	Teste – T
Efeito em análise	Grupos				Amostras emparelhadas <i>p</i>
Tipos de intervenção	Controlo	75,7 ± 20,58	0,026	82,2 ± 20,28	n.s.
	Exerc_Inter	92,1 ± 11,11		84,6 ± 9,11	0,018
	Exerc Resi	79,1 ± 13,45		82,2 ± 13,52	n.s.

Média dos scores dos níveis de peso das participantes dos grupos controlo, exercício Internamento e exercício residências. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos pré e pós de cada grupo e entre grupos no momento pré programa de exercício físico.

Quando observamos o efeito do exercício físico em função do tipo de intervenção em saúde mental (tabela 15), na análise da frequência cardíaca no momento inicial do estudo, verificamos diferenças entre os grupos Exercício Internamento e o Controlo ( $p=0,027$ ). Após a conclusão do programa quando comparados os momentos pré e pós programa de caminhada o grupo Exercício Internamento apresenta um valor estatístico significativamente inferior ( $p=0,018$ ) da frequência cardíaca, ou seja, o programa de exercício a caminhada promoveu alterações significativas na frequência cardíaca, das pessoas com esquizofrenia que vivem em regime de longo internamento em unidades de Internamento Hospitalar.

Na avaliação da pressão sistólica verificamos que no momento inicial do estudo não existiam diferenças com significado estatístico em nenhum dos grupos da amostra, o que também se verifica quando avaliamos o efeito do exercício após as 16 semanas de programa de caminhada.

**Tabela 16 – Pressão arterial diastólica – Dados dos grupos de Controle, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35)**

Pressão arterial diastólica		Pré	Anova <i>p</i>	Pós	Teste – T
Efeito em análise	Grupos				Amostras emparelhadas <i>p</i>
Tipos de intervenção	Controlo	63,7 ± 11,76	0,01	64,5 ± 12,13	n.s.
	Exerc_Inter	63,6 ± 7,89		65,9 ± 8,49	n.s.
	Exerc Resi	75,6 ± 10,49		74,5 ± 7,72	n.s.

Média dos scores dos níveis de peso das participantes dos grupos controlo, exercício Internamento e exercício residências. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos pré e pós de cada grupo e entre grupos no momento pré programa de exercício físico.

Quanto à pressão diastólica, na avaliação do efeito global do exercício observamos que não existiam diferenças entre os grupos no momento inicial, o que também se verificou quando analisámos o efeito do exercício nos grupos após a implementação do programa de caminhada.

Na avaliação dos grupos em função do tipo de intervenção em saúde mental, verificou-se, que no momento inicial, existiam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $p=0,01$ ). Após as comparações múltiplas de Bonferroni, podemos verificar que estas diferenças eram entre os grupos Controlo e o Exercício Internamento ( $p=0,02$ ) e entre o Controlo e o Exercício Residências ( $p=0,035$ ) (tabela 16). Quanto ao efeito do programa de caminhada não se encontram diferenças entre o início e o final do programa para os diferentes grupos.

#### 4.5. Variáveis da aptidão física

No teste de 6 minutos de caminhada, utilizado para avaliar a aptidão física do grupo amostral, um aspeto importante a destacar no desenho experimental prende-se com o facto do grupo Controlo não ter realizado o teste (6MC) pelo facto de existir um risco aumentado de queda o que colocaria em causa a integridade física de alguns indivíduos e também a falta de motivação e interesse para a execução do mesmo por parte de outros o que não permitiu a realização do teste no grupo Controlo.

**Tabela 17 – Teste 6 minutos Caminhada (m) – Dados dos grupos Controlo e Exercício (n=35).**

Teste	Grupos	Pré	Pós	Teste Wilcoxon
				<i>p</i>
<b>6 minutos caminhada</b>	Controlo	n.d.	n.d.	n.d.
	Exercício	377,1 ± 81,36	442,8 ± 68,53	<0,001

Média dos scores do teste 6MC das participantes dos grupos controlo e exercício. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos pré e pós programa de exercício físico de cada grupo.

No que se refere ao teste de 6 minutos de caminhada (tabela 17), utilizado para avaliar a aptidão física, verificamos que o grupo Exercício apresenta diferenças estatísticas após a realização do programa de caminhada ( $p<0,001$ ).

Tabela 18 – Teste 6 minutos Caminhada (m) – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35)

Teste	Grupos	Pré	Anova <i>p</i>	Pós	Teste – T
					Amostras emparelhadas <i>p</i>
6 minutos caminhada	Controlo	n.d.		n.d.	n.d.
	Exercício Internamento	344,39 ± 79,79	n.s.	425,23 ± 78,74	0,001
	Exercício Residências	404,71 ± 74,66		457,72 ± 57,51	0,001

Média dos scores do teste 6MC das participantes dos grupos controlo, exercício internamento e exercício residências. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos pré e pós de cada grupo e entre grupos nos momentos pré programa de exercício físico.

O teste de 6 minutos de caminhada, utilizado no momento inicial, para avaliar a aptidão física, dos grupos em função do tipo de intervenção em saúde mental não revelou diferenças estatísticas entre os grupos Exercício Internamento e Exercício Residências, o que indica que os grupos não se diferenciam, no início do estudo.

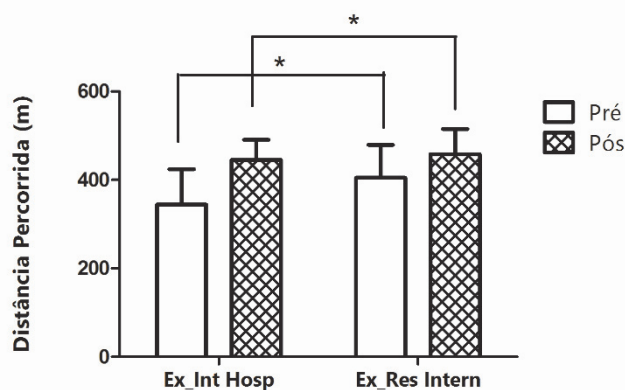


Figura 3 – Distância percorrida pelas participantes no teste de 6 minutos de caminhada dos grupos que realizaram exercício internamento hospitalar e exercício residências internas. Os resultados encontram-se expressos a média e o desvio padrão. As diferenças significativas estão assinaladas com \* que corresponde a  $p < 0,01$ .

No que diz respeito ao efeito do exercício físico na aptidão física avaliada pelo teste 6MC (tabela 18 e figura 3), em função do tipo de intervenção em saúde mental, verificámos um aumento estatisticamente significativo da distância percorrida em ambos os grupos, o grupo de Exercício Internamento ( $p=0,001$ ) e o grupo de Exercício Residências ( $p=0,001$ ), após a realização do programa de exercício (caminhada).

No entanto, na tabela 18 podemos ainda observar os ganhos em metros, do efeito do exercício, após implementação do programa caminhada, encontrámos aumentos significativos no grupo de Exercício Internamento que após o programa de exercício obteve um aumento em média de 80 metros e o grupo Exercício Residências alcançou um

aumento em média de 53 metros, no entanto é o grupo Exercício Residências que apresenta o valor da média do score mais elevada nos dois momentos de avaliação, demonstrando uma maior aptidão física. Importante ainda referir que todas as pessoas envolvidas no programa de exercício físico obtiveram ganhos no valor do teste 6MC o valor mínimo em metros foi de 1,3m e o valor máximo 186,2m.

Seguidamente apresentamos os valores relativos às correlações de Pearson referentes ao teste 6MC e às diferentes variáveis antropométricas utilizadas no momento inicial do estudo (tabela 16) e no momento após a implementação do programa de caminhada. Deste modo, salientamos as correlações mais fortes entre as diferentes variáveis utilizadas na amostra e a aptidão física (tabela 19 e 20).

**Tabela 19 – Correlações entre o teste 6MC, o IMC, percentagem de GC, Circunferências do Abdominal e do Quadril, Pressão Arterial sistólica e diastólica, e a Frequência Cardíaca no momento inicial do estudo.**

Correlação de Pearson	IMC	% Gordura Corporal	Circunf. Abdominal	Circunf. do Quadril	Pressão Arterial sistólica	Pressão Arterial diastólica	Frequência Cardíaca
<b>Teste 6 minutos</b>	0,372 <sup>†</sup>	0,177	0,252	0,370 <sup>†</sup>	0,126	0,287	0,166

\*A correlação é significativa no nível 0,05 e \*\* no nível 0,01.

Assim, de acordo com a tabela 19, encontramos correlações positivas entre o teste 6MC e o IMC ( $r=0,372$  e  $p<0,028$ ), e a circunferência do Quadril ( $r=0,370$  e  $p<0,029$ ), apesar de terem significado estatístico representam correlações fracas.

**Tabela 20 – Correlações entre o teste 6MC, o IMC, percentagem de GC, Circunferências do Abdominal e do Quadril, Pressão Arterial sistólica e diastólica, e a Frequência Cardíaca no momento após a implementação do programa de caminhada.**

Correlação de Pearson	IMC	% Gordura Corporal	Circunf. Abdominal	Circunf. do Quadril	Pressão Arterial sistólica	Pressão Arterial diastólica	Frequência Cardíaca
<b>Teste 6 minutos</b>	0,419 <sup>†</sup>	0,201	0,190	0,168	0,081	0,293	-0,008

\*A correlação é significativa no nível 0,05 e \*\* no nível 0,01.

De acordo com a tabela 20, encontramos correlações positivas entre o teste 6MC e o IMC ( $r=0,419$  e  $p<0,012$ ), apesar de ter significado estatístico representa uma correlação fraca.

#### 4.6. Variáveis biológicas

Tabela 21 - Cortisol – Dados dos grupos Controlo e Exercício (n=35).

Grupos	Pré	Teste – T	
		Amostras independentes	Amostras emparelhadas
		<i>p</i>	<i>p</i>
<b>Cortisol</b> <b>µg/ml</b>	Controlo	0,248 ± 0,159	0,254 ± 0,134
	Exercício	0,201 ± 0,080	0,226 ± 0,128
		n.s.	n.s.

Média dos scores dos níveis de concentração do Cortisol salivar nas participantes dos grupos Controlo e Exercício Físico. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos avaliação pré e pós de cada grupo e entre grupos nos momentos pré programa de exercício físico.

Nos valores relativos à análise do cortisol não encontramos diferenças significativas após a intervenção com o exercício e, na avaliação dos grupos Controlo e Exercício no momento pré programa de exercício verificamos que não existiam diferenças entre os grupos, porém o grupo Controlo tem o valor da média do score mais elevada (tabela 21), no que diz respeito à concentração de cortisol detetada.

Tabela 22 - Cortisol – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35).

Grupos	Pré	Anova <i>p</i>	Teste – T	
			Pós	Amostras emparelhadas <i>p</i>
<b>Cortisol</b> <b>Ug/ml</b>	Controlo	0,248 ± 0,159	0,254 ± 0,134	n.s.
	Exerc Inter	0,197 ± 0,090	0,213 ± 0,089	n.s.
	Exerc Resi	0,204 ± 0,074	0,238 ± 0,156	n.s.

Média dos scores dos níveis de concentração do Cortisol salivar nas participantes dos grupos Controlo e Exercício. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos avaliação pré e pós de cada grupo e entre grupos nos momentos pré programa de exercício físico.

Na avaliação do efeito do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental, nos valores relativos ao cortisol não encontramos diferenças estatísticas significativas entre os grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências no momento inicial. Apesar do aumento do valor da média do score em todos os grupos

após a conclusão do programa de exercício, não encontramos diferenças nos grupos, o grupo Controlo apresenta as médias mais elevadas em ambos os momentos de avaliação (tabela 22).

Seguidamente apresentamos os valores relativos à análise da alfa amilase, que por estar associado à atividade do sistema nervoso autónomo, pode servir como indicador dos níveis de stress físico e psicológico como anteriormente referido.

**Tabela 23 – Alfa amilase – Dados dos grupos Controlo e Exercício (n=35).**

Grupos	Pré	Teste – T	
		Amostras independentes	Amostras emparelhadas
		<i>p</i>	<i>p</i>
<b>Alfa Amilase</b>	Controlo	572,1 ± 339,1	476,4 ± 413,0
<b>U/ml</b>	Exercício	413,4 ± 369,0	333,3 ± 268,9
		n.s.	n.s.

Média dos scores dos níveis de Alfa amilase das participantes dos grupos controlo e exercício. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos de avaliação pré e pós de cada grupo e entre grupos nos momentos pré programa de exercício físico.

Na tabela 23 estão os valores relativos à Alfa amilase nos grupos referentes aos efeitos globais do exercício físico (Controlo e Exercício). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos no momento pré programa de exercício. Quanto ao efeito do exercício nos grupos, verificamos que não existiam diferenças significativas nos grupos Controlo e Exercício após a conclusão do programa de intervenção, no entanto é o grupo de Exercício que apresenta a média de score mais baixa em ambos os momentos de avaliação pré e pós implementação do programa de caminhada.

**Tabela 24 – Alfa amilase – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35)**

Grupos	Pré	Anova	Pós	Teste – T
				Amostras emparelhadas
		<i>p</i>		<i>p</i>
<b>Alfa Amilase</b>	Controlo	572,1 ± 339,1	525,5 ± 400,0	n.s.
<b>U/ml</b>	Exerc Inter	228,3 ± 189,7	232,6 ± 249,4	n.s.
	Exerc Resi	582,9 ± 417,2	425,6 ± 261,9	n.s.

Média dos cores dos níveis de concentração da alfa amilase salivar nas participantes dos grupos controlo, exercício internamento e exercício residências. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos avaliação pré e pós de cada grupo e entre grupos nos momentos pré programa de exercício físico.

Quando observamos o impacto do exercício físico por tipo de intervenção em saúde mental (tabela 24) no momento após a conclusão do programa de caminhada não

encontramos diferenças estatisticamente significativas nos grupos. O grupo Exercício Residências apresenta uma ligeira diminuição após o programa de exercício.

No que refere ao momento inicial, encontramos diferenças entre os grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências ( $p=0,040$ ).

**Tabela 25 – Alfa amilase – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35).**

	Grupos		Teste de Bonferroni
			<i>p</i>
<b>Alfa Amilase</b> <b>U/ml</b>	Controlo	Exerc Inter	0,033
	Controlo	Exerc Resi	n.s.
	Exerc_Inter	Exerc Resi	0,027

Média dos scores dos níveis de concentração da alfa amilase salivar nas participantes dos grupos controlo, exercício internamento e exercício residências. Os resultados representam o valor de *p* quando comparados os momentos pré programa de exercício físico de cada grupo.

Assim, através das comparações múltiplas de Bonferroni encontramos diferenças estatisticamente significativas (tabela 25) entre os grupos Exercício Internamento e Controlo ( $p=0,033$ ) e entre os grupos Exercício Internamento e Exercício Residências ( $p=0,027$ ), sendo o grupo de Exercício Internamento que apresenta a média de score significativamente inferior aos grupos controlo e Exercício Residências.

**Tabela 26 - BDNF – Dados dos grupos Controlo e Exercício (n=35).**

	Grupos	Pré	Teste – T		Teste – T	
			Amostras independentes	Pós	Amostras emparelhadas	
				<i>p</i>	<i>p</i>	
<b>BDNF</b>	Controlo	1,73 ± 0,82	n.s.	1,69 ± 0,75	n.s.	
<b>ng/ml</b>	Exercício	1,75 ± 0,90		1,76 ± 0,66	n.s.	

Média dos scores dos níveis de concentração do BDNF no plasma das participantes dos grupos Controlo e Exercício Físico. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos avaliação pré e pós de cada grupo e entre grupos nos momentos pré programa de exercício físico.

A análise do BDNF nos diferentes grupos relativos ao efeito global do exercício, não demonstram diferenças com significado estatístico quando comparados no momento inicial, o mesmo se verificou a quando da análise do efeito do exercício na comparação dos grupos entre os momentos pré e pós a implementação do programa de exercício (tabela 26). No entanto, apesar de não ser significativo podemos observar que a média do

score do grupo Exercício se manteve após a implementação do programa de caminhada enquanto que no grupo Controlo se verificou uma tendência para a redução do valor.

**Tabela 27 - BDNF – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento, Exercício Residências (n=35).**

	Grupos	Pré	Anova <i>p</i>	Pós	Teste – T
					Amostras emparelhadas <i>p</i>
<b>BDNF ng/ml</b>	Controlo	1,75 ± 0,75	n.s.	1,68 ± 0,69	n.s.
	Exerc Inter	1,88 ± 0,79		1,96 ± 0,49	n.s.
	Exerc Resi	1,64 ± 1,0		1,59 ± 0,76	n.s.

Média dos scores dos níveis de concentração do BDNF no plasma das participantes dos grupos Controlo e Exercício Físico. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos avaliação pré e pós de cada grupo e entre grupos nos momentos pré programa de exercício físico.

Na análise dos valores relativos ao BDNF em função do exercício por tipo de intervenção em saúde mental, não encontramos diferenças entre os grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências (tabela 27) no momento inicial do estudo. Quando avaliados os 3 grupos após a implementação do programa de exercício verificamos, contudo, que o grupo Exercício Internamento aumentou o valor da média após o programa de intervenção com exercício e é o grupo que tem o valor mais elevado da média em ambos os momentos de avaliação.

No que se refere à S100β os grupos da amostra (Controlo, Exercício, Exercício Internamento e Exercício Residências) apresentaram valores abaixo do limite mínimo de deteção do Kit - BioVendor Humano S100B ELISA. Neste Kit a gama de medição do ensaio é de 10-320 pg/ml.

Os resultados apresentados nas tabelas 28 e 29 correspondem às Correlações de Pearson dos marcadores biológicos no momento inicial (tabela 28) e após programa de caminhada (tabela 29) das quais destacamos as mais robustas.

**Tabela 28 – Correlações dos biomarcadores, Cortisol, Alfa amilase e BDNF, no momento inicial.**

Correlação de Pearson	Cortisol	Alfa Amilase	BDNF
<b>Cortisol</b>	1		
<b>Alfa Amilase</b>	-0,098	1	
<b>BDNF</b>	-0,387*	-0,82	1

\*A correlação é significativa no nível 0,05.



Deste modo, no momento inicial do estudo observamos que existe uma correlação negativa entre o BDNF e o cortisol ( $r=-0,387$  e  $p=0,022$ ), apesar de ter significado estatístico representa uma correlação fraca.

**Tabela 29 – Correlações dos biomarcadores, Cortisol, Alfa amilase e BDNF, no momento final após programa de caminhada.**

Correlação de Pearson	Cortisol	Alfa Amilase	BDNF
<b>Cortisol</b>	1		
<b>Alfa Amilase</b>	0,079	1	
<b>BDNF</b>	-0,207	-0,22	1

\*A correlação é significativa no nível 0,05.

No momento após o programa de caminhada não observamos qualquer correlação significativa. Salientamos ainda as correlações de Pearson referentes ao teste 6MC e às diferentes variáveis biológicas utilizadas no estudo, no momento inicial e após o programa caminhada. Deste modo, verificamos as correlações mais fortes entre as diferentes variáveis antropométricas e biológicas e a aptidão física (tabela 30 e 31).

**Tabela 30 – Correlações do momento inicial do estudo entre o teste 6MC, o Cortisol, Alfa amilase e BDNF.**

Correlação de Pearson	Cortisol	Alfa Amilase	BDNF
<b>Teste 6 minutos</b>	-0,189	-0,047	0,022
<b>Caminhada</b>			

\*A correlação é significativa no nível 0,05 e \*\* no nível 0,01.

Na tabela 30 observamos as correlações entre o teste 6MC e o Cortisol, a Alfa amilase e o BDNF que não apresentam valores significativos. Seguidamente na tabela 31, verificamos que não existem correlações com valores significativos entre o teste 6MC e o Cortisol, a Alfa amilase e o BDNF.

**Tabela 31 – Correlações do momento final do estudo entre o teste 6MC, o Cortisol, Alfa amilase e BDNF.**

Correlação de Pearson	Cortisol	Alfa Amilase	BDNF
<b>Teste 6 minutos</b>	-0,066	-0,051	0,009
<b>Caminhada</b>			

\*A correlação é significativa no nível 0,05 e \*\* no nível 0,01.

## 4.7. Variáveis psicológicas

### 4.7.1. Qualidade de vida e bem-estar relacionado com a saúde em pessoas com esquizofrenia

O Questionário de Estado de Saúde SF-36 permite avaliar a qualidade de vida e o bem-estar relacionada com a saúde através das oito dimensões de percepção da saúde física e mental. Os resultados que se seguem exibem a análise das dimensões de acordo com a metodologia de avaliação da amostra, o efeito do global exercício em pessoas com esquizofrenia (tabela 29) e o efeito do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental, em pessoas com esquizofrenia (tabelas 30 e 31).

Tabela 32 - Questionário de Estado de Saúde SF-36 – Dados dos grupos Controlo e Exercício (n=35).

Dimensão	Grupos	Pré	Teste U Mann-Whitney		Pós	Teste Wilcoxon	
				<i>p</i>			<i>p</i>
Componente Física	Função Física	Controlo	12,45 ± 1,92	<0,001	11,54 ± 2,34	0,005	<0,001
		Exercício	20,17 ± 4,51		23,58 ± 2,48		
	Desempenho Físico	Controlo	12,73 ± 2,97	<0,001	14,91 ± 3,14	n.s.	
		Exercício	17,88 ± 2,59		19,17 ± 1,93		0,003
	Dor Corporal	Controlo	7,25 ± 1,84	0,012	9,09 ± 1,33	0,005	
		Exercício	9,47 ± 2,52		10,95 ± 1,77		<0,001
	Saúde Geral	Controlo	10,45 ± 1,97	<0,001	11,67 ± 2,48	0,026	
Exercício		15,32 ± 4,57	16,65 ± 4,10		0,008		
Componente Mental	Saúde Mental	Controlo	17,64 ± 2,77	n.s.	18,64 ± 2,46	n.s.	
		Exercício	18,54 ± 3,08		19,42 ± 2,70		n.s.
	Desempenho Emocional	Controlo	11,64 ± 3,29	n.s.	13,54 ± 3,08	0,007	
		Exercício	11,92 ± 1,95		14,17 ± 1,55		<0,001
	Função Social	Controlo	3,54 ± 0,93	0,019	3,64 ± 1,03	n.s.	
		Exercício	5,08 ± 1,95		4,88 ± 1,94		n.s.
	Vitalidade	Controlo	9,27 ± 1,74	0,003	10,09 ± 1,30	n.s.	
Exercício		12,67 ± 3,67	13,83 ± 2,93		0,010		

Média dos scores das dimensões do Questionário de Estado de Saúde SF-36 das participantes dos grupos Controlo e Exercício. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos avaliação pré e pós de cada grupo e entre grupos nos momentos pré programa de exercício físico.

Seguidamente apresentamos as dimensões do SF-36 relativamente à análise do efeito global do exercício físico em pessoas com esquizofrenia. Na dimensão da função

física encontramos diferenças estatisticamente significativas no momento *baseline*, pré implementação do programa de exercício, entre o grupo Controlo e Exercício ( $p < 0,001$ ), sendo que o grupo Exercício apresenta um valor da média do score muito superior ao grupo Controlo o que pressupõe que no momento de avaliação pré programa de exercício, a função física era superior no grupo de exercício (tabela 32). Quando observamos o efeito do exercício após a implementação do programa de caminhada encontramos diferenças estatisticamente significativas nos dois grupos (Controlo e Exercício), em que verificamos um aumento estatisticamente significativo da média do score da função física, no grupo Exercício ( $p < 0,001$ ) e uma deterioração no grupo de Controlo que apresenta uma diminuição estatisticamente significativa da média do score ( $p = 0,005$ ).

A avaliação do desempenho físico demonstrou que no momento de avaliação pré programa de exercício físico existiam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Controlo e Exercício ( $p < 0,001$ ), onde observamos uma média do score mais elevada no grupo de Exercício. Após a implementação do programa caminhada verificamos que o grupo de Exercício obteve um aumento estatisticamente significativo da média do score ( $p = 0,003$ ), de acordo com o apresentado na tabela 32.

Na dimensão da dor corporal (tabela 32) no momento de avaliação inicial, observamos que existiam diferenças estatisticamente significativas na média dos scores entre o grupo Exercício e o grupo Controlo ( $p = 0,012$ ). Quando verificamos o efeito do exercício em cada grupo (Controlo e Exercício) apuramos que após a implementação do programa de exercício físico existiam diferenças estatisticamente significativas nos dois grupos (Controlo  $p = 0,005$  e Exercício  $p < 0,001$ ), contudo o grupo Exercício apresenta uma média de score mais elevada no momento pré e pós programa de exercício.

Na avaliação da saúde geral, verificamos que existiam diferenças estatisticamente significativas entre as médias do score do grupo de Exercício e o grupo Controlo ( $p < 0,001$ ) no momento pré implementação do programa de exercício, em que o grupo de Exercício apresenta a média do score mais elevada. Na averiguação dos grupos da amostra no que refere ao efeito do exercício encontramos diferenças estatisticamente significativas nos grupos Controlo ( $p = 0,026$ ) e Exercício ( $p = 0,008$ ) após a realização do

programa de exercício físico (tabela 32), em que o grupo Exercício é o que detém a média de score mais elevada.

Na dimensão da saúde mental (tabela 32) não encontramos diferenças com significado estatístico entre os grupos no momento de avaliação pré implementação do programa de exercício - caminhada. Após a conclusão das 16 semanas do programa de exercício, não encontramos diferenças estatisticamente significativas nos grupos. Relativamente à dimensão do desempenho emocional (tabela 32) os grupos não se diferenciam no momento inicial. Após a conclusão das 16 semanas de duração do programa de exercício físico, na observação do efeito do exercício nos grupos Controlo e Exercício, estes apresentaram diferenças estatisticamente significativas (Controlo  $p=0,007$  e Exercício  $p<0,001$ ) e o grupo Exercício tem a média do score mais elevada.

Na dimensão da função social encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Controlo e Exercício ( $p=0,019$ ), no momento pré implementação do programa de exercício físico. Não houve alterações estatisticamente significativas em nenhum dos grupos, após o programa de caminhada, como podemos verificar na tabela 32. No que diz respeito à vitalidade, no momento inicial, verificamos que o grupo de Exercício apresenta diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo Controlo ( $p=0,003$ ), em que o grupo Exercício tem o valor da média do score mais elevado.

Quando observamos, o efeito do exercício, após a implementação de 16 semanas de programa de exercício (caminhada), verificamos diferenças estatisticamente significativas no grupo Exercício ( $p=0,010$ ) (tabela 32). Quando avaliamos o somatório total do questionário SF-36 no momento inicial, pré programa de exercício físico, encontramos diferenças estatisticamente significativas ( $p<0,001$ ) entre os grupos Controlo ( $88,55 \pm 9,08$ ) e Exercício ( $114,13 \pm 18,57$ ) em que a média do score total do grupo Exercício é estatisticamente superior ao grupo Controlo, o que permite concluir que os grupos se diferenciam, no início do estudo, sendo que o grupo de exercício já apresentava uma melhor qualidade de vida. Após o término das 16 semanas de intervenção do programa de caminhada, na avaliação do efeito do exercício do somatório total do questionário SF-36 encontramos diferenças estatisticamente significativas nos grupos

Controlo ( $p=0,002$ ) e Exercício ( $p<0,001$ ), em que o grupo de Exercício ( $125,60 \pm 14,29$ ) apresenta o valor da média do score significativamente superior ao grupo Controlo ( $96,81 \pm 8,39$ ).

Os resultados que se seguem nas tabelas 33 e 34 permitem analisar as 8 dimensões do questionário SF-36 acordo com a metodologia de avaliação da amostra, o efeito do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental, em pessoas com esquizofrenia.

**Tabela 33 - Questionário SF-36 – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35).**

Dimensão	Grupos	Pré	Anova		Teste Wilcoxon	
			<i>p</i>	Pós	<i>p</i>	
Componente Física	Função Física	Controlo	12,45 ± 1,92	<0,001	11,54 ± 2,34	0,005
		Exerc Inter	17,09 ± 2,55		21,82 ± 2,18	<0,001
		Exerc Resi	22,77 ± 4,19		25,08 ± 1,61	0,022
	Desempenho Físico	Controlo	12,73 ± 2,97	<0,001	14,91 ± 3,14	n.s.
		Exerc Inter	17,73 ± 2,28		19,27 ± 1,27	n.s.
		Exerc Resi	18,00 ± 2,92		19,08 ± 2,40	0,024
	Dor Corporal	Controlo	7,25 ± 1,84	0,004	9,09 ± 1,33	0,005
		Exerc Inter	8,33 ± 2,03		10,84 ± 1,66	<0,001
		Exerc Resi	10,44 ± 2,55		11,05 ± 1,92	n.s.
Saúde Geral	Controlo	10,45 ± 1,97	0,003	11,67 ± 2,48	0,026	
	Exerc Inter	13,98 ± 4,07		15,29 ± 3,69	0,044	
	Exerc Resi	16,46 ± 4,82		17,80 ± 4,22	n.s.	
Componente Mental	Saúde Mental	Controlo	17,64 ± 2,77	n.s.	18,64 ± 2,46	0,036
		Exerc Inter	17,27 ± 1,90		18,73 ± 1,19	0,016
		Exerc Resi	19,62 ± 3,52		20,00 ± 3,46	n.s.
	Desempenho Emocional	Controlo	11,64 ± 3,29	n.s.	13,54 ± 3,08	0,007
		Exerc Inter	11,27 ± 2,15		14,55 ± 0,93	<0,001
		Exerc Resi	12,46 ± 1,66		13,85 ± 1,91	0,001
	Função Social	Controlo	3,54 ± 0,93	0,033	3,64 ± 1,03	n.s.
		Exerc Inter	4,64 ± 1,12		4,27 ± 1,10	0,038
		Exerc Resi	5,46 ± 2,44		5,38 ± 2,36	n.s.
Vitalidade	Controlo	9,27 ± 1,74	0,009	10,09 ± 1,30	n.s.	
	Exerc Inter	11,64 ± 2,25		12,82 ± 2,14	0,031	
	Exerc Resi	13,54 ± 4,45		14,69 ± 3,30	n.s.	

Média dos scores das dimensões do Questionário de Estado de Saúde SF-36 das participantes dos grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos avaliação pré e pós de cada grupo e entre grupos nos momentos pré programa de exercício físico.

A função física é uma das dimensões do SF-36 avaliadas, em função do grupo de exercício tipo intervenção em saúde mental, no momento pré implementação do programa de exercício encontramos diferenças entre os grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências ( $p < 0,001$ ), de acordo com a tabela 33.

Tabela 34 - Questionário SF-36 – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35).

	Dimensão	Grupos		Teste de Bonferroni	
				<i>p</i>	
Componente Física	Função Física	Controlo	Exerc Inter	0,004	
		Controlo	Exerc Resi	<0,001	
		Exerc Inter	Exerc Resi	<0,001	
	Desempenho Físico	Controlo	Exerc Inter	0,001	
		Controlo	Exerc Resi	<0,001	
		Exerc Inter	Exerc Resi	n.s.	
	Dor Corporal	Controlo	Exerc Inter	n.s.	
		Controlo	Exerc Resi	0,004	
		Exerc Inter	Exerc Resi	n.s.	
	Saúde Geral	Controlo	Exerc Inter	n.s.	
		Controlo	Exerc Resi	0,002	
		Exerc Inter	Exerc Resi	n.s.	
	Componente Mental	Saúde Mental	Controlo	Exerc Inter	n.s.
			Controlo	Exerc Resi	n.s.
			Exerc Inter	Exerc Resi	n.s.
Desempenho Emocional		Controlo	Exerc Inter	n.s.	
		Controlo	Exerc Resi	n.s.	
		Exerc Inter	Exerc Resi	n.s.	
Função Social		Controlo	Exerc Inter	n.s.	
		Controlo	Exerc Resi	0,029	
		Exerc Inter	Exerc Resi	n.s.	
Vitalidade	Controlo	Exerc Inter	n.s.		
	Controlo	Exerc Resi	0,008		
	Exerc Inter	Exerc Resi	n.s.		

Média dos scores das dimensões do teste Short Form 36 das participantes dos grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências. Os resultados representam o valor de *p* da comparação entre os grupos no momento pré programa de exercício físico.

Contudo, ainda no momento inicial, através das comparações múltiplas de Bonferroni (tabela 34) encontramos diferenças estatisticamente entre os grupos Controlo vs Exercício Internamento ( $p=0,004$ ), Controlo vs Exercício Residências ( $p<0,001$ ) e Exercício Residências vs Exercício Internamento ( $p<0,001$ ). Deste modo podemos aferir que os grupos se diferenciam no momento inicial do estudo em relação à função física.

Na tabela 33 podemos observar a avaliação do efeito do exercício físico em função do tipo intervenção em saúde mental onde encontramos diferenças estatisticamente significativas nos grupos Controlo ( $p=0,005$ ) que apresenta uma diminuição significativa da média do score comparativamente com os grupos Exercício Internamento ( $p=0,022$ ) e Exercício Residências ( $p<0,001$ ).

Na dimensão do desempenho físico (tabela 33) no momento pré programa de exercício físico encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos da amostra ( $p<0,001$ ). O Controlo é o grupo que apresenta a média mais baixa do *score* dos grupos da amostra e Exercício Residências o grupo que tem a média de *score* mais alta. Deste modo, através do teste de Bonferroni (tabela 34) encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Controlo vs Exercício Internamento ( $p=0,001$ ) e os grupos Controlo vs Exercício Residências ( $p<0,001$ ). Assim, podemos referir que na dimensão do desempenho físico que o grupo Controlo difere dos Exercício Internamento e Exercício Residências, no início do estudo. Quando verificamos o efeito do exercício físico em função do tipo intervenção em saúde mental (tabela 33) encontramos diferenças estatísticas no grupo Exercício Residências ( $p=0,024$ ) com um aumento significativo da média do *score*, o grupo Exercício Internamento também apresenta um aumento da média do *score*, contudo, a diferença entre as médias do *score*, nos momentos de avaliação pré e pós programa de exercício (caminhada), apenas apresenta uma tendência positiva.

No que refere à dor corporal (tabela 33) no momento de avaliação inicial, pré programa de exercício físico encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências ( $p=0,004$ ), através das comparações múltiplas de Bonferroni (tabela 34) observamos que as diferenças estatisticamente significativas encontram-se entre o grupo Controlo e Exercício

Residências ( $p=0,004$ ), deste modo verificamos que os grupos se diferenciam no início do estudo.

A avaliação do efeito do exercício físico sobre a dor corporal em função do tipo de intervenção em saúde mental revelou que todos os grupos têm um aumento da média dos *scores* e que apesar do grupo Exercício Residências apresentar o valor mais elevado, só encontramos diferenças estatisticamente significativas nos grupos Controlo ( $p=0,005$ ) e Exercício Internamento ( $p<0,001$ ) (tabela 33).

De acordo com a tabela 33 na saúde geral, no momento de avaliação pré implementação do programa de exercício (caminhada), encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências ( $p=0,003$ ), consequentemente aferimos que os grupos se diferenciam, no início do estudo e que o grupo de Exercício Internamento apresenta a média de score mais elevada e o Controlo a mais baixa. Posto isto, através do teste de comparações múltiplas de Bonferroni (tabela 34) observamos que as diferenças estatisticamente significativas encontram-se entre o grupo Controlo e o Exercício Residências ( $p=0,002$ ) e concluímos que os grupos diferiam na dimensão da saúde geral, no início do estudo.

Após a conclusão das 16 semanas da implementação do programa de exercício físico, para avaliação do efeito do exercício nos grupos em função do tipo de intervenção em saúde mental, encontramos um aumento significativo da média dos *scores* obtidos nos grupos Controlo com  $p=0,026$  e Exercício Internamento com  $p=0,044$  (tabela 33).

Na dimensão da saúde mental (tabela 33) não observamos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no momento de avaliação pré programa de exercício (caminhada), ou seja os grupos não se diferenciam, no início do estudo. Quando observamos o efeito do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental (tabela 33) após a implementação do programa de exercício físico, verificamos que as médias do score aumentaram em todos os grupos, no entanto, o grupo Exercício Residências só apresenta uma tendência significativa ( $p=0,058$ ) no efeito do exercício, é nos grupos Controlo ( $p=0,036$ ) e Exercício Internamento ( $p=0,019$ ) que encontramos diferenças estatisticamente significativas.



Na averiguação da dimensão do desempenho emocional (tabela 33), no momento de avaliação inicial, não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, assim concluímos que os grupos não se diferenciam, no início do estudo. No entanto, na avaliação do efeito do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental após a implementação do programa de exercício físico, revelou um aumento da média dos scores em todos os grupos da amostra com diferenças estatisticamente significativas no Controlo ( $p=0,011$ ), no Exercício Internamento ( $p<0,001$ ) e no Exercício Residências ( $p=0,007$ ).

Quando aferimos a dimensão da função social (tabela 33), no momento pré programa de exercício físico, encontramos diferenças estatísticas significativas entre os três grupos ( $p=0,033$ ), assim verificamos diferenças significativas entre os grupos, no início do estudo. Após aplicação do teste de Bonferroni (tabela 34) observamos que as diferenças estatisticamente significativas estão relacionadas com os grupos Controlo vs Exercício Residências ( $p=0,029$ ).

Na avaliação do efeito do exercício físico em função dos grupos exercício nos tipos de intervenção em saúde mental encontramos diferenças estatisticamente significativas no grupo Exercício Internamento ( $p=0,038$ ) com a diminuição significativa da média do score, no entanto, o Controlo continua a ser o grupo com a média do score mais baixa e o grupo Exercício Residências o grupo com a média do score mais elevada (tabela 33).

No que refere à vitalidade (tabela 33), na avaliação dos três grupos no momento inicial, pré programa de intervenção com exercício físico, encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências ( $p=0,009$ ) o que permite evidenciar diferenças entre os grupos no início do estudo, em que o grupo de Controlo apresenta a média do score mais baixa e o grupo Exercício Internamento exibe a média do score mais elevada. Assim, através do teste de comparações múltiplas de Bonferroni (tabela 34) podemos observar que as diferenças estatisticamente significativas encontram-se entre o grupo Controlo e o Exercício Residências ( $p=0,008$ ).

Após a implementação do programa de caminhada, aquando da verificação do efeito do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental todos os grupos aumentaram o valor da média do score mas só encontramos diferenças estatisticamente

significativas no grupo Exercício Internamento ( $p= 0,031$ ). Quando avaliamos o efeito do exercício em função do tipo intervenção em saúde mental no somatório total do questionário SF-36 no momento inicial, encontramos diferenças estatisticamente significativas ( $p<0,001$ ) entre os grupos Controlo ( $88,55\pm 9,08$ ), Exercício Internamento ( $105,04\pm 11,45$ ) e Exercício Residências ( $121,82\pm 20,32$ ). Após a realização das comparações múltiplas e Bonferroni encontramos diferenças estatisticamente significativas nos grupos Controlo vs Exercício Internamento ( $p=0,042$ ), Exercício Internamento vs Exercício Residências ( $p=0,029$ ) e Controlo vs Exercício Residências ( $p<0,001$ ), deste modo aferimos que os grupos se diferenciam e que a média do score total do grupo Exercício é estatisticamente superior ao grupo Controlo, o que permite concluir que os grupos são diferentes no somatório total do questionário SF-36, no início do estudo. Após a implementação do programa de exercício físico, na avaliação do efeito do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental no somatório total do questionário SF-36, encontramos diferenças estatisticamente significativas nos grupos Controlo ( $p=0,002$ ), Exercício Internamento ( $p<0,001$ ) e Exercício residências ( $p=0,056$ ).

**Tabela 35 - Correlação de Pearson das dimensões do Questionário de Estado de Saúde SF-36, momento inicial.**

	Correlação de Pearson	Função Física	Desemp. Físico	Dor Corporal	Saúde Geral	Saúde Mental	Desemp. Emocional	Função Social	Vitalidade
Componente Física	Função Física	1							
	Desemp. Físico	0,635**	1						
	Dor Corporal	0,650**	0,569**	1					
	Saúde Geral	0,729**	0,674**	0,773**	1				
Componente Mental	Saúde Mental	0,394*	0,160	0,365*	0,424*	1			
	Desemp. Emocional	0,061	0,202	0,256	0,250	0,550**	1		
	Função Social	0,537**	0,300	0,419*	0,504**	0,342*	0,204	1	
	Vitalidade	0,679**	0,611**	0,756**	0,847**	0,470**	0,142	0,557**	1

\*A correlação é significativa no nível 0,05 e \*\* no nível 0,01.

Os resultados da tabela 35 correspondem às Correlações de Pearson das dimensões do Questionário de Estado de Saúde SF-36, no momento inicial, das quais damos realce às correlações mais robustas. Deste modo, através das correlações observamos que na componente física (função física, desempenho físico, dor corporal e saúde geral) do questionário SF-36 encontramos correlações de valor estatisticamente significativo entre todas as dimensões, no entanto, a vitalidade da componente mental é a dimensão que apresenta maior número de correlações com as outras dimensões e todas com valor estatisticamente significativo elevado.

Assim, encontramos correlações positivas e moderadas entre as dimensões: do desempenho físico com a função física ( $r=0,635$  e  $p<0,001$ ); da dor corporal com a função física ( $r=0,650$  e  $p<0,001$ ); da função social com a função física ( $r=0,537$  e  $p=0,001$ ); da vitalidade com a função física ( $r=0,679$  e  $p<0,001$ ); da dor corporal com o desempenho físico ( $r=0,569$  e  $p<0,001$ ); da saúde geral com o desempenho físico ( $r=0,674$  e  $p<0,001$ ); da vitalidade com o desempenho físico ( $r=0,611$  e  $p<0,001$ ); da função social com a saúde geral ( $r=0,504$  e  $p=0,002$ ); do desempenho emocional com a saúde mental ( $r=0,550$  e  $p=0,001$ ); da vitalidade da com a saúde mental ( $r=0,470$  e  $p=0,004$ ); da função social com a vitalidade ( $r=0,557$  e  $p=0,001$ ); e correlações positivas e fortes entre as dimensões: da saúde geral com a função física ( $r=0,729$  e  $p<0,001$ ); da saúde geral com a dor corporal ( $r=0,773$  e  $p<0,001$ ); da vitalidade com a dor corporal ( $r=0,756$  e  $p<0,001$ ); e da vitalidade da com a saúde geral ( $r=0,847$  e  $p<0,001$ ); De notar que a dor se correlaciona positivamente com a saúde geral o que poderá indicar que se trata de dor muscular relacionada com o exercício.

**Tabela 36 - Correlação de Pearson das dimensões do Questionário de Estado de Saúde SF-36, após programa de caminhada.**

	Correlação de Pearson	Função Física	Desemp. Físico	Dor Corporal	Saúde Geral	Saúde Mental	Desemp. Emocional	Função Social	Vitalidade
Componente Física	Função Física	1							
	Desemp. Físico	0,741**	1						
	Dor Corporal	0,573**	0,643**	1					
	Saúde Geral	0,663**	0,512**	0,687**	1				
Componente Mental	Saúde Mental	0,164	0,153	0,398*	0,494*	1			
	Desemp. Emocional	0,051	0,117	0,342*	0,245	0,559**	1		
	Função Social	0,407*	0,289	0,242	0,420*	0,422*	0,283	1	
	Vitalidade	0,728**	0,632**	0,740**	0,777**	0,620**	0,273	0,461**	1

\*A correlação é significativa no nível 0,05 e \*\* no nível 0,01.

Na tabela 36, apresentamos os resultados correspondentes às Correlações de Pearson das dimensões do Questionário de Estado de Saúde SF-36, no momento de avaliação após as 16 semanas de programa caminhada, das quais damos realce às correlações com significado estatístico.

Deste modo, através das correlações de Pearson observamos na tabela 36 que a componente física do questionário SF-36 apresenta correlações de valor estatisticamente significativo entre todas as dimensões, a vitalidade da componente mental é a dimensão que apresenta as correlações mais robustas e com todas as dimensões do SF-36 excepto com o desempenho emocional.

Observamos correlações positivas e moderadas entre as dimensões: da dor corporal com a função física ( $r=0,573$  e  $p<0,001$ ); da saúde geral com a função física ( $r=0,663$  e  $p<0,001$ ); da dor corporal com o desempenho físico ( $r=0,643$  e  $p<0,001$ ); da saúde geral com o desempenho físico ( $r=0,512$  e  $p<0,002$ ); da vitalidade com o desempenho físico ( $r=0,632$  e  $p<0,001$ ); da saúde geral com a dor corporal ( $r=0,687$  e  $p<0,001$ ); do desempenho emocional com a saúde mental ( $r=0,559$  e  $p<0,001$ ); da vitalidade da com a saúde mental ( $r=0,620$  e  $p<0,001$ ); e as correlações positivas e fortes entre as dimensões: do desempenho físico com a função física ( $r=0,741$  e  $p<0,001$ ); da

vitalidade com a função física ( $r=0,728$  e  $p<0,001$ ); da vitalidade com a dor corporal ( $r=0,740$  e  $p<0,001$ ); e da vitalidade da com a saúde geral ( $r=0,777$  e  $p<0,001$ );

#### 4.7.2. Autoperceção do domínio físico em pessoas com esquizofrenia

A versão clínica reduzida do teste de Perfil de Auto-Perceção Física avalia a autoperceção física da pessoa, composto por 20 itens que avaliam 6 domínios físicos (funcionalidade, saúde física, competência no desporto, atração corporal, força física e autovalorização física). Os resultados apresentados na tabela 37 possibilitam a análise dos domínios do teste de acordo com a metodologia de avaliação da amostra, do efeito global exercício em pessoas com esquizofrenia.

**Tabela 37 - Perfil de Auto-Perceção Física – Dados dos grupos Controlo e Exercício.**

Domínio	Grupos	Pré	Teste U Mann-Whitney		Teste Wilcoxon
			<i>p</i>	Pós	
<b>Funcionalidade</b>	Controlo	3,45 ± 1,51	<0,001	3,45 ± 1,51	n.s.
	Exercício	6,29 ± 2,40		7,13 ± 2,77	<0,001
<b>Saúde Física</b>	Controlo	5,09 ± 1,38	<0,001	5,00 ± 1,10	n.s.
	Exercício	6,08 ± 1,32		6,13 ± 1,42	0,002
<b>Competência Desportiva</b>	Controlo	4,18 ± 0,75	n.s.	3,91 ± 0,70	n.s.
	Exercício	6,67 ± 2,08		7,21 ± 2,06	n.s.
<b>Atração Corporal</b>	Controlo	3,09 ± 0,30	n.s.	3,09 ± 0,30	n.s.
	Exercício	3,29 ± 0,86		3,25 ± 0,53	n.s.
<b>Força Física</b>	Controlo	5,09 ± 1,64	n.s.	4,82 ± 1,17	0,038
	Exercício	6,00 ± 1,77		6,04 ± 1,78	n.s.
<b>Autovalorização Física</b>	Controlo	3,36 ± 0,50	0,049	3,18 ± 0,60	n.s.
	Exercício	5,04 ± 1,94		5,75 ± 2,35	n.s.

Média dos scores dos domínios do teste Perfil de Auto-Perceção Física das participantes dos grupos Controlo e Exercício Físico. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* de cada grupo quando comparados os momentos pré e pós e entre os grupos nos momento pré programa de exercício físico.

Relativamente à funcionalidade (tabela 37) no momento pré programa de exercício (caminhada), encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Controlo e Exercício ( $p<0,001$ ), sendo que o grupo Exercício apresenta um valor superior da média de score, o que permite indicar que os grupos diferenciam, no início do estudo.

Na avaliação do efeito global do exercício, após a implementação do programa de exercício físico encontramos no domínio da funcionalidade diferenças estatisticamente significativas no grupo Exercício ( $p < 0,001$ ), em que a média do score aumento significativamente após 16 semanas de programa de exercício.

No que refere à saúde física (tabela 37) no momento inicial, verificamos que o grupo Exercício apresenta um valor de média de score superior, estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ), relativamente ao grupo Controlo, o que permite concluir que os grupos diferiam no início do estudo.

Na análise do efeito do exercício nos grupos Controlo e Exercício, após a conclusão do programa de exercício físico, encontramos diferenças estatisticamente no grupo de Exercício ( $p = 0,002$ ), sendo que este grupo apresenta a média de score significativamente superior ao grupo Controlo.

No domínio da competência desportiva (tabela 37), observamos que não existiam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Controlo e Exercício, no momento inicial, contudo é o grupo Exercício que apresenta um maior valor do *score*. O que indica que os grupos não diferenciam, no início do estudo. Quanto ao efeito do exercício não encontramos diferenças estatisticamente significativas nos grupos mas o grupo de Exercício apresenta a média de *score* mais alta no momento de avaliação após o programa de exercício físico.

No que diz respeito à atração corporal, verificamos que não existiam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, no momento pré programa de caminhada (tabela 37), o grupo de Exercício apresenta a média de *score* mais elevada, no entanto os grupos não diferenciam, no início do estudo. Na avaliação do efeito do exercício, após a implementação do programa de exercício físico, aferimos que não existiam diferenças estatísticas nos grupos Controlo e Exercício mas que o grupo Exercício tem a média do *score* superior.

O domínio da força física (tabela 37) no momento de avaliação pré programa de exercício físico, não verificamos qualquer resultado com relevância estatística entre os grupos. Posto isto, podemos aferir que os grupos não se diferenciam, no início do estudo.

Quando avaliamos o efeito do exercício, após a implementação do programa de exercício (caminhada), nas pessoas com esquizofrenia, verificamos que o grupo Controlo apresenta uma diminuição da média do *score* estatisticamente significativa ( $p=0,038$ ).

Relativamente ao domínio da autovalorização física verificamos que no momento inicial, pré programa de exercício físico encontramos diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,049$ ) entre os grupos o que permite aferir que os grupos diferiam, e que o grupo Exercício apresenta o valor mais elevado da média do *score*, no início do estudo. Quando avaliamos o efeito do exercício físico na autovalorização física das pessoas com esquizofrenia averiguamos que não existiam diferenças estatisticamente significativas nos grupos, após a implementação do programa de caminhada mas é o grupo Exercício que tem a média de *score* mais alta.

Na verificação do efeito global do exercício no somatório total do teste de Perfil de Auto-Perceção Física no momento inicial, não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Controlo ( $19,09\pm 3,61$ ), Exercício ( $27,33\pm 7,13$ ), assim, aferimos que os grupos não diferiam, no início do estudo no somatório total do Perfil de Auto-Perceção Física, no entanto observamos que a média do *score* total do grupo Exercício é superior à do grupo Controlo.

Após a implementação do programa de exercício físico, na avaliação do efeito global do exercício no somatório total do Perfil de Auto-Perceção Física, não encontramos diferenças estatisticamente significativas nos grupos Controlo e Exercício.

Os resultados que se seguem nas tabelas 38 e 39 permitem observar cada um dos 6 domínios do teste de Perfil de Auto-Perceção Física de acordo com o efeito do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental, em pessoas com esquizofrenia.

**Tabela 38 - Perfil de Auto-Percepção Física – Dados dos grupos de Controle, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35).**

Domínio	Grupos	Pré	Anova		Teste Wilcoxon	
				<i>p</i>	Pós	<i>p</i>
<b>Funcionalidade</b>	Controlo	3,45 ± 1,51		3,45 ± 1,51	n.s.	
	Exerc Inter	4,82 ± 1,83	<0,001	5,55 ± 2,38	0,012	
	Exerc Resi	7,54 ± 2,15		8,46 ± 2,40	0,016	
<b>Saúde Física</b>	Controlo	5,09 ± 1,38			5,00 ± 1,10	n.s.
	Exerc Inter	5,91 ± 1,45	<0,001	6,00 ± 1,48	n.s.	
	Exerc Resi	6,23 ± 1,24		6,23 ± 1,42	0,028	
<b>Competência Desportiva</b>	Controlo	4,18 ± 0,75			3,91 ± 0,70	n.s.
	Exerc Inter	5,91 ± 1,70	0,026	6,45 ± 1,44	n.s.	
	Exerc Resi	7,31 ± 2,21		7,85 ± 2,34	n.s.	
<b>Atração Corporal</b>	Controlo	3,09 ± 0,30			3,09 ± 0,30	n.s.
	Exerc Inter	3,27 ± 0,47	0,043	3,18 ± 0,40	n.s.	
	Exerc Resi	3,31 ± 1,11		3,31 ± 0,63	n.s.	
<b>Força Física</b>	Controlo	5,09 ± 1,64			4,82 ± 1,17	0,38
	Exerc Inter	5,38 ± 2,02	0,002	5,62 ± 2,14	n.s.	
	Exerc Resi	6,73 ± 1,10		6,55 ± 1,13	n.s.	
<b>Autovalorização Física</b>	Controlo	3,36 ± 0,50			3,18 ± 0,60	n.s.
	Exerc Inter	4,00 ± 1,10	n.s.	4,64 ± 1,29	n.s.	
	Exerc Resi	5,92 ± 2,10		6,69 ± 2,66	n.s.	

Média dos scores dos domínios do teste Perfil de Auto-Percepção Física das participantes dos grupos Controle, Exercício Internamento e Exercício Residências. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* de cada grupo quando comparados os momentos pré e pós e entre os grupos nos momento pré programa de exercício físico.

Assim, quando observamos o domínio da funcionalidade, no momento *baseline*, em função do grupo exercício por tipo de intervenção em saúde mental encontramos diferenças com significado estatístico entre os grupos Controle, Exercício Internamento e Exercício Residências ( $p < 0,001$ ) (tabela 38).



Tabela 39 - Perfil de Auto-Percepção Física – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35).

Domínio	Grupos		Teste de Bonferroni
			<i>p</i>
Funcionalidade	Controlo	Exerc Inter	n.s.
	Controlo	Exerc Resi	<0,001
	Exerc Inter	Exerc Resi	0,004
Saúde Física	Controlo	Exerc Inter	n.s.
	Controlo	Exerc Resi	<0,001
	Exerc Inter	Exerc Resi	n.s.
Competência Desportiva	Controlo	Exerc Inter	n.s.
	Controlo	Exerc Resi	n.s.
	Exerc Inter	Exerc Resi	0,047
Atração Corporal	Controlo	Exerc Inter	n.s.
	Controlo	Exerc Resi	n.s.
	Exerc Inter	Exerc Resi	n.s.
Força Física	Controlo	Exerc Inter	n.s.
	Controlo	Exerc Resi	0,005
	Exerc Inter	Exerc Resi	0,013
Autovalorização Física	Controlo	Exerc Inter	n.s.
	Controlo	Exerc Resi	n.s.
	Exerc Inter	Exerc Resi	n.s.

Média dos scores dos domínios do teste Perfil de Auto-Percepção Física das participantes dos grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências. Os resultados representam o valor de *p* da comparação entre os grupos no momento pré.

Através das comparações múltiplas (teste de Bonferroni) observamos que as diferenças estatisticamente significativas se encontram entre os grupos Controlo vs Exercício Residências ( $p < 0,001$ ) e Exercício Internamento vs Exercício Residências ( $p = 0,004$ ) (tabela 39). Verificamos ainda que controlo é o grupo que tem a média de *score* mais baixa e Exercício Residências a mais elevada. Deste modo é possível constatar que os grupos se diferenciam, no início do estudo no domínio da funcionalidade.

Na avaliação do efeito do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental, após a implementação do programa de caminhada, no domínio da funcionalidade encontramos diferenças nos grupos Exercício Internamento ( $p = 0,012$ ) e Exercício Residências ( $p = 0,016$ ) (tabela 38).

No domínio da saúde física de acordo com a tabela 38, no momento Pré programa de intervenção de exercício observamos diferenças estatísticas entre os grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências ( $p < 0,001$ ). Após aplicação do teste de

Bonferroni (tabela 39) de comparações múltiplas verificamos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Controlo vs Exercício Residências ( $p < 0,001$ ), em que o grupo de Exercício residências apresenta a média de *score* mais alta entre os três grupos e o Controlo a mais baixa. Posto isto, verificamos que os grupos se diferenciam, no início do estudo.

Quando averiguamos o efeito do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental, após a conclusão do programa de exercício físico, domínio da saúde física, encontramos diferenças estatisticamente significativas no grupo Exercício Residências ( $p = 0,028$ ) e uma tendência estatística no de Exercício Internamento ( $p = 0,052$ ) (tabela 38).

No que refere ao domínio da competência desportiva (tabela 38) no primeiro momento de avaliação, pré programa de exercício (caminhada), encontramos diferenças com significado estatístico entre os grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências ( $p = 0,026$ ) apresentando o grupo Controlo o valor mais reduzido da média do *score* e o exercício residências o mais elevado. Através das comparações múltiplas de Bonferroni (tabela 39), averiguamos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Exercício Internamento vs Exercício Residências ( $p = 0,047$ ) e uma tendência estatística entre os grupos Controlo vs Exercício Internamento, o que indica que os grupos diferiam, no início do estudo. Relativamente à avaliação do efeito do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental (tabela 38), domínio da competência desportiva, após a implementação do programa de exercício físico, não encontramos diferenças estatisticamente significativas nos grupos.

No que diz respeito à atração corporal (tabela 38), no momento *baseline*, encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências ( $p = 0,043$ ) que após a aplicação do teste de comparações múltiplas de Bonferroni (tabela 39) não encontramos diferenças entre os grupos, só identificamos uma tendência estatística ( $p = 0,060$ ) entre os grupos Controlo e Exercício Internamento.

Após implementação do programa de exercício, não encontramos diferenças estatisticamente significativas nos grupos (tabela 38).

No domínio da força física verificou-se que no momento *baseline*, pré programa de exercício físico (tabela 38) encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos ( $p=0,002$ ), assim de acordo com a tabela 39 onde observamos as comparações múltiplas do teste de Bonferroni encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Controlo vs Exercício Residências ( $p=0,005$ ) e Exercício Internamento vs Exercício Residências ( $p=0,013$ ) (tabela 39), o que indica que os grupos diferiam, no início do estudo. No momento após programa de exercício, no domínio da força física, observamos uma deterioração representada pela diminuição estatisticamente significativa do grupo Controlo ( $p=0,038$ ).

No que diz respeito à autovalorização física de acordo com a tabela 38 não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no momento pré programa de caminhada. Quando comparamos cada grupo após a implementação das 16 semanas de programa de exercício, para avaliar o efeito do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental, verificamos que não existiam diferenças estatisticamente significativas nos grupos.

Quando averiguamos o efeito do exercício em função do tipo intervenção em saúde mental no somatório do teste de Perfil de Auto-Perceção Física, no momento inicial, não encontramos diferenças entre os grupos Controlo ( $19,09\pm 3,62$ ), Exercício Internamento ( $24,82\pm 4,96$ ) e Exercício Residências ( $29,46\pm 8,14$ ), o que indica que os grupos não diferiam, no início do estudo, o que permite concluir que os grupos eram idênticos relativamente ao somatório do teste PSPP-VCR. Após a implementação do programa de exercício físico, na avaliação do efeito do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental no somatório total do teste de Perfil de Auto-Perceção Física, não encontramos diferenças estatisticamente significativas nos grupos, contudo o grupo de Exercício Residências ( $31,92\pm 5,37$ ) é o grupo que tem o valor da média do score mais elevado, o Controlo ( $18,36\pm 3,47$ ) a mais baixa e o grupo Exercício Internamento ( $26,36\pm 5,37$ ) o valor intermédio.

Na tabela 40 podemos observar as Correlações de Pearson entre os domínios do Perfil de Auto-Perceção Física, no momento inicial, das quais evidenciamos as correlações estatisticamente significativas.

Tabela 40 – Correlações de Pearson dos domínios do teste Perfil de Auto-Percepção Física, momento inicial.

Correlação de Pearson	Funcionalidade	Saúde Física	Competência Despor.	Atração Corporal	Força Física	Autovalor. Física
<b>Funcionalidade</b>	1					
<b>Saúde Física</b>	0,436**	1				
<b>Competência Despor.</b>	0,815**	0,600**	1			
<b>Atração Corporal</b>	0,188	0,428*	0,246	1		
<b>Força Física</b>	0,307	0,583**	0,527**	0,410*	1	
<b>Autovalorização Física</b>	0,826**	0,574**	0,819**	0,376*	0,429*	1

\*A correlação é significativa no nível 0,05 e \*\* no nível 0,01.

Deste modo, através das correlações de Pearson observamos que entre os domínios do Perfil de Auto-Percepção Física encontramos correlações de valor estatisticamente significativo em todos os domínios, no entanto, a saúde física e autovalorização física são apresentadas correlações com todos os outros domínios do teste (tabela 40).

Assim, é possível observar correlações positivas e moderadas entre os domínios: da competência desportiva com a saúde física ( $r=0,600$  e  $p<0,001$ ); da força física com a saúde física ( $r=0,583$  e  $p<0,001$ ); da autovalorização física com a saúde física ( $r=0,574$  e  $p<0,001$ ); força física com a competência desportiva ( $r=0,527$  e  $p=0,001$ ); e correlações positivas e fortes entre os domínios da competência desportiva com a funcionalidade ( $r=0,815$  e  $p<0,001$ ); da autovalorização física com a funcionalidade ( $r=0,826$  e  $p<0,001$ ); da autovalorização física e com a competência desportiva ( $r=0,819$  e  $p<0,001$ ). Sendo que os domínios da saúde física, da competência desportiva e força física apresentam correlações significativas com todos os domínios do teste.

Na tabela 41 observamos as Correlações de Pearson entre os domínios do Perfil de Auto-Percepção Física, após o programa caminhada, das quais evidenciamos as correlações estatisticamente significativas.

**Tabela 41 – Correlações de Pearson dos domínios do teste Perfil de Auto-Percepção Física, após programa de caminhada.**

<b>Correlação de Pearson</b>	<b>Funcionalidade</b>	<b>Saúde Física</b>	<b>Competência Despor.</b>	<b>Atração Corporal</b>	<b>Força Física</b>	<b>Autovalor. Física</b>
<b>Funcionalidade</b>	1					
<b>Saúde Física</b>	0,557**	1				
<b>Competência Despor.</b>	0,870**	0,591**	1			
<b>Atração Corporal</b>	0,234	0,334*	0,395*	1		
<b>Força Física</b>	0,435**	0,701**	0,617**	0,491**	1	
<b>Autovalorização Física</b>	0,846**	0,565**	0,808**	0,308	0,432**	1

\*A correlação é significativa no nível 0,05 e \*\* no nível 0,01.

Deste modo, através das correlações de Pearson observamos que entre os domínios do Perfil de Auto-Percepção Física encontramos correlações de valor estatisticamente significativo em todos os domínios, no entanto, a saúde física e autovalorização física apresentam correlações com todos os outros domínios do teste (tabela 41).

Assim, apresentamos as correlações positivas e moderadas entre os domínios: da saúde física com a funcionalidade ( $r=0,557$  e  $p=0,001$ ); da competência desportiva com a saúde física ( $r=0,591$  e  $p<0,001$ ); ( $r=0,565$  e  $p<0,001$ ); força física com a competência desportiva ( $r=0,617$  e  $p<0,001$ ); e correlações positivas e fortes entre os domínios da competência desportiva com a funcionalidade ( $r=0,870$  e  $p<0,001$ ); da autovalorização física com a funcionalidade ( $r=0,846$  e  $p<0,001$ ); autovalorização física e com a competência desportiva ( $r=0,808$  e  $p<0,001$ ); da força física com a saúde física ( $r=0,701$  e  $p<0,001$ ).

No que se refere às correlações de Pearson entre as dimensões do Questionário de Estado de Saúde SF-36 e os domínios do Perfil de Auto-Percepção Física, no momento inicial, estão descritas na tabela 42.

**Tabela 42 – Correlações de Pearson entre as dimensões do Questionário de Estado de Saúde SF- 36 e os domínios do Perfil de Auto-Percepção Física, no momento inicial.**

Correlação de Pearson		Domínios do Perfil de Auto-Percepção Física					Autovalor. Física
		Funcionalidade	Saúde Física	Competên. Despor.	Atração Corporal	Força Física	
Dimensões do Questionário SF- 36	Função Física	0,713**	0,482**	0,739**	0,183	0,259	0,695**
	Desemp. Físico	0,425*	0,392*	0,525**	0,323	0,310	0,467**
	Dor Corporal	0,554**	0,381*	0,626**	0,203	0,267	0,563**
	Saúde Geral	0,614**	0,623**	0,752**	0,474**	0,403*	0,687**
	Saúde Mental	0,225	0,473**	0,259	0,335*	0,123	0,383*
	Desemp. Emocional	0,065	0,286	0,100	0,224	0,065	0,244
	Função Social	0,493**	0,320	0,482**	0,487**	0,257	0,482**
	Vitalidade	0,585**	0,615**	0,674**	0,409*	0,433**	0,711**

\*A correlação é significativa no nível 0,05 e \*\* no nível 0,01.

Assim, de acordo com as correlações de Pearson entre os domínios do Perfil de Auto-Percepção Física e as dimensões do questionário SF-36 encontramos correlações de valor estatisticamente significativo, no entanto, as dimensões da saúde geral e da Vitalidade do questionário SF 36 correlacionam-se com todos os domínios do PSPP-VCR e os domínios da funcionalidade, saúde física, componente desportiva e autovalorização física do PSPP-VCR também se correlacionam com todas as dimensões da componente física do teste SF-36.

Ou seja, observamos correlações positivas e moderadas entre: a dimensão da função física e o domínio da autovalorização física ( $r=0,695$  e  $p<0,001$ ); a dimensão da dor corporal e os domínios da funcionalidade ( $r=0,554$  e  $p=0,001$ ) da competência desportiva ( $r=0,626$  e  $p<0,001$ ) e da autovalorização física ( $r=0,563$  e  $p<0,001$ ); a dimensão da saúde geral e os domínios da funcionalidade ( $r=0,614$  e  $p<0,001$ ), da saúde física ( $r=0,623$  e  $p<0,001$ ), e da autovalorização física ( $r=0,687$  e  $p<0,001$ ); a dimensão da vitalidade e os domínios da funcionalidade ( $r=0,585$  e  $p<0,001$ ), da saúde física ( $r=0,615$  e  $p<0,001$ ) e da

competência desportiva ( $r=0,674$  e  $p<0,001$ ) e, correlações positivas e fortes entre a dimensão da função física e os domínios da funcionalidade ( $r=0,713$  e  $p<0,001$ ) e da competência desportiva ( $r=0,739$  e  $p<0,001$ ); a dimensão da saúde geral e o domínio da competência desportiva ( $r=0,752$  e  $p<0,001$ ); a dimensão da vitalidade e o domínio da autovalorização física ( $r=0,711$  e  $p<0,001$ ).

A aplicação da Escala de Autoestima de Rosenberg é um questionário de autoavaliação da autoestima global. Na Tabela 43 observamos a análise estatística da pontuação total da RSES, relativas ao grupo Controlo e Exercício.

**Tabela 43 - Escala de Autoestima de Rosenberg – metodologia dois grupos (Controlo e Exercício).**

Somatório total	Grupos	Pré	Teste U Mann-Whitney	Pós	Teste Wilcoxon
			<i>p</i>		<i>p</i>
<b>RSES</b>	Controlo	25,31 ± 1,32	0,023	24,77 ± 0,93	n.s.
	Exercício	24,00 ± 1,56		23,92 ± 1,82	n.s.

**Média dos scores da Escala de Autoestima de Rosenberg das participantes dos grupos Controlo e Exercício. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos avaliação pré e pós de cada grupo e entre grupos nos momentos pré programa de exercício físico.**

No que diz respeito ao somatório total da RSES no efeito global do exercício em pessoas com esquizofrenia, no momento inicial, pré programa de exercício físico, encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Controlo e Exercício ( $p= 0,023$ ), apresentando o grupo Controlo um maior valor da média de *score*. Posto isto, é possível constatar que os grupos se diferiam, no início do estudo (tabela 43).

Após a implementação das 16 semanas do programa de caminhada não encontramos diferenças estatisticamente significativas nos grupos Controlo e Exercício.

Os resultados que se seguem (tabela 44 e tabela 45) permitem analisar a estatística descritiva do somatório total da RSES do efeito do exercício em função do tipo de intervenção terapêutica em saúde mental nos grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências.

**Tabela 44 - Escala de Autoestima de Rosenberg – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35).**

Somatório total	Grupos	Pré	Anova <i>p</i>	Pós	Teste Wilcoxon <i>p</i>
<b>RSES</b>	Controlo	25,31 ± 1,32	0,027	24,77 ± 0,93	n.s.
	Exerc Inter	23,45 ± 1,44		23,36 ± 1,86	n.s.
	Exerc Resi	24,46 ± 1,56*		24,38 ± 1,76	n.s.

Média dos scores da Escala de Autoestima de Rosenberg dos grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos avaliação pré e pós de cada grupo e entre grupos nos momentos pré programa de exercício físico.

Deste modo, de acordo com a tabela 44, no momento inicial, pré programa de exercício físico observamos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências ( $p=0,027$ ).

**Tabela 45 - Escala de Autoestima de Rosenberg – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35).**

Somatório total	Grupos	Grupos	Teste de Bonferroni
<b>RSES</b>	Controlo	Exerc Inter	0,007
	Controlo	Exerc Resi	n.s.
	Exerc Inter	Exerc Resi	n.s.

Média dos scores da Escala de Autoestima de Rosenberg dos grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos avaliação pré e pós de cada grupo e entre grupos nos momentos pré programa de exercício físico.

Após análise das comparações múltiplas de Bonferroni encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Controlo e Exercício Internamento ( $p=0,007$ ) (tabela 45), em que o grupo Controlo é o grupo com a média de score mais elevada e o grupo Exercício Internamento a mais baixa, o que indica que os grupos diferiam, no início do estudo.

Na avaliação do efeito do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental, após a implementação do programa de exercício, não encontramos diferenças estatisticamente significativas nos três grupos.

O Questionário de Avaliação da Satisfação com a Vida (SWLS) permite avaliar os níveis de satisfação pessoal com a vida. De acordo com a tabela 46, apresentamos os resultados na avaliação do efeito global do exercício em pessoas com esquizofrenia.



**Tabela 46 - Questionário de Avaliação da Satisfação com a Vida – metodologia dois grupos (Controlo e Exercício Físico).**

Somatório total	Grupos	Pré	Teste U Mann-Whitney	Pós	Test Wilcoxon
			<i>p</i>		<i>p</i>
<b>SWLS</b>	Controlo	11,08 ± 5,04	n.s.	15,54 ± 3,57	0,002
	Exercício	12,25 ± 5,75		15,96 ± 5,06	<0,001

Média dos scores do questionário de Avaliação da Satisfação com a Vida das participantes dos grupos controlo e Exercício. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos avaliação pré e pós de cada grupo e entre grupos nos momentos pré programa de exercício físico.

No que refere aos valores relativos ao SWLS da amostra, em função do grupo Exercício total não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, deste modo concluímos que os grupos não diferiam, no início do estudo. Na averiguação do efeito global do exercício nos grupos Controlo e Exercício (tabela 46) encontramos diferenças nos dois grupos Controlo ( $p=0,02$ ) e Exercício ( $p<0,001$ ), onde observamos um aumento significativo em ambos os grupos da média do score após implementação do programa de caminhada em que o grupo Exercício apresenta a média de score mais elevada.

**Tabela 47 - Questionário de Avaliação do Satisfação com a Vida – Dados dos grupos de Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35).**

Somatório total	Grupos	Pré	Anova	Pós	Test Wilcoxon
			<i>p</i>		<i>p</i>
<b>SWLS</b>	Controlo	11,08 ± 5,04	n.s.	15,54 ± 3,57	0,002
	Exerc Inter	10,45 ± 4,63		15,27 ± 4,50	0,006
	Exerc Resi	13,77 ± 6,33		16,54 ± 5,61	0,001

Média dos scores do questionário de avaliação da Satisfação com a Vida das participantes dos grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências. Os resultados representam a média e o desvio-padrão e o valor de *p* quando comparados os momentos avaliação pré e pós de cada grupo e entre grupos nos momentos pré programa de exercício físico.

Na análise dos valores relativos ao SWLS da amostra, do efeito do exercício em função da intervenção em saúde mental, observamos que não existiam diferenças com significado estatístico entre os três grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências, o que indica que os grupos não diferiam, no início do estudo (tabela 47).

Quando avaliamos o efeito do exercício em função da intervenção em saúde mental nos grupos, após o programa de exercício encontramos diferenças estatisticamente significativas em todos os grupos (Controlo  $p=0,002$ ; Exercício Internamento  $p=0,007$  e Exercício Residências  $p=0,009$ ), em que o grupo Exercício

Internamento apresenta o valor da média do score mais baixa e o grupo Exercício Residências a mais alta.

Seguidamente apresentamos os valores relativos às correlações de Pearson referentes ao teste 6MC e às diferentes variáveis psicológicas utilizadas no estudo, no momento inicial. Deste modo, salientamos as correlações estatisticamente mais significativas entre as diferentes variáveis psicológicas utilizadas na amostra e a aptidão física (tabela 48 e 49).

**Tabela 48 – Correlações entre o teste 6MC e as dimensões do Questionário de Estado de Saúde SF-36, momento inicial.**

Correlação de Pearson	Função Física	Desemp. Físico	Dor Corporal	Saúde Geral	Saúde Mental	Desemp. Emocional	Função Social	Vitalidade
<b>Teste 6 minutos Caminhada</b>	0,764**	0,707**	0,547**	0,649**	,271	0,083	0,492**	0,271

\*A correlação é significativa no nível 0,05 e \*\* no nível 0,01.

Na tabela 48 observamos as correlações entre o teste 6MC e os dimensões do SF-36, em que, as correlações positivas e moderadas encontram-se entre o teste 6MC e a dor corporal ( $r=0,547$  e  $p=0,001$ ) e a saúde geral ( $r=0,649$  e  $p<0,001$ ) e as correlações positivas e fortes encontram-se entre o teste 6MC e a função física ( $r=0,764$  e  $p<0,001$ ) e o desempenho físico ( $r=0,707$  e  $p<0,001$ ) e ainda a correlação entre o 6MC e o somatório total do SF-36 ( $r=0,726$  e  $p<0,001$ ).

**Tabela 49 – Correlações entre o teste 6MC os domínios do Perfil de Auto-Perceção Física, o teste RSES e SWSL, momento inicial.**

Correlação de Pearson	Funcionalidade	Saúde Física	Competên. Despor.	Atração Corporal	Força Física	Autovalor. Física	RSES	SWSL
<b>Teste 6 minutos Caminhada</b>	0,682**	0,445**	0,728**	0,249	0,336 <sup>+</sup>	0,638**	- 0,328	0,301

\*A correlação é significativa no nível 0,05 e \*\* no nível 0,01.

De acordo com a tabela 49, verificamos correlações positivas e moderadas entre o teste 6MC e os domínios do Perfil de Auto-Perceção Física, como a funcionalidade ( $r=0,682$  e

$p < 0,001$ ) e a autovalorização física ( $r = 0,638$  e  $p < 0,001$ ) e correlações positivas e fortes entre o teste 6MC e o domínio da competência desportiva ( $r = 0,728$  e  $p < 0,001$ ).

Nas tabelas 50 e 51 observamos os valores relativos às correlações de Pearson referentes ao teste 6MC e às diferentes variáveis psicológicas utilizadas no estudo, no momento após programa de caminhada.

**Tabela 50 – Correlações entre o teste 6MC e as dimensões do Questionário de Estado de Saúde SF-36, após programa de caminhada.**

Correlação de Pearson	Função Física	Desemp. Físico	Dor Corporal	Saúde Geral	Saúde Mental	Desemp. Emocional	Função Social	Vitalidade
<b>Teste 6 minutos Caminhada</b>	0,944**	0,669**	0,596**	0,647**	0,185	0,131	0,344*	0,688**

\*A correlação é significativa no nível 0,05 e \*\* no nível 0,01.

Na tabela 50 observamos as correlações positivas e moderadas entre o teste 6MC e os dimensões do SF-36, que se verificam entre o teste de 6MC e o desempenho físico ( $r = 0,669$  e  $p < 0,001$ ), a dor corporal ( $r = 0,596$  e  $p = 0,001$ ), a saúde geral ( $r = 0,647$  e  $p < 0,001$ ) e a vitalidade ( $r = 0,688$  e  $p < 0,001$ ) e, correlações positivas e fortes entre o teste de 6MC e a função física ( $r = 0,944$  e  $p < 0,001$ ) e o somatório total do SF-36 ( $r = 0,782$  e  $p < 0,001$ ).

**Tabela 51 – Correlações entre o teste 6MC os domínios do Perfil de Auto-Perceção Física, o teste RSES e SWLS, após programa caminhada.**

Correlação de Pearson	Funcionalidade	Saúde Física	Competên. Despor.	Atração Corporal	Força Física	Autovalor. Física	RSES	SWLS
<b>Teste 6 minutos Caminhada</b>	0,668**	0,760**	0,366*	0,419*	0,618**	0,719**	- 0,336*	0,212

\*A correlação é significativa no nível 0,05 e \*\* no nível 0,01.

Na tabela 51, observamos que o teste 6MC apresenta correlações positivas e moderadas com os domínios do Perfil de Auto-Perceção Física, como a funcionalidade ( $r = 0,668$  e  $p < 0,001$ ) e a força física ( $r = 0,618$  e  $p < 0,001$ ) e, correlações positivas e fortes entre o teste de 6MC e os domínios da saúde física ( $r = 0,760$  e  $p < 0,001$ ) e da autovalorização física ( $r = 0,719$  e  $p < 0,001$ ).

**Tabela 52 – Correlações dos biomarcadores, Cortisol, Alfa amilase e BDNF e os testes Psicológicos SF-36, PSPP, RSES e SWLS, no momento inicial.**

Correlação de Pearson	SF-36	PSPP-VCR	RSES	SWLS
	Total	Total		
<b>Cortisol</b>	-0,017	0,019	0,025	0,152
<b>Alfa Amilase</b>	0,024	-0,031	0,418*	0,068
<b>BDNF</b>	0,059	0,050	0,124	0,098

\*A correlação é significativa no nível 0,05.

Os resultados da tabela 52 correspondem às Correlações entre os marcadores biológicos e os somatórios totais dos testes psicológicos, no momento inicial, no qual não observamos correlações suficientemente robustas.

**Tabela 53 – Correlações dos biomarcadores, Cortisol, Alfa amilase e BDNF e os testes Psicológicos SF-36, PSPP, RSES e SWLS, após programa de caminhada.**

Correlação de Pearson	SF-36	PSPP-VCR	RSES	SWLS
	Total	Total		
<b>Cortisol</b>	-0,149	0,091	0,336*	-0,126
<b>Alfa Amilase</b>	-0,086	-0,083	0,340*	0,068
<b>BDNF</b>	0,055	0,017	0,046	-0,023

\*A correlação é significativa no nível 0,05.

Os resultados da tabela 53 correspondem às Correlações entre os marcadores biológicos e os somatórios totais dos testes psicológicos, no momento avaliação final após programa de caminhada, na qual não observamos correlações suficientemente robustas.

**Tabela 54 – Correlações entre os testes Psicológicos SF-36, PSPP, RSES e SWLS, após programa de caminhada.**

Correlação de Pearson	SF-36	PSPP-VCR	RSES	SWLS
	Total	Total		
<b>SF-36 Total</b>	1			
<b>PSPP-VCR Total</b>	0,640*	1		
<b>RSES</b>	-0,190	-0,099	1	
<b>SWLS</b>	0,610*	0,536*	-0,118	1

\*A correlação é significativa no nível <0,001.

Na tabela 54 observamos correlações positivas e moderadas entre o SF-36 total e a PSPP-VCR total ( $r=0,640$  e  $p=0,000$ ); o SF-36 total e a escala SWLS ( $r=0,610$  e  $p=0,000$ ); e o PSPP-VCR total e a escala SWLS ( $r=0,536$  e  $p=0,000$ ).

#### 4.8. Valores relativos ao programa de exercício físico - caminhada

A frequência cardíaca durante o exercício foi controlada através de cardiofrequencímetros (Polar® - Polar Team<sup>2</sup> Pro) que foram colocados aleatoriamente nas pessoas que participaram nas várias sessões do programa de exercício físico - caminhada. Na tabela 55 podemos observar as médias das frequências cardíacas de acordo com os grupos de Exercício internamento e Exercício residências nas diferentes fases do programa de caminhada.

Tabela 55 - Valores médios obtidos pelos cardiofrequencímetros durante as 3 fases do programa de caminhada.

	Fcmáx. preditiva (bpm)	]55% a 60%[ Fcmáx. preditiva (bpm)	]60% a 65%[ Fcmáx. preditiva (bpm)	]65% a 70%[ Fcmáx. preditiva (bpm)
	Tanaka (2001)			
	85% Fcmáx.	1ª fase	2ª fase	3ª fase
<b>Exercício Internamento</b>	147,93	101,2	109,7	116,4
<b>Exercício residências</b>	147,71	98,9	106,2	113,8

Na tabela 56 observamos os valores médios, do programa de caminhada obtidos pelos cardiofrequencímetros, das frequências cardíacas e do tempo de duração de cada sessão do programa.

Tabela 56 - Valores médios totais obtidos pelos cardiofrequencímetros durante o programa de exercício

	Frequência Cardíaca (bpm)		Tempo de duração da sessão (min)
<b>FC mínima</b>	73	<b>Mínimo</b>	55
<b>FC máxima</b>	157	<b>Máximo</b>	83
<b>FC média</b>	108	<b>Médio</b>	63

Quanto à frequência cardíaca (tabela 56) constatou-se que, no que diz respeito às pessoas que realizaram o programa de exercício, a média da frequência cardíaca durante o programa de exercício foi de 108 pulsações por minuto o que, de acordo, com o cálculo de frequência cardíaca teórica máxima (Tanaka, 2001) corresponde a um valor médio de intensidade de treino de 62,1%.

As sessões do programa tinham uma duração total de 65 minutos mas o período de trabalho da componente cardiorrespiratória era de 60 minutos, o tempo médio em cada sessão do programa foi de 68 minutos. Nas semanas iniciais do programa de caminhada a distância percorrida foi de aproximadamente 2,1Km, tendo esta aumentado progressivamente ao longo do programa de acordo com a intensidade. A distância final percorrida foi de aproximadamente de 3,7Km, com uma duração média de 63 minutos (tabela 56).

A adesão ao programa de exercício (caminhada) foi extremamente positiva. A assiduidade às sessões de caminhada foi controlada individualmente através da marcação das presenças por parte dos acompanhantes e supervisores da caminhada. O grupo de Controlo não efetuou o programa de caminhada pelo facto de apresentarem risco de queda, efeitos secundários da medicação e não autorização médica para realizarem o programa de caminhada.

**Tabela 57 – Assiduidade - Dados dos grupos de Controlo, Exercício, Exercício Internamento e Exercício Residências (n=35).**

Assiduidade		Frequência Min.	Frequência Max.	Média ± Desvio Padrão	%
Efeito em análise	Grupos				
<b>Global exercício</b>	Controlo	0	0	0 ± 0	0,00
	Exercício	39	48	44,63 ± 3,37	92,98
<b>Tipos de intervenção</b>	Controlo	0	0	0 ± 0	0,00
	Exerc Inter	40	45	42,91 ± 1,97	89,40
	Exerc Resi	39	48	46,08 ± 3,68	96,00

Posteriormente foi calculado o índice de assiduidade, pois todas as pessoas tinham de realizar no mínimo 75% das 48 sessões do programa de exercício físico definido para o estudo. Durante todo o programa, foram dados vários estímulos para as pessoas manterem uma boa taxa de assiduidade, realçando os benefícios alcançados ao longo do programa de exercício físico regular para um bom estado de saúde e para o bem-estar geral.

No que se refere à assiduidade, como é possível constatar na tabela 57, as pessoas com esquizofrenia que concluíram o programa de exercício participaram em média em

92,98% das sessões semanais de caminhada durante as 16 semanas de implementação do programa, com a frequência de três sessões de caminhada por semana. No decorrer dos 4 meses do programa de exercício físico verificou-se uma taxa de abandono de 16,7% equivalente aos 7 *dropouts* já anteriormente mencionados.





## 5. Discussão

As pessoas com esquizofrenia são geralmente mais sedentárias, têm maioritariamente excesso de peso e má aptidão cardiorrespiratória, mesmo quando comparadas com as pessoas com outras doenças mentais. Por este facto, tem existido um crescente interesse nos potenciais benefícios de programas de aptidão cardiorrespiratória (treino aeróbio) para pessoas com esquizofrenia. Este estudo coadjuva com o crescente corpo de pesquisas que investiga os efeitos de programas de exercícios físicos para pessoas com esquizofrenia.

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos de um programa de caminhada, com duração de 16 semanas, nas variáveis antropométricas (massa corporal, IMC, % de gordura corporal e circunferências do quadril, abdominal e cintura e, pressão arterial e frequência cardíaca), nas variáveis biológicas (alfa amilase e cortisol salivares e, BDNF e S100 $\beta$  sanguíneos), nas variáveis psicológicas (qualidade de vida, autoperceção física, autoestima e bem-estar subjetivo) e na aptidão física, em pessoas com esquizofrenia, em regime de longo internamento e de acordo com o tipo de intervenção em saúde mental.

Quando avaliado o efeito global do exercício, o programa de caminhada, com uma frequência média de 91,2%, proporcionou melhorias significativas na qualidade de vida, no bem-estar subjetivo e na aptidão física. O programa de caminhada, quando avaliado o efeito do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental, proporcionou melhorias significativas na frequência cardíaca, na qualidade de vida, no bem-estar subjetivo e na aptidão física do grupo de Exercício internamento, para além de que proporcionou melhorias significativas na qualidade de vida, no bem-estar subjetivo e na aptidão física do grupo Exercício Residências, sendo que estes dois grupos registaram frequência médias de 93,0% e 89,4% respetivamente.

O nível de participação nas sessões de caminhada é bastante relevante e expressivo, tendo em conta que a taxa média de abandono dos programas de exercício físico em pessoas com esquizofrenia é de 40% aos 4 meses e de 90% aos 6 meses e com uma participação média de 69% das sessões. Mesmo na população em geral a taxa de término de um programa exercício é de 50 % aos 6 meses (Beebe & Smith, 2010). O elevado nível de participação nas sessões, pode estar relacionado com o acompanhamento regular de

um profissional de saúde nas caminhadas, facto relevante e motivacional nos cuidados de saúde mental (Vancampfort, Knapen, et al., 2012) e relacionado com o facto do programa de caminhada ter sido desenvolvido e adaptado tendo em conta as limitações e as incapacidades das pessoas com esquizofrenia para além de que o percurso foi originalmente concebido de acordo com os interesses e motivações dos participantes (Vancampfort et al., 2011).

Todos os participantes no estudo são do sexo feminino, tendo em conta o contexto profissional atual da CSRSI para além de pretensão de querer aprofundar os conhecimentos quanto ao efeito do exercício físico neste tipo de população neste contexto específico. Por este facto a amostra é de conveniência e não-probabilística, formada pelos indivíduos disponíveis no contexto e no momento do estudo e com o tamanho possível.

De acordo com os objetivos propostos foram estudadas 42 pessoas com esquizofrenia com abordagem terapêutica farmacológica antipsicótica. As pessoas foram alocadas nos diferentes grupos de intervenção Exercício, Exercício internamento e Exercício Residências ou de Controlo, aos quais foi aplicado um programa de caminhada com a duração de 16 semanas. Assim, foram comparados os grupos de acordo com a metodologia em análise, no efeito global do exercício foram constituídos dois grupos o Controlo e o de Exercício de 14 e 28 pessoas respetivamente, no efeito do exercício em função do tipo de intervenção foram constituídos três grupos com 14 pessoas cada, para analisar, de que modo é que os grupos apresentavam ou não, diferenças nas diversas variáveis avaliadas (antropométricas, fisiológicas, biológicas, psicológicas e de aptidão física). A análise no momento inicial do estudo também permitiu avaliar a homogeneidade entre os grupos. Deste modo, relativamente ao efeito global do exercício os grupos Controlo e Exercício são homogéneos entre si em todas as variáveis exceto nas variáveis psicológicas da qualidade de vida e da autoestima. No que refere, ao efeito do exercício em função do tipo de intervenção os grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências são homogéneos entre si na idade, na aptidão física, nas variáveis biológicas exceto a alfa amilase e nas psicológicas exceto na qualidade de vida e na autoestima.

Apesar do crescente número de estudos com evidências de que exercício físico promove benefícios de saúde físicos e mentais em pessoas com patologias psiquiátricas, as pessoas com esquizofrenia permanecem geralmente sedentárias (Beebe et al., 2013) e desinteressadas em participar em programas de exercício físico (Vancampfort et al., 2015). Pelo facto de que, para as pessoas com esquizofrenia, o resultado global inerente aos sintomas centra-se muitas vezes na diminuição da capacidade funcional com alterações no envolvimento adequado a nível social e ocupacional (Bredin et al., 2013; Gorczynski & Faulkner, 2010) que levam à diminuição da qualidade de vida relacionada com a saúde (Gorczynski & Faulkner, 2010).

Relativamente à variável da massa corporal, a hipótese inicialmente formulada sugeria que:

**H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da massa corporal não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

**H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da massa corporal diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

O exercício físico é conhecido como tendo um efeito protetor contra a obesidade de ganho de massa corporal (Martín-Sierra et al., 2011). Contudo as pessoas com esquizofrenia têm menos capacidade para gerir as alterações da massa corporal através do exercício físico (Martin Strassnig et al., 2011), acrescido pelo facto do ganho de massa corporal ser um problema significativo para as pessoas tratadas com os novos medicamentos antipsicóticos, já que existe informação que aponta para que cerca de 40 a 80% dessas pessoas irá experienciar um ganho de massa corporal em cerca de 20% (Jones, Benson, Griffith, Berk, & Dodd, 2009).

No entanto, a falta de informação sobre os hábitos alimentares dos participantes durante o programa de 16 semanas pode ser uma limitação para a discussão dos resultados (Marzolini et al., 2009). Este facto pode ser ainda mais significativo quando verificamos que três pessoas que tiveram um aumento elevado de massa corporal (aproximadamente 30 Kg) durante as 16 semanas do programa de caminhada. Para além disso é ainda importante ressaltar o facto destas três pessoas pertencerem ao grupo de

Exercício Residências, já que o grupo apresentou um ganho de massa corporal global de 16,6 Kg e sem os três elementos o grupo apresentaria uma perda global de quase 12,7 Kg o que já permitia verificar uma tendência para a diminuição da massa corporal, também verificada noutros estudos e associada aos vários benefícios do exercício físico para a saúde (Beebe & Harris, 2013; Centorrino et al., 2006). Assim é possível alegar que o tipo de intervenção em saúde mental, através dos contextos de vida e dos estilos de vida, podem influenciar desfavoravelmente os valores da massa corporal das pessoas com esquizofrenia. Uma meta-análise foi conclusiva e recomenda intervenções no estilo de vida a fim de reduzir massa corporal (Alvarez-Jimenez, Hetrick, Gonzalez-Blanch, Gleeson, & McGorry, 2008) em que fatores como o sedentarismo, a má nutrição, e os efeitos colaterais metabólicos de medicamentos antipsicóticos (De Hert et al., 2009) têm um papel preponderante na vida das pessoas com esquizofrenia.

Quando observamos as alterações na massa corporal das pessoas com esquizofrenia após a realização do programa de caminhada não encontramos diferenças com significado estatístico ao nível da massa corporal nem em função do tipo de intervenção em saúde mental.

Deste modo, aceitamos  $H_0$ , ou seja nas pessoas com esquizofrenia, a massa corporal não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

No que diz respeito à variável do IMC, a hipótese inicialmente formulada sugeria que:

**$H_0$ :** Em pessoas com esquizofrenia, o valor do IMC não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

**$H_1$ :** Em pessoas com esquizofrenia, o valor do IMC diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

Em relação ao Índice de Massa Corporal, a obesidade constitui uma grande preocupação na área de saúde pública, a prevalência descrita de obesidade na população de pessoas com esquizofrenia, varia entre 40% a 60% (Allison et al., 2003; Pearsall et al.,

2014; Subramaniam et al., 2014) mas mais de 70% das pessoas com a doença apresentam sobrepeso ou obesidade, muito mais elevado que os cerca de 30% da população em geral (Leitão-Azevedo, Guimarães, Lobato, Belmonte-de-Abreu, & De, 2007).

De acordo com a classificação da ACSM do IMC (Lopategui, 2008; Pescatello et al., 2014), foi possível verificar que no momento inicial do estudo 42,85% das pessoas da amostra apresentavam sobrepeso e destas 14,29% são obesas. Deste modo a nossa amostra apresenta valores muito inferiores aos da população de pessoas com esquizofrenia mas não afasta fatores de risco como um estilo de vida sedentário, escolhas dietéticas inadequadas e os efeitos colaterais da medicação antipsicótica (Mitchell et al., 2013). O excesso de peso corporal influencia negativamente a qualidade de vida mas é entendido pelas pessoas com esquizofrenia como um problema principalmente físico (Faulkner et al., 2007). Mesmo para um programa de exercício físico de 16 semanas, de intensidade moderada, a redução de peso significativa para pessoas obesas em esquizofrenia pode parecer muito otimista ou até irrealista. No entanto, mesmo uma redução modesta no peso pode ter benefícios para a saúde em pessoas obesas (Jones et al., 2009). Para os participantes no programa de caminhada, aprender algumas estratégias e práticas para melhorar o seu estado de saúde e alcançar uma melhoria modesta na saúde física, pode ser considerado um resultado muito positivo (Archie et al., 2007). Independentemente do tipo de intervenção em saúde mental, vários estudos têm sugerido, para as pessoas com esquizofrenia obterem benefícios significativos e duradouros, que os programas de perda peso têm de envolver mudanças de comportamento, auxiliadas por um programa de exercício físico de duração prolongada (Archie et al., 2007; Dodd, Duffy, Stewart, Impey, & Taylor, 2011; Jones et al., 2009).

Assim, e de acordo com os resultados obtidos aceitamos  $H_0$ , ou seja nas pessoas com esquizofrenia, os valores do IMC não diminuem com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

No que se refere à variável da percentagem de gordura corporal, a hipótese inicialmente formulada sugeria que:

**H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da porcentagem de gordura corporal não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

**H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da porcentagem de gordura corporal diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

Vários mecanismos relacionados com a doença podem contribuir para diminuir a aptidão muscular (Vancampfort et al., 2010). A presença de adiposidade nas pessoas com esquizofrenia está associada à diminuição da aptidão cardiorrespiratória e estes resultados têm implicações para a prevenção e gestão de ganho de peso nas pessoas com esquizofrenia (Ozbulut et al., 2013). Um estudo científico elaborado por Beebe et al refere que as pessoas com esquizofrenia têm um risco elevado para desenvolver complicações metabólicas como a adiposidade e a obesidade central, que são caracterizadas por um maior volume de gordura no tronco (gordura abdominal) e oferece um maior risco para a saúde (Beebe et al., 2005). No entanto múltiplos fatores como o estado nutricional, a taxa metabólica basal, a inatividade física (Marzolini et al., 2009), o estilo de vida, a medicação antipsicótica e os fatores ambientais (contexto físico e social) podem influenciar a porcentagem gordura corporal (Vancampfort et al., 2010).

Beebe et al. (2005) refere, que os participantes do programa de caminhada reduziram a gordura corporal em 37%, contudo, este resultado não representou diferenças estatísticas.

No nosso estudo o efeito do exercício também não promoveu diferenças estatísticas nos participantes, estes resultados são semelhantes aos observados no efeito do exercício em função do tipo de intervenção. Deste modo aceitamos H<sub>0</sub>, nas pessoas com esquizofrenia, o valor da porcentagem de gordura corporal não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

Relativamente às variáveis das circunferências da cintura, abdominal e do quadril, a hipótese inicialmente formulada sugeria que:

**H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor das circunferências da cintura, abdominal e do quadril não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

**H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor das circunferências da cintura, abdominal e do quadril diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

As pessoas com esquizofrenia que participaram no programa de exercício físico e vivem em residências internas apresentem medidas inferiores das circunferências da cintura, abdominal e do quadril que as pessoas que vivem na unidade de longo internamento.

No que se refere às circunferências da cintura, abdominal e do quadril, após as 16 semanas de programa de exercício físico, apesar da diminuição do valor da média do score dos grupos que participaram no programa, o efeito do exercício não foi estatisticamente significativo na diminuição das circunferências nos grupos que participaram no programa. Vários estudos, também referem uma tendência para a diminuição das circunferências da cintura e abdominal após programa de exercício físico (Larsen et al., 2011; Nilsson et al., 2012), sendo conhecidos os efeitos antropométricos positivos do exercício físico supervisionado. No entanto, muitas vezes a magnitude desses efeitos pode parecer reduzida no entanto é necessário ter em conta que são notáveis os benefícios para a saúde quando o exercício físico é realizado durante um longo período de tempo (Conn, Hafdahl, Phillips, Ruppard, & Chase, 2014). Este facto é também descrito numa recente revisão sistemática de Krogh (2014) que evidencia a necessidade de transformar os programas de exercício físico em atividades da rotina semanal ou diária (Krogh, Speyer, Norgaard, Moltke, & Nordentoft, 2014) e a diminuição da ingestão calórica (Archie et al., 2007) para que resultados como o aumento a aptidão cardiovascular e a diminuição do peso em pessoas com esquizofrenia, sejam consistentes e duradouros (Vancampfort, Probst, Sweers, et al., 2011).

Deste modo, aceitamos H<sub>0</sub> nas pessoas com esquizofrenia, o valor das circunferências da cintura, abdominal e do quadril não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

No que diz respeito às variáveis da pressão arterial (sistólica e diastólica) e da frequência cardíaca, a hipótese inicialmente formulada sugeria que:

**H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da pressão arterial (sistólica e diastólica) e na frequência cardíaca diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

**H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da pressão arterial (sistólica e diastólica) e na frequência cardíaca diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

No que se refere à frequência cardíaca, após a implementação das 16 semanas do programa de exercício físico observamos uma pequena redução do score da frequência cardíaca no grupo Exercício. Apesar do efeito do exercício não provocar diferenças significativas na frequência cardíaca, verificamos que os grupos Controlo e Exercício apresentam valores relativamente abaixo dos 90bpm, fator relevante pois este valor ou valores mais elevados estão associados com pelo menos o dobro do risco para doenças cardiovasculares (Cooney et al., 2010).

Deste modo aceitamos H<sub>0</sub> já que o programa de caminhada não promove diferenças estatísticas na frequência cardíaca das pessoas com esquizofrenia que participaram no programa.

Quando verificamos o efeito do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental observamos que existem diferenças estatísticas na frequência cardíaca do grupo de Exercício internamento, que apresenta uma diminuição significativa do valor da frequência cardíaca. Existem evidências de que o exercício físico aeróbico é um método eficaz para diminuir a frequência cardíaca (Melanson & Freedson, 2001; Tulppo et al., 2003; Yamamoto, Miyachi, Saitoh, Yoshioka, & Onodera, 2001), assim, programas de exercício físico caminhada podem contribuir para a diminuição da frequência cardíaca como verificamos nos indivíduos do grupo Exercício Internamento.

No entanto, as pessoas com esquizofrenia com níveis elevados de pressão arterial, frequência cardíaca e massa corporal têm um risco significativamente maior para desenvolver limitações funcionais como a incapacidade de realizar as atividades da vida diária (Bredin et al., 2013; Pearsall et al., 2014). Assim, o efeito do exercício em função do



tipo de intervenção em saúde mental foi mais auspicioso para o grupo de Exercício internamento que era o grupo que apresentava valores de score mais elevados no início do estudo e após o programa de caminhada apresenta uma diminuição significativa do valor, o que pode significar um aumento da capacidade funcional (Bredin et al., 2013; Pearsall et al., 2014).

Assim, aceitamos parcialmente  $H_1$ , em função do tipo de intervenção em saúde mental, o valor da frequência cardíaca diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, nas pessoas com esquizofrenia que vivem em Internamento hospitalar.

Bredin et al. (2013) no seu estudo refere que o treino físico resultou em mudanças clinicamente importantes na aptidão aeróbia, na tolerância ao exercício e na pressão arterial. Para além disso, verificou alterações clinicamente relevantes na pressão arterial sistólica, com a intervenção, dos participantes que completaram o estudo (pré =  $108 \pm 7$ , pós =  $104 \pm 3$ mmHg) (Bredin et al., 2013). Pescatello et al. (2014) destaca uma redução de 2mmHg na pressão arterial já que esta redução tem uma acentuada relevância clínica na redução do risco de acidente vascular cerebral e a redução de 2mmHg na pressão arterial sistólica diminui significativamente o risco de doença cardiovascular. Estudo demonstrou uma relação direta, forte, independente e contínua entre a pressão arterial e mortalidade associada a patologia cardiovascular (Bredin et al., 2013).

Apesar dos estudos demonstrarem que as pessoas com esquizofrenia que participam em programas de exercício físico regular demonstram mudanças favoráveis na massa corporal, na pressão arterial e na frequência cardíaca (Marzolini et al., 2009), no nosso estudo não observamos diferenças nas variáveis da pressão arterial sistólica e diastólica. Deste modo, que verificamos que o efeito do exercício não promoveu alterações significativas na pressão arterial sistólica e diastólica nas pessoas com esquizofrenia nem quando avaliado em função do tipo de intervenção em saúde mental.

Assim, aceitamos  $H_0$  nas pessoas com esquizofrenia, o valor da pressão arterial sistólica e diastólica não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

No que se refere à variável da aptidão física, a hipótese inicialmente formulada sugeria que:

**H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da aptidão física não aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

**H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da aptidão física aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

Andar a pé, quer sob a forma de grupo supervisionado ou não supervisionado, é um dos tipos de exercício mais fácil de realizar, mais seguro e mais barato, e é também uma das formas mais populares de exercício em pessoas com e sem doença crónica. Caminhar é uma atividade que quase todas as pessoas podem realizar.

A capacidade de caminhar pode ser um bom indicador da qualidade de vida relacionada com a saúde, devido ao fato de estar relacionada com a capacidade de desempenho das atividades de vida diária (Fernández-San-Martín et al., 2014).

No estudo de Beebe et al. (2005) as pessoas com esquizofrenia que realizaram um programa de exercício, obtiveram maiores níveis de aptidão física que o grupo controlo na conclusão do programa. Vancampfort, Probst, et al. (2010) numa análise individual observaram através do teste de 6MC, que 75% dos participantes do grupo de exercício melhoram a sua distância percorrida, com o valor mínimo de 50,2m para as mulheres e 56,2m para os homens. O valor de 50m é considerada a distância mínima necessária, de aumento na distância percorrida avaliada pelo teste de 6MC, para promover a melhoria da capacidade de exercício funcional das pessoas (Gomes et al., 2014; Vancampfort et al., 2010).

Gomes et al., (2014) num estudo com pessoas com esquizofrenia não verificou melhorias significativas na capacidade funcional no grupo de exercício, este facto também foi descrito em estudos semelhantes que mediram resultado através do teste de 6MC em pessoas com esquizofrenia e que participam num programa de exercício (Beebe et al, 2005;. Dodd et al, 2011;. Marzolini et al., 2009). No nosso estudo, quando avaliamos o efeito do exercício físico na capacidade funcional das pessoas com esquizofrenia que

participaram no programa de caminhada, observamos que só 54,17% das pessoas alcançou o valor mínimo (50m) de distância necessária para promover a melhoria da capacidade funcional, no entanto verificamos melhorias significativas na aptidão física do grupo de Exercício, após o programa de caminhada.

Deste modo aceitamos parcialmente  $H_1$ , ou seja nas pessoas com esquizofrenia, o valor da aptidão física aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico.

No entanto, muitas pessoas com esquizofrenia demonstram níveis de aptidão física relacionada com a saúde equivalentes aos associados com o envelhecimento prematuro. Este nível de aptidão física relacionada à saúde coloca essas pessoas em elevado risco de perder a capacidade de realizar atividades de vida diária e de viver de forma independente (Bredin et al., 2013).

O exercício físico para as pessoas com esquizofrenia foi identificado como uma abordagem de intervenção não-farmacológica que poderá fornecer um suporte adicional na implementação de estratégias de prevenção e de reabilitação em serviços psiquiátricos. Contudo, este processo depende basicamente da reunião de três necessidades fundamentais para a integração nos programas de exercício e de reabilitação psicossocial, a autonomia, as relações interpessoais e a capacidade de desempenho (Vancampfort et al., 2010).

O tratamento das pessoas com esquizofrenia pretende objetivamente melhorar ou manter os níveis de capacidade funcional (Vancampfort et al. 2011), porque a maioria das atividades da vida diária são realizadas em níveis submáximos de esforço, o teste de 6MC pode refletir melhor os níveis de capacidade funcional para atividades físicas diárias (American Thoracic Society, 2002). Vancampfort et al., 2011 demonstram que o teste de 6MC é altamente reprodutível e confiável, pode ser usado para quantificar a capacidade funcional das pessoas com esquizofrenia e para evidenciar as mudanças na capacidade funcional ao longo das intervenções em estudos clínicos. Deste modo, como o teste de 6MC está altamente relacionado com a capacidade de desempenho nas atividades de vida diária, permite ser uma medida de resultado clinicamente relevante nos programas de tratamento multidisciplinares.

Assim, quando avaliamos o efeito do exercício físico, em função do tipo de intervenção em saúde mental, na capacidade funcional das pessoas com esquizofrenia que participaram no programa de caminhada, observamos que 63,63% das pessoas do grupo Exercício internamento e 42,86% do grupo Exercício residências é que alcançaram o valor mínimo (50m) da distância necessária para promover a melhoria da capacidade funcional, no entanto, verificamos melhorias significativas na aptidão física das pessoas que participaram no programa de exercício. Deste modo, após o programa de exercício, verificamos melhorias significativas na aptidão física dos grupos de Exercício internamento e Exercício residências.

Assim, aceitamos parcialmente  $H_1$ , em função do tipo de intervenção em saúde mental, o valor da aptidão física aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico.

Relativamente à variável da concentração do cortisol, a hipótese inicialmente formulada sugeria que:

**$H_0$ :** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da concentração do cortisol não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

**$H_1$ :** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da concentração do cortisol diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

A quantificação do cortisol, hormona cuja secreção está associada à restauração da homeostase após exposição a situações de stresse, foi também objeto de análise no presente estudo. Os resultados obtidos demonstraram que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos níveis de cortisol após a implementação do programa de caminhada. Importa salientar que à semelhança da enzima alfa amilase também o cortisol varia a sua secreção ao longo do dia (Nater & Rohleder, 2009). Para além disso diferentes parâmetros como a dieta, o exercício e o sono, podem alterar temporariamente os níveis de cortisol basal, provocando aumento, no caso da ingestão nutricional e prática de exercício físico e diminuição, no caso do sono ( Walker et al., 2008). De acordo com as indicações constatadas no kit Cortisol elisa (Saliva) - Salimetrics

Assays, os valores esperados em adultos saudáveis, situam-se entre 0,112 e 1,551 (ug/dl). Um estudo recente revelou níveis de cortisol em pessoas com esquizofrenia, superiores aos encontrados em pessoas saudáveis (Piriu et al., 2015). O presente estudo apresentou resultados compatíveis com os níveis de cortisol referidos no intervalo como valor de referência, para pessoas saudáveis, no efeito global do exercício observamos os grupos Controlo  $0,248 \pm 0,159$  e Exercício  $0,201 \pm 0,080$  (ug/dl) e no efeito do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental observamos os grupos Controlo  $0,248 \pm 0,159$  e Exercício internamento  $0,197 \pm 0,090$  e Exercício residências  $0,204 \pm 0,074$  (ug/dl). Por outro lado o aumento de secreção de cortisol é influenciado pela realização de exercício físico, uma vez que constitui um dos produtos resultante da necessidade de produzir energia aquando da realização de exercício físico. Esta hormona desempenha um papel na conversão do glicogénio existente nos músculos e fígado, em glicose para o sangue, ou de gorduras em ácidos gordos com o propósito de produção de energia metabólica (Jeon & Ha, 2015). No entanto, um estudo realizado em indivíduos saudáveis refere que só se verificaram alterações nas concentrações do cortisol salivar em resposta ao exercício de alta intensidade e de longa duração, e que níveis de exercício de qualquer intensidade mas com duração inferior a 40 minutos não apresentam diferenças estatisticamente significativas ao nível do cortisol salivar (Jacks, Sowash, Anning, McGloughlin, & Andres, 2002).

Para além disso, o cortisol responde sensivelmente a estímulos de autodefesa tais como a pressão psicológica, a ansiedade, o medo ou ainda de forma similar à resposta fornecida aquando da necessidade de gerar energia após a estimulação do movimento (Jeon & Ha, 2015). Chaumette et al., 2016 numa meta-análise recente refere que níveis aumentados de cortisol basal salivares estão relacionados com a esquizofrenia, e que o sofrimento associado com a doença pode ser o fator determinante para o aumento do nível de cortisol. A toma de medicamentos anticoncepcionais também pode ser uma possível explicação para a inexistência de alterações nos níveis de cortisol em resposta à realização do programa de exercício físico. Esta medicação já demonstrou interferir na secreção de cortisol aquando da realização de exercício físico (Crewther, Hamilton, Casto, Kilduff, & Cook, 2015).

Assim, aceitamos  $H_0$ , pelo facto de nas pessoas com esquizofrenia, o valor da concentração do cortisol não diminui com a realização de um programa regular de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

Tendo em conta os numerosos fatores de distúrbio que não podem ser totalmente controlados em condições naturalistas, o estudo também não corrobora com a ideia de que uma dosagem única do cortisol basal é um biomarcador confiável para a Esquizofrenia na prática clínica (Chaumette et al., 2016). Estes resultados, no entanto, não excluem o papel do cortisol na desregulação do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal verificada na esquizofrenia (Chaumette et al., 2016; Monteleone et al., 2015).

No que diz respeito à variável da concentração da alfa amilase, a hipótese inicialmente formulada sugeria que:

**$H_0$ :** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da concentração da alfa amilase não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

**$H_1$ :** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da concentração da alfa amilase diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

A análise enzimática da molécula alfa amilase, também tem sido estudada como um marcador salivar do stresse por representar a atividade do sistema nervoso autónomo simpático e por permitir avaliar os níveis de stresse físico e psicológico (Monteleone et al., 2015). Após a realização do programa de exercício físico, os resultados revelaram a inexistência de alterações na atividade enzimática da alfa amilase. Na justificação destes resultados é necessário ter em conta a biologia desta enzima. A alfa amilase é uma das proteínas constituintes da saliva presente em maior percentagem e, a sua secreção é importante para a digestão dos carboidratos mas também tem um papel importante na imunidade ao nível da mucosa da cavidade oral, visto que inibe a adesão e crescimento de bactérias (Rohleder & Nater, 2009b; Wolf et al., 2008). É de salientar, ao contrário das restantes moléculas presentes no fluido oral, que a amilase salivar não é transportada para a saliva já que esta enzima é produzida localmente pelas glândulas salivares. Ou seja, os níveis da alfa amilase não representam a quantidade desta enzima na circulação, em geral,

ou até mesmo ao nível gastrointestinal (Granger et al., 2007). A sua secreção é condicionada por estimulação simpática, sendo referida pela bibliografia como um marcador do stresse induzido pela atividade do sistema nervoso simpático (Wolf et al., 2008). O valor esperado da concentração da alfa amílase em adultos saudáveis, de acordo com o kit Salivary alfa amylase assay kit (Salimetrics – UK), é em média de 92,4 U/ml e varia entre 3,1 e 423,1 U/ml. No presente estudo os valores são muito superiores à média de referência do Kit em adultos saudáveis. De acordo com Gilman, Thornton, Miller, & Biersner (1979) a secreção da alfa amílase também aumenta em resposta ao exercício físico. Outro estudo reportou uma correlação positiva forte entre a secreção de alfa amílase e a realização de programas de exercício físico (Chatterton et al., 1996). No entanto, há que ter em conta que existem muitos outros fatores que podem condicionar a atividade da alfa amílase. Os diferentes valores de taxas de fluxo de saliva, assim como o período do dia escolhido para a recolha da amostra de saliva, podem constituir fatores que contribuem para os desvios, já que ao longo do dia a atividade da alfa amílase varia e por isso a escolha do mesmo horário para a realização de recolha da saliva nos momentos pré e pós programa de exercício físico foi uma condição importante no estabelecimento do protocolo experimental. No entanto, apesar de Monteleone et al. (2015) referir que, contrariamente aos indivíduos saudáveis, as pessoas com esquizofrenia apresentam níveis estáveis da enzima alfa amílase ao despertar e ao longo da primeira hora do dia. Para além das condicionantes inerentes à recolha da amostra, também existe uma grande variedade de fatores que podem alterar a secreção desta enzima já que a secreção de alfa amílase caracterizada como uma resposta biológica de reação rápida, apresenta inúmeras condicionantes com potencial para estimular ou inibir de forma aguda a sua secreção, a existência de fatores que, a longo prazo, podem vir a influenciar a secreção desta enzima, como por exemplo a idade, o sexo, os hábitos tabágicos, a aptidão física, e os fatores psicológicos (personalidade, stresse crónico ou psicopatologia), sendo necessário ter em conta que todos estes fatores poderão influenciar os níveis basais e/ou uma situação aguda (Nater & Rohleder, 2009). Tendo em conta este estudo, há que salientar que de acordo com os resultados referentes à caracterização da amostra, o presente estudo inclui somente mulheres e que no que diz respeito à idade não se verificam diferenças significativas entre os diferentes grupos em estudo. Por outro lado todas as participantes

possuem diagnóstico de esquizofrenia e no que diz respeito aos hábitos tabágicos, a prática de fumar é praticamente proibida na Instituição. No entanto, e de acordo com os diferentes autores Nater & Rohleder (2009), fatores como a medicação, o consumo de cafeína e a ingestão de comida pode também contribuir para alteração dos níveis salivares. No que diz respeito ao consumo de cafeína, a administração aguda pode estimular a atividade enzimática, já relativamente à ingestão de alimentos, a secreção da enzima responde a estímulos gustativos e mecânicos de forma aguda, o que pode conduzir a alterações nos valores medidos (Nater & Rohleder, 2009). De acordo com o protocolo definido para a realização do estudo, todas as participantes foram instruídas a não ingerir alimentos, no entanto, e tendo em conta a patologia comum a todas as participantes, a ingestão de alimentos fora do horário das refeições pode ser uma realidade. O mesmo pode acontecer com a ingestão de café que existindo, na Instituição um bar onde as utentes podem adquirir bens alimentares, não existe controlo quanto ao número de cafés que cada participante toma por dia. Por fim, a medicação nos grupos controlo e exercício internamento é fornecida e controlada por enfermeiros, enquanto no grupo exercício residências os enfermeiros apenas fornecem os medicamentos não controlando efetivamente a sua toma. Para além disso, e tendo em conta a patologia, existe por vezes a necessidade de fornecimento de medicação em situação de S.O.S. Todos estes argumentos podem constituir razões para justificar a não existência de diferenças entre os grupos antes e após a realização do programa de exercício físico (Nater & Rohleder, 2009). Relativamente às diferenças encontradas no momento inicial, antes do início do programa de exercício físico, explicam-se pelas características específicas de cada grupo já discutidas anteriormente.

Deste modo aceitamos  $H_0$ , nas pessoas com esquizofrenia, o valor da concentração da alfa amilase não diminui com a realização de um programa regular de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

No que se refere à variável do BDNF, a hipótese inicialmente formulada sugeria que:

**$H_0$ :** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da concentração de BDNF não aumentar com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.



**H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da concentração de BDNF aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

Após a determinação da atividade enzimática da alfa amilase e da secreção de cortisol, foi também avaliada neste estudo a expressão BDNF e da S100 $\beta$ . A bibliografia refere que existe relação entre a secreção de cortisol e a expressão deste fator neurotrófico, demonstrando que o cortisol exerce influência na regulação do BDNF, nomeadamente na função de recetores específicos, recetores glucocorticoides ou mineralcorticóides (Issa, Wilson, Terry, & Pillai, 2010). Para além disso, os nossos resultados estão de acordo com os estudos que mostram a existência de uma relação entre o stresse e a expressão de BDNF, revelando que o aumento do stresse contribui para a diminuição da expressão de BDNF, para além de perturbar significativamente a criação das células nervosas do hipocampo, existindo desta forma uma correlação moderada e negativa entre a expressão de BDNF e a secreção de cortisol ( $r=0,387$  e  $p=0,022$ ) na presença de stresse (Ke, Yip, Li, Zheng, & Tong, 2011; Russo-Neustadt, Ha, Ramirez, & Kessler, 2001). No entanto, estudos recentes têm demonstrado alterações das concentrações de BDNF no sangue, devido a fatores genéticos e ambientais (Pandya, Kutiyawalla, & Pillai, 2013). Um desses estudos aferiu nos níveis séricos de BDNF concentrações médias de 28,5 ng/ml no grupo controlo (pessoas saudáveis), de 23,8ng/ml em pessoas com esquizofrenia sem iniciar qualquer tratamento farmacológico e de 27,9ng/ml em pessoas que já iniciaram o tratamento farmacológico (Shimizu et al., 2003). Num estudo recente, Kuo et al (2013) refere que as concentrações séricas de BDNF são significativamente menores nas pessoas com esquizofrenia ( $4.45\pm 0.63$ ng / ml), em comparação com indivíduos do grupo de controlo ( $21.4\pm 1.05$ ng / ml).

Vários estudos também demonstraram evidências da diminuição dos níveis séricos de BDNF em pessoas com esquizofrenia (Carlino et al., 2011; M. J. Green, Matheson, Shepherd, Weickert, & Carr, 2011; Ikeda et al., 2008; Rizos et al., 2010; Xiu et al., 2009), no entanto, existem estudos que apresentam resultados contraditórios que apresentam um aumento dos níveis de BDNF (Reis et al., 2008; Zhang et al., 2010). No que se refere ao tratamento da doença com antipsicóticos, os resultados demonstraram que a medicação aumenta os níveis de BDNF (Mandel, Ozdener, Utermohlen, & Manuscript, 2011; Pandya

et al., 2013; Reis et al., 2008), contudo, contrariamente um estudo demonstrou que as pessoas com esquizofrenia crónica e com muitos anos de tratamento com antipsicóticos apresentam reduções significativas nos níveis séricos de BDNF (Lee, Lange, Ricken, Hellweg, & Lang, 2011).

Alguns estudos referem que exercício aeróbio agudo regulariza o nível sérico de BDNF (Cho et al., 2012; Jansen, Gispen-de Wied, & Kahn, 2000), enquanto outros demonstraram que o exercício normaliza os níveis reduzidos de BDNF no sangue periférico (Schmolesky et al., 2013; Zschucke et al., 2013). Estudos de intervenção, com exercício, relatam melhorias modestas mas significativas na atenção e na velocidade de processamento, função executiva e de memória (Beebe & Smith, 2010). A prática de exercício também está associada a um maior volume do hipocampo e uma melhoria da saúde neuronal (Strassnig, Newcomer, & Harvey, 2012; Xu, 2013). Estes factos são importantes, visto que, os fatores neurotróficos desempenham um papel importante no desenvolvimento neurológico e na plasticidade cerebral dos adultos (Pandya et al., 2013) e

No presente estudo verificamos que as concentrações médias de BDNF, na avaliação do efeito do exercício, no início do estudo os grupos Controlo e Exercício apresentavam valores de  $1,73 \pm 0,82$  e  $1,75 \pm 0,90$  (ng/ml) e após o programa de exercício de  $1,69 \pm 0,75$  e  $1,76 \pm 0,66$  (ng/ml) respetivamente. Na averiguação das concentrações médias de BDNF, na avaliação do efeito do exercício em função do tipo de intervenção terapêutica, no início do estudo os grupos Controlo e Exercício Internamento e Exercício residência apresentavam valores de  $1,73 \pm 0,82$ ;  $1,88 \pm 0,78$  e  $1,64 \pm 1,00$  (ng/ml) e após o programa de exercício de  $1,69 \pm 0,75$ ,  $1,73 \pm 0,82$  e  $1,59 \pm 0,76$  (ng/ml) respetivamente. Assim verificamos que fatores como a terapêutica farmacológica e o exercício não promoveram o aumento dos níveis de concentração médios de BDNF nas pessoas com esquizofrenia.

O exercício, especialmente o exercício de resistência, oferece muitos benefícios para a saúde do cérebro humano, incluindo a melhoria da função cognitiva (Xu, 2013). Tais melhorias na função cognitiva, associadas ao exercício físico podem ser mediadas por alterações neurofisiológicas e estruturais no cérebro (Goda et al., 2013). No entanto, a via metabólica reguladora deste potente regulador da sobrevivência neuronal ativada pelo exercício, permanece desconhecida (Xu, 2013; Zschucke et al., 2013).

Assim, e de acordo com a relação biológica existente entre a hormona cortisol e a expressão de BDNF descrita na literatura, não tendo havido alterações ao nível da secreção do cortisol justifica-se a ausência de diferenças significativas na expressão deste fator neurotrófico, em resposta ao exercício físico (Pluchino et al., 2013).

Deste modo aceitamos  $H_0$ , pelo facto de nas pessoas com esquizofrenia, o valor da concentração de BDNF não aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

Relativamente à variável da S100 $\beta$ , a hipótese inicialmente formulada sugeria que:

**$H_0$ :** Em pessoas com esquizofrenia, os valores da concentração de S100 $\beta$  não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

**$H_1$ :** Em pessoas com esquizofrenia, os valores da concentração de S100 $\beta$  diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

Estudos recentes de meta-análise demonstraram que os níveis de S100 $\beta$  no sangue das pessoas com esquizofrenia, com exacerbações agudas dos sintomas, foram consistentemente elevados (Schroeter et al., 2009; Yelmo-Cruz et al., 2013).

No presente estudo os níveis verificados de S100 $\beta$  foram inferiores aos níveis de absorvância padrão, mais baixos que 10 pg/ml. Vários estudos na revisão da literatura reportaram níveis muito baixos ou níveis zero de S100 $\beta$ , encontrados em amostras de soro de animais (Gattaz et al., 2000; J. Steiner et al., 2010). Em alguns casos, a ausência de S100 $\beta$  nas amostras de soro pode refletir a ausência de lesões cerebrais, contudo em outros estudos, já tinham sido encontrados valores de S100 $\beta$  inferiores em pessoas com esquizofrenia quando comparados com os controlos saudáveis (Gattaz et al., 2000; J. Steiner et al., 2010). O exercício físico de maior intensidade também pode promover um aumento dos níveis de S100 $\beta$  por traumatismo ou lesão cerebral. Este facto torna a S100 $\beta$  um possível biomarcador, útil na avaliação do grau de gravidade da lesão de tecido cerebral, em traumas no desporto (Dietrich et al., 2004). Deste modo, aceitamos  $H_0$ , em pessoas com esquizofrenia, o valor da concentração de S100 $\beta$  não diminui com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

No que diz respeito à variável da qualidade de vida, a hipótese inicialmente formulada sugeria que:

**H<sub>0</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da qualidade de vida relacionada com a saúde não aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

**H<sub>1</sub>:** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da qualidade de vida relacionada com a saúde aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

Há uma crescente consciencialização da necessidade de abordar a saúde mental como parte integrante da melhoria da saúde na população mundial (Lente, Barry, Molcho, & Mcgee, 2012). Testes genéricos sobre o estado de saúde como o Questionário de Saúde SF-36 são usados para informar as políticas de saúde, são administrados em várias doenças e são cada vez mais habituais na pesquisa em saúde mental. A autoperceção das pessoas com perturbações mentais graves é um fator chave na adesão ao tratamento, na qualidade de vida, e no desfecho clínico. No entanto, as informações sobre a relação entre diferentes aspetos da saúde mental, bem-estar subjetivo, e a saúde física ainda estão pouco estudados (Mauriño, Cordero, & Ballesteros, 2012). A pesquisa em pessoas com esquizofrenia deve ter em conta a interpretação subjetiva do humor e as mudanças físicas que são normalmente associadas à toma da medicação (Schennach-wolff et al., 2010).

No presente estudo foi utilizada uma bateria de testes com o objetivo de avaliar Qualidade de Vida relacionada com a saúde, o bem-estar e as autoperceções no domínio físico.

No que diz respeito à qualidade de vida relacionada com a saúde, o questionário de saúde SF-36 tem demonstrado uma validade e fidedignidade satisfatória em pessoas com esquizofrenia (Robert et al., 2013).

Na avaliação da componente física do teste SF-36, o programa de caminhada promoveu melhorias em todas as dimensões da componente física, e ainda no desempenho emocional e na vitalidade, da componente mental do teste. Estas melhorias também se verificaram no somatório total do teste. Deste modo, os resultados do presente estudo evidenciam que o programa de exercício aeróbico de caminhada

implementado demonstrou uma melhoria de algumas componentes da qualidade de vida relacionada com a saúde, bem como da percepção global de qualidade de vida relacionada com a saúde, avaliada pelo instrumento, confirmando o potencial do exercício físico para melhorar a qualidade de vida relacionada com a saúde das pessoas com esquizofrenia (Heggelund et al., 2011).

Quando avaliamos o efeito do exercício, em função do tipo de intervenção em saúde mental, verificamos que o grupo Exercício Internamento apresenta melhorias em todas as dimensões do teste SF-36 exceto no desempenho físico, da componente física, e o grupo Exercício Residências apenas apresenta melhorias na função física, desempenho físico e desempenho emocional, no entanto os dois grupos Exercício Internamento e Exercício Residências apresentam melhorias significativas na qualidade de vida relacionada com a saúde global.

Nos muitos estudos que observaram a influência do exercício físico em pessoas com esquizofrenia, os benefícios mais citados são em torno da saúde física, que foca principalmente a massa corporal, mas também incluem benefícios sobre os sintomas positivos e negativos, a qualidade de vida e o bem-estar geral das pessoas (Soundy et al., 2014). Acil et al. (2008) demonstrou que o exercício físico promove a diminuição dos sintomas depressivos, uma melhoria no bem-estar geral e melhoria da aptidão física (Acil et al., 2008). No presente estudo, o grupo de Exercício Residências também demonstrou efeitos estatisticamente significativos após o programa de caminhada ao nível da função física e do desempenho físico, na componente física e do desempenho emocional e da vitalidade na componente mental. No entanto, é importante esclarecer que em todas as dimensões do teste, em ambos os momentos de avaliação, pré e pós programa de exercício físico, os valores médios do *score* do grupo Exercício Residências foram sempre superiores aos dos grupos Controlo e Exercício Internamento. Por outro lado existem estudos que apontam para que um menor nível de aptidão física também comprometa a capacidade de realizar um estilo de vida ativo, que é necessário para a reabilitação psicossocial e para a integração na comunidade (Heggelund et al., 2011).

As pessoas com esquizofrenia são caracterizadas por uma pobre aptidão física, que é associada a impactos negativos nas relações profissionais ou interpessoais, na motivação e nas atividades da vida diária e, conseqüentemente, na sua qualidade de vida (Martín-

Sierra et al., 2011; Vancampfort, Probst, Scheewe, et al., 2011). Deste modo, o exercício físico é uma importante componente dos programas de reabilitação, sendo considerado um auxiliar importante para o processo de recuperação das pessoas com esquizofrenia. Estudos recentes têm sugerido que os programas de exercício físico são viáveis para induzir efeitos benéficos sobre a saúde física e mental das pessoas com esquizofrenia (Gorczyński & Faulkner, 2010; Vancampfort, Probst, Helvik Skjaerven, et al., 2012).

Na componente mental do SF-36 após o programa de exercício, os grupos Controlo e Exercício Residências apresentam um aumento dos valores dos scores médios na Saúde Mental, no Desempenho Emocional e na Vitalidade. No entanto, é o grupo de Exercício Residências que apresenta um score médio superior, isto pelo facto para além do exercício de existirem outros fatores como a medicação, os estados emocionais e cognitivos ou a ansiedade (Martins, 2004), que podem ter influência na melhoria da saúde mental. Por outro lado, o grupo Exercício Internamento é o único onde se verificam melhorias estatísticas em todos os domínios da componente mental. Deste modo, e de acordo com os vários estudos, é possível concluir que os programas regulares de exercício físico, como a "Caminhada", possuem um efeito positivo sobre as perturbações psiquiátricas como a esquizofrenia (Vancampfort & Faulkner, 2014) e que o exercício físico melhora o estado de saúde mental (Acil et al., 2008; Pearsall et al., 2014). O aumento da aptidão física, com a implementação de programas de exercício físico, promove um melhor estado funcional (Morrens & Hulstijn 2007) melhora capacidade aeróbica, a perceção de saúde mental (Pelletier, Nguyen, Bradley, Johnsen, & McKay, 2005), a perceção do vigor e do funcionamento psicossocial (McDevitt, Wilbur, Kogan, & Briller, 2005) e ajuda a lidar melhor com a doença (Heggelund et al., 2011).

Para além disso, observa-se ainda que o grupo de Exercício Residências apresenta valores de *score* médios acima do percentil 75, de acordo com os valores máximos possíveis para as dimensões da Função Física, do Desempenho Físico e da Dor Corporal as quais apresentam correlações fortes e positivas com o teste dos 6MC. Vários estudos promovem a prática de exercício físico na prevenção e tratamento da doença em pessoas com esquizofrenia (Opitz, Ewert, Koch, & Grandjean, 2009; Vancampfort et al., 2009) verificando-se que a capacidade de caminhar é um bom indicador de qualidade de vida e

de melhoria do nível de aptidão física em pessoas com esquizofrenia (Martín-Sierra et al., 2011). Um programa de exercício físico tem vantagens sociais, coadjuva em situações de stresse (Vancampfort, Probst, Helvik Skjaerven, et al., 2012) e melhora a qualidade de vida em pessoas com esquizofrenia (Heggelund et al., 2011; Vancampfort, Probst, Helvik Skjaerven, et al., 2012). Assim, no presente estudo é possível concluir que nas pessoas com esquizofrenia se verifica um aumento da aptidão física, após a implementação do programa de caminhada, promove a qualidade de vida relacionada com a saúde e em função do tipo de intervenção em saúde mental. Deste modo, aceitamos  $H_1$ , nas pessoas com esquizofrenia, o valor da qualidade de vida relacionada com a saúde aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

No que se refere à variável da autopercepção física, a hipótese inicialmente formulada sugeria que:

**$H_0$ :** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da autopercepção física não aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

**$H_1$ :** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da autopercepção física aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

Os resultados obtidos para o questionário de Auto-Percepção Física em função do efeito global do exercício, refletem os observados no SF-36 e confirmam a melhoria nos domínios da funcionalidade, da saúde física e da autovalorização física. No grupo Exercício é também importante realçar a existência de correlações robustas e positivas entre a funcionalidade, a autovalorização física e o teste de 6MC. Por seu lado, o Grupo Controlo não apresenta melhorias neste domínio. Assim, caminhar é uma parte importante da função diária. Desta forma intervenções que melhorem a eficiência mecânica da marcha podem ter grande impacto no desempenho das tarefas diárias e na atividade física em geral (Heggelund et al., 2011).

Contudo, as pessoas com esquizofrenia percebem-se como menos capazes de se manterem ativas e de manterem um corpo atraente (Vancampfort et al., 2011). A participação das pessoas com esquizofrenia em atividades físicas pode ser afetada

negativamente por barreiras ambientais (clima ou segurança), sociais (estigma da doença mental e o estigma da obesidade) e por fatores específicos relacionados com doença, incluindo a presença de sintomas negativos (Vancampfort et al., 2010). Outro estudo refere que as pessoas com baixo nível de perceção da competência desportiva e da aptidão física, independentemente do IMC, são mais sensíveis à perceção da atração corporal e da força física e, que as pessoas com alto nível de perceção da competência desportiva e da aptidão física, estão associadas a uma maior pontuação na autoestima domínio físico global sobre o perfil de auto-perceção física (Vancampfort et al., 2011). No nosso estudo verificamos que as pessoas com esquizofrenia que vivem no internamento hospitalar têm níveis médios de *score* inferiores às pessoas com esquizofrenia que vivem nas residências comunitárias em todos os domínios do PSPP-VCR em que os domínios da funcionalidade e da saúde física foram os únicos que apresentam melhorias significativas após a implementação do programa de caminhada.

Na avaliação do exercício físico em função do tipo de intervenção em saúde mental, verificamos que o grupo Exercício Residências apresenta melhorias na funcionalidade e na competência desportiva, e o Exercício Internamento apresenta melhorias na funcionalidade e na autovalorização existindo correlações robustas e positivas entre os domínios da funcionalidade, da competência desportiva e da autovalorização Física e o teste de 6MC. As evidências apontam para que as melhorias na capacidade aeróbica, através de programas de exercício físico, aumenta a capacidade das pessoas com esquizofrenia se envolverem em atividades diárias significativas a nível social, vocacional e de independência (Gorczynski & Faulkner, 2010; Kimhy et al., 2015; Strassnig et al., 2012). No entanto, uma baixa no *score* da auto-perceção do domínio físico indica que as pessoas com esquizofrenia têm um sentimento geral diminuído de orgulho, satisfação, felicidade e confiança (Vancampfort et al., 2011). Por este facto, e de acordo com os resultados obtidos, será importante associar ao programa de exercício caminhada em estudos futuros, uma intervenção comportamental para motivar as pessoas com esquizofrenia e aumentar a sua autoeficácia (Beebe & Smith, 2010). Contudo, neste estudo a adesão ao programa de exercício caminhada foi extremamente positivo, e acima da média para este tipo de população. Verificamos ainda que o grupo de Exercício Residências Internas é o



único que apresenta valores da média dos scores acima do percentil 50%, em todos os domínios do teste Auto-Percepção Física. Estes resultados confirmam os elevados níveis de capacidade funcional que pessoas com esquizofrenia necessitam desenvolver para viver na comunidade. Nas pessoas com esquizofrenia, geralmente, o resultado funcional espelha o grau de sucesso que a pessoa possui no relacionamento social e no grau de independência (Green, Helleman, 2012), sendo que a diminuição da auto percepção do domínio físico tem sido associada à diminuição da capacidade física (Vancampfort et al., 2011). Assim, este pode constituir um importante indicador para intervenções de exercício físico que visem melhorias funcionais em pessoas com esquizofrenia (Vancampfort et al., 2010). Tais intervenções podem melhorar os níveis de capacidade funcional e promover uma maior inclusão de pessoas com esquizofrenia em programas de reabilitação psicossocial. Assim, no presente estudo de acordo com o somatório total do perfil de auto-percepção física é possível concluir que nas pessoas com esquizofrenia, após a realização do programa de caminhada, não promove o aumento da auto percepção física, nem em função do tipo de intervenção em saúde mental.

Por isso e tendo em conta as hipóteses apresentadas aceitamos  $H_0$ , nas pessoas com esquizofrenia, o valor da na auto percepção física não aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

Relativamente à variável da autoestima, a hipótese inicialmente formulada sugeria que:

**$H_0$ :** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da autoestima não aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

**$H_1$ :** Em pessoas com esquizofrenia, os valores da autoestima aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

Em relação ao questionário de Autoestima de Rosenberg não houve melhoria para os diferentes grupos. Contudo, este facto pode estar relacionado com as evidências de que as pessoas com esquizofrenia demonstram uma autoavaliação mais baixa da capacidade desportiva, da resistência, da força física e da autoestima em relação às

peças saudáveis (Robert et al., 2013) e que são fisicamente menos ativas e mostram menos confiança nas capacidades físicas e na aparência pessoal (Vancampfort et al., 2011). No entanto, vários estudos internacionais referem que programas de exercício físico aumentam a autoeficácia (Giorgio Corretti et al., 2011) e a autoestima (Acil et al., 2008; Giorgio Corretti et al., 2011; Kaltsatou et al., 2014) das pessoas com esquizofrenia, facto que não se verificou no nosso estudo. Um estudo qualitativo identificou benefícios mais amplos, incluindo uma influência positiva do exercício físico sobre a confiança e autoeficácia nas pessoas com esquizofrenia em contextos de um maior envolvimento e interação com ambiente (Soundy et al., 2014), facto que também não verificamos no nosso estudo pois o grupo Controlo é o que apresenta os valores da média dos scores mais elevados nos dois momentos de avaliação, pré e pós programa de exercício caminhada. No entanto, as pessoas com esquizofrenia tratadas em instituições com configurações mais restritivas expressam maior satisfação subjetiva das suas vidas do que as pessoas que vivem em contextos mais autónomos (Chan, Ungvari, Shek, & Leung, 2003). Vários estudos revelam a existência de efeitos positivos da prática regular de exercício físico ao nível da saúde mental, em estados de humor, na depressão, na ansiedade, no stresse e na autoestima (Ferreira, Gaspar, Campos, & Senra, 2011), contudo, este estudo não conseguiu demonstrar os efeitos do exercício físico na autoestima das pessoas que participaram no programa de exercício caminhada.

Por outro lado quando averiguamos estudos em amostras de população portuguesa observamos que os níveis de score médios são geralmente inferiores aos da bibliografia internacional ou que o exercício físico não promove melhorias na autoestima. Um estudo realizado por Abrantes, (1998), com indivíduos adultos de ambos os sexos, praticantes e não praticantes de exercício físico, demonstrou não existir relação entre a autoestima e a prática de exercício físico. Oliveira, (2001) não verificou diferenças significativas na autoestima entre as estudantes do ensino superior que praticam exercício físico regular e as que não praticam. Cristina & Duarte (2013) observaram uma relação positiva entre a autoestima e as dimensões satisfação com a vida e afetividade positiva do bem-estar subjetivo, ou seja quanto maior for a autoestima, maior é a satisfação com a vida.

No presente estudo é possível concluir que após a implementação do programa de caminhada, não houve aumento da autoestima, em pessoas com esquizofrenia, nem em função do tipo de intervenção em saúde mental.

Deste modo, aceitamos  $H_0$ , ou seja, nas pessoas com esquizofrenia, o valor da autoestima não aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

No que diz respeito à variável da satisfação com a vida, a hipótese inicialmente formulada sugeria que:

**$H_0$ :** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da satisfação com a vida não aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

**$H_1$ :** Em pessoas com esquizofrenia, o valor da satisfação com a vida aumenta com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

Contrariamente à avaliação da autoestima, todos os grupos Controlo, Exercício, Exercício Internamento e Exercício Residências apresentam melhorias estatisticamente significativas na avaliação da satisfação com a vida.

Ter uma atitude de vida otimista ou pessimista pode estar associado com consequências sociais da esquizofrenia consideradas como desmoralizantes. O significado de desmoralizante inclui sensação de impotência para a doença, desesperança, baixa autoestima, depressão, irritabilidade e uma atitude pessimista em relação ao futuro (Sawicka & Charzyńska, 2015).

Quebrar a discriminação social e as consequências da desmoralização das pessoas com esquizofrenia é possível graças ao apoio e aos cuidados fornecidos por uma pessoa significativa. Este facto pode ajudar a explicar os valores aproximados dos scores médios dos grupos Controlo, Exercício na avaliação do efeito global do exercício e nos grupos Controlo, Exercício Internamento e Exercício Residências na avaliação do efeito do exercício em função do tipo de intervenção em saúde mental, pelo facto, de todas as pessoas que participam neste estudo terem um terapeuta de referência que está sempre disponível para conversar e ajudar em todos os momentos que a pessoa solicite. Outro fator que pode influenciar estes resultados é a sazonalidade, a avaliação no inicial foi

realizada no inverno e a avaliação final foi realizada no início do verão, estudos referem que a temperatura ambiente e o calendário das estações térmicas podem estar associados às alterações de estados de humor (Hiltunen, Haukka, Ruuhela, Suominen, & Partonen, 2014; Suhail & Cochrane, 1998) o que pode influenciar o bem-estar subjetivo. Contudo, o simples facto de participar num programa de exercício aeróbico pode aumentar a afetividade autorelatada, o humor e o bem-estar subjetivo e, a diminuição do estado de ansiedade, do afeto negativo e do stresse psicológico (Heggelund, Kleppe, Morken, & Vedul-Kjelsas, 2014). Lucas et al. (2012) demonstraram que os indivíduos jovens que praticam exercício físico apresentam maiores níveis de satisfação com a vida do que aqueles que não praticam exercício físico e que o sexo masculino apresenta maiores níveis de prática de exercício físico em relação ao sexo feminino, assim como maiores níveis de satisfação com a vida (Lucas et al., 2012). Outro estudo que incluiu indivíduos idosos verificou que o aumento dos níveis da prática de atividade física traduz-se em níveis superiores de satisfação com a vida e autoestima, sendo esse efeito superior nos idosos que praticam pelo menos 30 minutos de atividade física aeróbia de intensidade moderada durante cinco ou mais dias da semana (Fernandes, Pereira, Ramalho, & Oliveira, 2009).

Deste modo, no presente estudo é possível concluir que as pessoas com esquizofrenia que participam num programa de exercício físico, aumentam os níveis de satisfação com a vida e em função do tipo de intervenção em saúde mental. Assim, aceitamos  $H_1$ , pelo facto de nas pessoas com esquizofrenia, os valores da satisfação com a vida aumentam com a realização de um programa estruturado de exercício físico, bem como, em função do tipo de intervenção em saúde mental.

No que se refere às correlações positivas entre a aptidão física e as variáveis antropométricas, biológicas e psicológicas, a hipótese inicialmente formulada sugeria que:

**$H_0$ :** Não existem correlações positivas entre a aptidão física e as variáveis antropométricas, biológicas e psicológicas nas pessoas com esquizofrenia.

**$H_1$ :** Existem correlações entre a aptidão física e as variáveis antropométricas, biológicas e psicológicas nas pessoas com esquizofrenia.

É importante referir que no nosso estudo foram encontradas correlações entre a aptidão física (teste 6MC) o IMC e a Circunferência do quadril. Vários estudos referem que

este tipo de aumento da aptidão física medida pelo teste de 6 minutos caminhada em pessoas com esquizofrenia está correlacionado com o IMC (Beebe et al., 2005; Martín-Sierra et al., 2011) e com a capacidade de realizar as atividades de vida diária (Martín-Sierra et al., 2011), sendo que quanto maior o IMC menor a aptidão física e menor a capacidade de realizar as atividades de vida diária. Apesar dos sintomas psicóticos na esquizofrenia estarem parcialmente relacionados com os défices cognitivos, os problemas mais debilitante nas pessoas com esquizofrenia são os prejuízos nas atividades do dia-a-dia, que se prolongam pelos grandes domínios da capacidade funcional na independência na habitação, nas atividades produtivas e nas interações sociais (Harvey, 2010). Na esquizofrenia, a amplitude dos diversos défices resultantes da doença em todas as atividades de vida diária como tomar banho, escovar os dentes, assim como nas atividades de vida diária instrumentais gestão financeira e medicação, a mobilidade na comunidade, compras, trabalho doméstico e na capacidade de trabalho, exigem avaliações específicas, que quantificam o grau de capacidade funcional (Strassnig et al., 2014) e implicam diferentes tipos de intervenção em saúde mental. Deste modo, aceitamos a  $H_1$ , pelo facto de existirem correlações positivas entre a aptidão física e as variáveis antropométricas, nomeadamente o IMC e da circunferência do quadril.

O processo de recuperação das pessoas com esquizofrenia atualmente exige uma intervenção que promova o maior grau de autonomia e independência para um funcionamento adequado na comunidade, incluindo ambientes residenciais, profissionais e sociais ( Vancampfort, De Hert, et al., 2013). Deste modo os efeitos do exercício físico, avaliados pelo teste de aptidão física (6MC) permitem estabelecer associações entre o exercício físico e alguns dos inúmeros benefícios na saúde física e mental nas pessoas com esquizofrenia, descritos na literatura, incluindo a melhoria da capacidade física aeróbica, o aumento da força muscular, da qualidade de vida, diminuição da ansiedade e da angústia psicológica (Gorczynski & Faulkner, 2010; Gorczynski, Patel, & Ganguli, 2013; Vancampfort, Probst, Helvik Skjaerven, et al., 2012).

Não foram observadas correlações significativas entre o 6MC e as variáveis biológicas (cortisol, alfa amílase, BDNF e S100 $\beta$ ) contrariamente ao esperado, após a intervenção da caminhada 16 semanas. Estes resultados negativos permitem refletir

melhor sobre o desenho do estudo, no que refere à intensidade e duração, deforma a melhorarmos os ganhos clínicos em pessoas com esquizofrenia.

No entanto, encontramos correlações significativas e positivas entre a aptidão física (teste 6MC) e o somatório total do SF-36, com todas as dimensões da componente física e a função social da componente mental e, que o 6MC se correlacionou positiva e significativamente com o somatório total do PSPP-VCR e nos domínios da Funcionalidade, Saúde Física, Competência Desportiva e Autovalorização Física.

Martín-Sierra et al. (2011) no seu estudo demonstrou que existe uma relação entre a capacidade de caminhar e os níveis de qualidade de vida relacionada com a saúde em pessoas com esquizofrenia e que o 6MC foi associado com o componente físico da Qualidade de vida, mas não com o componente mental. Resultados idênticos foram observados no nosso estudo.

Os resultados deste estudo têm implicações para os profissionais de saúde pelo facto da inatividade física poder reduzir a qualidade de vida relacionada com a saúde em pessoas com esquizofrenia. Sendo que o aumento da massa corporal e o sedentarismo são fatores de risco modificáveis. Existem evidências a favor da promoção da atividade física como abordagem de prevenção e tratamento de doenças e incapacidade em pessoas com esquizofrenia (Martín-Sierra et al., 2011).

No que refere às correlações do 6MC e o PSPP-VCR, Vancampfort, Probst, et al., (2011) no seu estudo referem que as pessoas com esquizofrenia são menos ativas fisicamente e mostram menos confiança nas suas capacidades físicas e aparência pessoal. As pessoas com esquizofrenia percebem-se como menos aptas a manterem-se ativas e com um corpo atraente. A reduzida autoestima física percebida, indica que as pessoas com esquizofrenias possuem uma diminuição dos sentimentos de orgulho, satisfação, felicidade e autoconfiança na componente física.

A capacidade funcional avaliada pelo 6MC está correlacionada com funcionamento global das pessoas com esquizofrenia (Vancampfort, Probst, Scheewe, et al., 2012).

Deste modo, aceitamos  $H_1$ , pelo facto de no nosso estudo, terem sido encontradas correlações positivas entre a aptidão física (teste 6MC) e as variáveis psicológicas, nomeadamente as dimensões do SF-36 (Função Física, Desempenho Físico, Dor Corporal,

Saúde Geral e Função Social) e os domínios do PSPP-SCV (Funcionalidade, Saúde Física, Competência Desportiva e Autovalorização Física).

Relativamente às correlações positivas entre as variáveis biológicas do cortisol, da alfa amílase e da S100 $\beta$  e, negativas entre o Cortisol e o BDNF, a hipótese inicialmente formulada sugeria que:

**H<sub>0</sub>:** Não existem correlações positivas entre as variáveis biológicas do cortisol, da alfa amílase e da S100 $\beta$  e, negativas entre o Cortisol e o BDNF nas pessoas com esquizofrenia.

**H<sub>1</sub>:** Existem correlações positivas entre as variáveis biológicas do cortisol, da alfa amílase e da S100 $\beta$  e, negativas entre o Cortisol e o BDNF nas pessoas com esquizofrenia.

Contrariamente ao previsto, não existem correlações significativas e positivas entre as variáveis biológicas alfa amílase e da S100 $\beta$  e, negativas entre o Cortisol e o BDNF, após as 16 semanas de programa caminhada. Contudo, de acordo com a bibliografia, verificamos que apesar de não significativas as correlações corresponderam ao pronunciado no que refere ao sentido negativo ou positivo (Ikai et al., 2014).

Mais uma vez, estes resultados negativos fornecem informações de como melhorar o formato e desenho de futuras abordagens em pessoas com esquizofrenia com exercício caminhada, incluindo a intensidade, a frequência e a duração, para conseguirmos maiores ganhos clínicos. Tais melhorias podem ser benéficas dadas as evidências positivas do exercício físico aeróbico na melhoria das condições físicas e psicológicas nesta população (Ikai et al., 2014).

Assim, aceitamos H<sub>0</sub>, ou seja não existem correlações significativas entre as variáveis biológicas do cortisol, da alfa amílase, da S100 $\beta$  e o BDNF nas pessoas com esquizofrenia.

No que diz respeito às correlações entre as variáveis psicológicas da qualidade de vida, da auto-perceção física, da autoestima e da satisfação com a vida, a hipótese inicialmente formulada sugeria que:

**H<sub>0</sub>:** Não existem correlações entre as variáveis psicológicas da qualidade de vida, da auto-perceção física, da autoestima e da satisfação com a vida nas pessoas com esquizofrenia.

**H<sub>1</sub>**: Existem correlações entre as variáveis psicológicas da qualidade de vida, da auto-perceção física, da autoestima e da satisfação com a vida nas pessoas com esquizofrenia.

Neste trabalho destacamos as correlações positivas e significativas entre o somatório total do SF-36, o somatório total do PSPP-VCR e o questionário de satisfação com a vida e, entre os domínios do SF-36 e as dimensões do PSPP-VCR. Estas correlações positivas demonstram a robustez dos conceitos utilizados e uma opção válida para a avaliação do efeito do exercício nas pessoas com esquizofrenia. Por isso, a prática de exercício físico regular demonstra ser uma opção válida no tratamento da esquizofrenia, pelos benefícios alcançados em termos físicos ou psicológicos. O exercício físico assume-se como uma abordagem terapêutica relevante para a promoção da saúde física e a saúde psicossocial, com impacto na qualidade de vida relacionada com a saúde e na satisfação com a vida (Bachmann et al., 2012).

Deste modo aceitamos H<sub>1</sub>, pelo facto de existirem correlações positivas e significativas entre as variáveis psicológicas da qualidade de vida, da auto-perceção física e da satisfação com a vida nas pessoas com esquizofrenia.

Em suma, um programa adequado e eficaz de exercício aeróbico tem o potencial de melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida e tem efeitos psicológicos positivos sobre a saúde mental e o bem-estar subjetivo das pessoas com esquizofrenia (Heggelund et al., 2011). Deste modo, no nosso estudo foi possível reconhecer que os indivíduos da amostra que realizaram o programa de Caminhada aumentaram os níveis de aptidão física, o que promoveu um aumento da capacidade funcional, da qualidade de vida e da satisfação com a vida. Assim, os menores níveis de aptidão física comprometem a capacidade de realizar atividade física e a aquisição de um estilo de vida necessário para a reabilitação social e integração na comunidade (Heggelund et al., 2011; Vancampfort, Probst, Helvik Skjaerven, et al., 2012).

Contudo, é necessário tornar clara a relação entre a intensidade e duração do exercício físico para depreender qual a dose de exercício que melhor alcança os benefícios para as pessoas com esquizofrenia, tendo em conta o contexto de vida, pois este fator revelou-se um aspeto muito importante neste estudo. Este facto é destacado com o nosso



estudo pois as pessoas com esquizofrenia que integraram o programa de exercício físico e vivem na unidade hospitalar de longo internamento alcançaram um volume maior de melhorias significativas das componentes físicas e mentais da qualidade de vida relacionada com a saúde e de satisfação com a vida.



**Parte IV**  
**Conclusão**



## 6. Conclusão

Após a conclusão do programa de caminhada, com duração de 16 semanas observamos melhorias significativas na qualidade de vida, na capacidade funcional, na aptidão física, na saúde física e no bem-estar subjetivo das pessoas com esquizofrenia.

Através do nosso estudo, é possível concluir que aumento da capacidade de aptidão física através de um programa de caminhada promove a qualidade de vida relacionada com a saúde... Deste modo, quando averiguamos o efeito do exercício físico nas pessoas com esquizofrenia que participaram no estudo, observamos maiores benefícios ao nível da saúde física que da saúde mental.

Assim, o programa de caminhada aumenta significativamente os níveis da qualidade de vida relacionada com a saúde, da capacidade funcional e da aptidão física, do bem-estar subjetivo e regula a frequência cardíaca das pessoas com esquizofrenia que vivem em unidades hospitalares de longo Internamento. Por outro lado as pessoas que vivem em unidades residenciais de reabilitação psicossocial têm um estilo de vida mais ativo, no entanto, apresentam menores efeitos do exercício físico. Alcançam melhorias significativas na qualidade de vida relacionada com a saúde na capacidade funcional e na aptidão física e no bem-estar subjetivo.

No que se refere às variáveis antropométricas concluímos que o programa de caminhada não promoveu alterações significativas nas variáveis avaliadas no nosso estudo, o mesmo tendo-se verificado nas variáveis biológicas.

O nosso estudo demonstrou que as abordagens multidisciplinares nos cuidados de saúde podem ter um profundo impacto positivo sobre a qualidade de vida relacionada com a saúde e no bem-estar das pessoas com esquizofrenia.

Este estudo concluiu que um programa de caminhada estruturado e utilizando as infraestruturas da comunidade é uma intervenção pouco utilizada na saúde mental. Contudo, constitui uma abordagem não farmacológica exequível e com benefícios para a saúde física e mental tanto para pessoas que vivem em regime de longo internamento hospitalar como para as pessoas que vivem na comunidade e tem um baixo custo quando implementado por uma equipe multidisciplinar. No entanto o

programa de caminhada deve ser adaptado ao contexto de vida e ao nível de inatividade física das pessoas com esquizofrenia.

As alterações globais percebidas pelos cuidadores informais demonstraram-se tão significativas que a equipa multidisciplinar da unidade não só promoveu a continuidade do mesmo como já solicitou replicar o programa numa nova unidade de internamento e incluir pessoas com outras doenças mentais. Esta mudança, da inclusão do exercício caminhada, no estilo de vida das pessoas com doença mental poderá permitir atingir maiores benefícios não alcançados com este estudo.

No geral, este estudo demonstrou que uma caminhada de intensidade leve/moderada, de 60 minutos, três vezes por semana, pode ser implementada com sucesso e consegue promover benefícios para a saúde de pessoas com esquizofrenia em qualquer tipo de intervenção em saúde mental.

## **6.1. Considerações finais**

### **6.1.1. Limitações do presente estudo**

O presente estudo foi realizado por pessoas voluntárias de uma única instituição, sendo a amostra constituída exclusivamente por mulheres e a amostragem de conveniência e reduzida pode enviesar os resultados limitando a representatividade da população.

Outro facto, é a utilização de um método misto, pois o método qualitativo poderia proporcionar uma visão mais completa do impacto do exercício, uma vez que cada indivíduo experiencia o exercício de forma diferente e os cuidadores informais também percebem as alterações da capacidade funcional na realização das atividades de vida diária.

O facto da população deste estudo ter uma doença mental e ser maioritariamente sedentária dificulta a participação no mesmo. Porque embora tenham tempo

disponível, não apresentam motivação (sintomas negativos da doença) nem estão despertas para o seu corpo físico no âmbito das suas capacidades físicas.

Os resultados podem não representar 100% da realidade, pelo facto de existir apenas um entrevistador, o que não elimina a possível influência do género do entrevistador sob as respostas dadas, quando foi necessária a mediação ou aplicação total do questionário.

Os requisitos sugeridos pela ACSM para usufruto dos benefícios da prática de exercício físico, nomeadamente a frequência (cinco vezes por semana), a intensidade (85% Fcmáx.) e a duração mais prolongada não foi possível neste estudo, pelo que consideramos uma limitação do mesmo e que poderá ter influenciado os resultados finais. Assim, considera-se que serão necessárias mais pesquisas para fornecer conclusões decisivas sobre os efeitos de programas de exercício físico na saúde mental das pessoas com esquizofrenia.

### **6.1.2. Recomendações para posteriores estudos**

Para futuros estudos sugerimos, que se realize com uma amostra maior, constituída pelos dois géneros, abrangendo diferentes zonas do país, inserir um grupo de pessoas a viver na comunidade e um grupo de pessoas com recente diagnóstico (novos casos). Para além disso, sugerimos também o aumento da duração do programa de exercício físico e deste modo aumentar nível de intensidade do exercício e realizar quatro momentos de avaliação (6 meses antes, no momento inicial, no momento final e 6 meses depois).

Recomendaríamos a utilização de aparelhos de aferição do gasto energético das atividades diárias (METs), podendo caracterizar, também, a intensidade dos exercícios realizados e das atividades do dia-a-dia. Com tais variáveis seria possível especificar melhor o impacto do programa de exercício físico e do estilo de vida dos diferentes tipos de intervenção em saúde mental sobre a qualidade de vida geral em pessoas com esquizofrenia.

Outro estudo deve incluir e descrever claramente, fatores importantes como a medicação (necessidade individual de terapêutica farmacológica ao longo do tempo, e o número de administrações terapêuticas SOS para a sintomatologia da doença e obstipação) e medidas relacionadas com a sintomatologia da esquizofrenia.



**Parte V**  
**Bibliografia**



## Bibliografia

- Abrantes, H. (1998). Satisfação com a imagem corporal, auto-estima e actividade física: estudo comparativo em indivíduos de ambos os sexos, dos 45 aos 65 anos. *Dissertação de Mestrado Em Ciência Do Desporto. F.C.D.E.F. Universidade Do Porto.*
- Acil, A. A., Dogan, S., & Dogan, O. (2008). The effects of physical exercises to mental state and quality of life in patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing, 15*(10), 808–15. doi:10.1111/j.1365-2850.2008.01317.x
- Adachi, N. (2014). New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain-related diseases. *World Journal of Biological Chemistry, 5*(4), 409. doi:10.4331/wjbc.v5.i4.409
- Adami, C., Bianchi, R., Pula, G., & Donato, R. (2004). S100B-stimulated NO production by BV-2 microglia is independent of RAGE transducing activity but dependent on RAGE extracellular domain. In *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research* (Vol. 1742, pp. 169–177). doi:10.1016/j.bbamcr.2004.09.008
- Ahmed, A. O., Mantini, A. M., Fridberg, D. J., & Buckley, P. F. (2015). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurocognitive deficits in people with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research, 1–13*. doi:10.1016/j.psychres.2014.12.069
- Aleksovska, K., Leoncini, E., Bonassi, S., Cesario, A., Boccia, S., & Frustaci, A. (2014). Systematic Review and Meta-Analysis of Circulating S100B Blood Levels in Schizophrenia. *PLoS ONE, 9*(9), e106342. doi:10.1371/journal.pone.0106342
- Allison, D. B., Mackell, J. a, & McDonnell, D. D. (2003). The Impact of Weight Gain on Quality of Life Among Persons With Schizophrenia. *Psychiatric Services, 54*(4), 565–567. doi:10.1176/appi.ps.54.4.565
- Alvarez-Jimenez, M., Hetrick, S. E., Gonzalez-Blanch, C., Gleeson, J. F., & McGorry, P. D. (2008). Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The British Journal of Psychiatry, 193*(2), 101–107. doi:10.1192/bjp.bp.107.042853
- Alves, C., Silva, C., Negreiro, F., & Vicente, V. (2001). Saúde em Mapas e Números Esquizofrenia. *40º Boletim Eurotrials, Saúde Em Mapas E Números, 55*(11), 2001–2002.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.) - DSM-5*.
- American Thoracic Society. (2002). ATS statement: guidelines for the six-min walk test.

*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166, 111–117.

Andreasen, N. C., Carpenter, W. T., Kane, J. M., Lasser, R. a., Marder, S. R., & Weinberger, D. R. (2005). Remission in schizophrenia: Proposed criteria and rationale for consensus. *American Journal of Psychiatry*, 162(3), 441–449. doi:10.1176/appi.ajp.162.3.441

Anthony, W., Rogers, E. S., & Farkas, M. (2003). Research on evidence-based practices: future directions in an era of recovery. *Community Mental Health Journal*, 39(2), 101–14. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12723845>

Antonova, E., Sharma, T., Morris, R., & Kumari, V. (2004). The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: A selective review. *Schizophrenia Research*, 70(2-3), 117–145. doi:10.1016/j.schres.2003.12.002

Archie, S., Goldberg, J., Akhtar-Danesh, N., Landeen, J., McColl, L., & McNiven, J. (2007). Psychotic Disorders , Eating Habits , and Physical Activity: Who Is Ready for Lifestyle Changes ?, 58(2), 3–9.

Arnold, S. E., Talbot, K., & Hahn, C. G. (2004). Neurodevelopment, neuroplasticity, and new genes for schizophrenia. *Progress in Brain Research*, 147(SPEC. ISS.), 319–345. doi:10.1016/S0079-6123(04)47023-X

Arnsten, A. T. (2004). Adrenergic targets for the treatment of cognitive deficits in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 174(1), 25–31. doi:10.1007/s00213-003-1724-3

Bachmann, C. J., Gebhardt, S., Lehr, D., Haberhausen, M., Kaiser, C., Otto, B., & Theisen, F. M. (2012). Subjective and Biological Weight-Related Parameters. *Zeitschrift Für Kinder- Und Jugendpsychiatrie Und Psychotherapie*, 40(3), 151–159. doi:10.1024/1422-4917/a000165

Bär, K.-J. (2015). Cardiac Autonomic Dysfunction in Patients with Schizophrenia and Their Healthy Relatives – A Small Review. *Frontiers in Neurology*, 6(June), 1–6. doi:10.3389/fneur.2015.00139

Barbato, A. (1998). *Schizophrenia and public health. World Health Organization: Division of mental health and prevention of substance abuse.*

Batista, P. M. (1995). Satisfação com a imagem corporal e autoestima: Estudo comparativo de adolescentes envolvidas em diferentes níveis de actividade física.

Beaulieu, J.-M., Espinoza, S., & Gainetdinov, R. R. (2015). Dopamine receptors - IUPHAR Review 13. *British Journal of Pharmacology*, 172(1), 1–23. doi:10.1111/bph.12906

Beebe, L. H., & Harris, R. F. (2013). Description of physical activity in outpatients with schizophrenia spectrum disorders. *International Journal of Mental Health Nursing*, 22,

- 430–436. doi:10.1111/inm.12008
- Beebe, L. H., & Smith, K. (2010). Feasibility of the Walk, Address, Learn and Cue (WALC) Intervention for schizophrenia spectrum disorders. *Archives of Psychiatric Nursing*, 24(1), 54–62. doi:10.1016/j.apnu.2009.03.001
- Beebe, L. H., Smith, K., Burk, R., McIntyre, K., Dessieux, O., Tavakoli, A., & Velligan, D. (2012). Motivational intervention increases exercise in schizophrenia and co-occurring substance use disorders. *Schizophrenia Research*, 135(1-3), 204–205. doi:10.1016/j.schres.2011.12.008
- Beebe, L. H., Smith, K. D., Roman, M. W., Burk, R. C., McIntyre, K., Dessieux, O. L., ... Tennison, C. (2013). A pilot study describing physical activity in persons with schizophrenia spectrum disorders (SSDS) after an exercise program. *Issues in Mental Health Nursing*, 34, 214–9. doi:10.3109/01612840.2012.746411
- Beebe, L. H., Tian, L., Morris, N., Goodwin, A., Allen, S. S., & Kuldau, J. (2005). Effects of exercise on mental and physical health parameters of persons with schizophrenia. *Issues in Mental Health Nursing*, 26, 661–676. doi:10.1080/01612840590959551
- Bellivier, F., Geoffroy, P. A., Scott, J., Schurhoff, F., Leboyer, M., & Etain, B. (2013). Biomarkers of bipolar disorder: specific or shared with schizophrenia? *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*.
- Bernardi, C., Tramontina, A. C., Nardin, P., Biasibetti, R., Costa, A. P., Vizueti, A. F., ... Gonçalves, C. A. (2013). Treadmill exercise induces hippocampal astroglial alterations in rats. *Neural Plasticity*, 2013, 709732. doi:10.1155/2013/709732
- Bhugra, D. (2005). The global prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2(5), 0372–0373. doi:10.1371/journal.pmed.0020151
- Bianchi, R., Adami, C., Giambanco, I., & Donato, R. (2007). S100B binding to RAGE in microglia stimulates COX-2 expression. *Journal of Leukocyte Biology*, 81(1), 108–118. doi:10.1189/jlb.0306198
- Bobes, J., Garcia-Portilla, M. P., Bascaran, M. T., Saiz, P. A., & Bousoño, M. (2007). Quality of life in schizophrenic patients. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9(2), 215–226.
- Boyer, L., Millier, A., Perthame, E., Aballea, S., Auquier, P., & Toumi, M. (2013). Quality of life is predictive of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 13(1), 15. doi:10.1186/1471-244X-13-15
- Brambilla, P., Perlini, C., Rajagopalan, P., Saharan, P., Rambaldelli, G., Bellani, M., ... Thompson, P. M. (2013). Schizophrenia severity, social functioning and hippocampal neuroanatomy: Three-dimensional mapping study. *British Journal of Psychiatry*,

202(1), 50–55. doi:10.1192/bjp.bp.111.105700

- Bramom, E. (2004). Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 70(2-3), 315–329. doi:10.1016/j.schres.2004.01.004
- Bredin, S., Warburton, D., & Lang, D. (2013). The Health Benefits and Challenges of Exercise Training in Persons Living with Schizophrenia: A Pilot Study. *Brain Sciences*, 3(2), 821–848. doi:10.3390/brainsci3020821
- Brenner, K., Liu, A., Laplante, D. P., Lupien, S., Pruessner, J. C., Ciampi, A., ... King, S. (2009). Cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia: Blunted, delayed, or normal? *Psychoneuroendocrinology*, 34(6), 859–868. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.01.002
- Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., & Castle, D. J. (2009). Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(2), 383–402. doi:10.1093/schbul/sbn135
- Cardoso, C. S., Caiaffa, W. T., Bandeira, M., Siqueira, A. L., Abreu, M. N. S., & Fonseca, J. O. P. (2006). Qualidade de vida e dimensão ocupacional na esquizofrenia: uma comparação por sexo. *Cadernos de Saúde Pública*, 22(6), 1303–1314. doi:10.1590/S0102-311X2006000600019
- Carlino, D., Leone, E., Di Cola, F., Baj, G., Marin, R., Dinelli, G., ... De Vanna, M. (2011). Low serum truncated-BDNF isoform correlates with higher cognitive impairment in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 45(2), 273–279. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.06.012
- Catherine, F.-A., Boyer, L., Jonathan, W., Jean-Philippe, R., Raphaelle, R., Elisabeth, S., ... Christophe, L. (2015). Neural substrate of quality of life in patients with schizophrenia: a magnetisation transfer imaging study. *Scientific Reports*, 5, 17650. doi:10.1038/srep17650
- Centorrino, F., Wurtman, J. J., Duca, K. a, Fellman, V. H., Fogarty, K. V, Berry, J. M., ... Baldessarini, R. J. (2006). Weight loss in overweight patients maintained on atypical antipsychotic agents. *International Journal of Obesity (2005)*, 30, 1011–1016. doi:10.1038/sj.ijo.0803222
- Chan, G. W. L., Ungvari, G. S., Shek, D. T. L., & Leung, J. J. P. (2003). Hospital and community-based care for patients with chronic schizophrenia in Hong Kong Quality of life and its correlates, 196–203. doi:10.1007/s00127-003-0616-5
- Chan, M. K., Krebs, M.-O., Cox, D., Guest, P. C., Yolken, R. H., Rahmoune, H., ... Bahn, S. (2015). Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset. *Translational Psychiatry*, 5, e601.

doi:10.1038/tp.2015.91

- Chang, W. C., Tang, J. Y., Hui, C. L., Lam, M. M., Chan, S. K., Wong, G. H., ... Chen, E. Y. (2012). Prediction of remission and recovery in young people presenting with first-episode psychosis in Hong Kong: A 3-year follow-up study. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *46*(2), 100–108. doi:10.1177/0004867411428015
- Chatterton, R. T., Vogelsong, K. M., Lu, Y. C., Ellman, A. B., & Hudgens, G. A. (1996). *Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. Clinical physiology (Oxford, England)* (Vol. 16). doi:10.1111/j.1475-097X.1996.tb00731.x
- Chaumette, B., Kebir, O., Mam-Lam-Fook, C., Morvan, Y., Bourgin, J., Godsil, B. P., ... Krebs, M.-O. (2016). Salivary cortisol in early psychosis: New findings and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *63*, 262–270. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.10.007
- Chen, S. F., Hu, T. M., Lan, T. H., Chiu, H. J., Sheen, L. Y., & Loh, E. W. (2014). Severity of psychosis syndrome and change of metabolic abnormality in chronic schizophrenia patients: Severe negative syndrome may be related to a distinct lipid pathophysiology. *European Psychiatry*, *29*, 167–171. doi:10.1016/j.eurpsy.2013.04.003
- Cho, H., Kim, J., Kim, S., Son, Y. H., Lee, N., & Jung, S. H. (2012). The concentrations of serum, plasma and platelet BDNF are all increased by treadmill VO2max performance in healthy college men. *Neuroscience Letters*, *519*(1), 78–83. doi:10.1016/j.neulet.2012.05.025
- Clarke, M. C., Harley, M., & Cannon, M. (2006). The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *32*(1), 3–8. doi:10.1093/schbul/sbj028
- Conn, V. S., Hafdahl, A., Phillips, L. J., Ruppap, T. M., & Chase, J.-A. D. (2014). Impact of physical activity interventions on anthropometric outcomes: systematic review and meta-analysis. *The Journal of Primary Prevention*, *35*(4), 203–15. doi:10.1007/s10935-014-0352-5
- Cooney, M. T., Vartiainen, E., Laakitainen, T., Juolevi, A., Dudina, A., & Graham, I. M. (2010). Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *American Heart Journal*, *159*(4), 612–619.e3. doi:10.1016/j.ahj.2009.12.029
- Coordenação Nacional para a Saúde Mental. (2007). *Plano nacional de saúde mental 2007—2016*.
- Corcoran, C., Walker, E., Huot, R., Mittal, V., Tessner, K., Kestler, L., & Malaspina, D. (2003). The Stress Cascade and Schizophrenia: Etiology and Onset. *Schizophrenia Bulletin*, *29*(4), 671–692. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a007038

- Corretti, G., Martini, C., Greco, P. L., & Marchetti, F. P. (2011). Sport in Psychiatric Rehabilitation: A Tool in Pre-Acute, Post-Acute and Chronic Phase. *International Journal of Clinical Medicine*, 02(05), 568–569. doi:10.4236/ijcm.2011.25093
- Corretti, G., Martini, C., Greco, P., & Marchetti, P. (2011). Sport in psychiatric rehabilitation: A tool in pre acute, post-acute and chornic phase. *Int J Clin Med*, 2, 568–9.
- Cox, D., Chan, M. K., & Bahn, S. (2015). The potential of immune biomarkers to advance personalized medicine approaches for schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 203(5), 393–399. doi:10.1097/NMD.0000000000000289
- Cox, K. L., Burke, V., Gorely, T. J., Beilin, L. J., & Puddey, I. B. (2003). Controlled comparison of retention and adherence in home- vs center-initiated exercise interventions in women ages 40-65 years: The S.W.E.A.T. Study (Sedentary Women Exercise Adherence Trial). *Preventive Medicine*, 36(1), 17–29. doi:10.1006/pmed.2002.1134
- Crewther, B. T., Hamilton, D., Casto, K., Kilduff, L. P., & Cook, C. J. (2015). Effects of oral contraceptive use on the salivary testosterone and cortisol responses to training sessions and competitions in elite women athletes. *Physiology & Behavior*, 147, 84–90. doi:10.1016/j.physbeh.2015.04.017
- Cristina, P., & Duarte, S. (2013). Bem-estar subjetivo, locus de controlo e autoestima em adultos.
- Daskalakis, Z. J., Christensen, B. K., Fitzgerald, P. B., & Chen, R. (2008). Dysfunctional Neural Plasticity in Patients With Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 65(4), 378. doi:10.1001/archpsyc.65.4.378
- Daumit, G. L., Dickerson, F. B., Wang, N.-Y., Dalcin, A., Jerome, G. J., Anderson, C. A. M., ... Appel, L. J. (2013). A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness. *The New England Journal of Medicine*, 368(17), 1594–602. doi:10.1056/NEJMoa1214530
- Day, R. J., Mason, M. J., Thomas, C., Poon, W. W., & Rohn, T. T. (2015). Caspase-Cleaved Tau Co-Localizes with Early Tangle Markers in the Human Vascular Dementia Brain. *PLoS One*, 10(7), e0132637. doi:10.1371/journal.pone.0132637
- De Hert, M., Dekker, J. M., Wood, D., Kahl, K. G., Holt, R. I. G., & Möller, H.-J. (2009). Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *European Psychiatry*, 24(6), 412–424. doi:10.1016/j.eurpsy.2009.01.005



- De Hert, M., Schreurs, V., Vancampfort, D., & Van Winkel, R. (2009). Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 8(1), 15–22. doi:10.1002/j.2051-5545.2009.tb00199.x
- Dean, B., Hussain, T., Hayes, W., Scarr, E., Kitsoulis, S., Hill, C., ... Copolov, D. L. (1999). Changes in serotonin(2A) and GABA(A) receptors in schizophrenia: Studies on the human dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Neurochemistry*, 72(4), 1593–1599. doi:10.1046/j.1471-4159.1999.721593.x
- Deurenberg, P., Pieters, J., & Hautvast, J. (1990). The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence. *Br J Nutr*, 63, 293–303.
- Diener, E., Suh, E., Lucas, R., & Smith, H. (1999). Subjective well-being: There decades of progress. *Psychological Bulletin*, 125(2), 176–302.
- Dietrich, M. O., Tort, A. B., Schaf, D. V., Farina, M., Gonçalves, C. A., Souza, D. O., & Portela, L. V. (2003). Increase in serum S100B protein level after a swimming race. *Canadian Journal of Applied Physiology = Revue Canadienne de Physiologie Appliquée*, 28(5), 710–6. Retrieved from <http://natajournals.org/doi/abs/10.4085/1062-6050-49.3.33>
- Dietrich, M., Souza, D., & Portela, L. (2004). Serum S100B Protein: What Does It Mean During Exercise? *Clinical Journal of Sport Medicine*, Vol. 14(6), 368.
- Direção Geral de Saúde. (2013). Portugal - Saúde Mental em números - 2013. *DGS.Direção de Serviços de Informação E Análise*. Retrieved from <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-saude-mental-em-numeros-2013.aspx>
- Dodd, K. J., Duffy, S., Stewart, J. a, Impey, J., & Taylor, N. (2011). A small group aerobic exercise programme that reduces body weight is feasible in adults with severe chronic schizophrenia: a pilot study. *Disability and Rehabilitation*, 33, 1222–1229. doi:10.3109/09638288.2010.526162
- Donato, R., RiuZZi, F., & Sorci, G. (2013). Causes of elevated serum levels of S100B protein in athletes. *European Journal of Applied Physiology*, 113(3), 819–820. doi:10.1007/s00421-012-2566-7
- Donato, R., Sorci, G., RiuZZi, F., Arcuri, C., Bianchi, R., Brozzi, F., ... Giambanco, I. (2009). S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1793(6), 1008–1022. doi:10.1016/j.bbamcr.2008.11.009
- Donnellan, M. B., Ackerman, R. a., & Brecheen, C. (2015). Extending Structural Analyses of

the Rosenberg Self-Esteem Scale to Consider Criterion-Related Validity: Can Composite Self-Esteem Scores Be Good Enough? *Journal of Personality Assessment*, (September 2015), 1–9. doi:10.1080/00223891.2015.1058268

Duff, B. J., Macritchie, K. A. N., Moorhead, T. W. J., Lawrie, S. M., & Blackwood, D. H. R. (2013). Human brain imaging studies of DISC1 in schizophrenia, bipolar disorder and depression: A systematic review. *Schizophrenia Research*. doi:10.1016/j.schres.2013.03.015

Ehlert, U., Erni, K., Hebisch, G., & Nater, U. (2006). Salivary  $\alpha$ -Amylase Levels after Yohimbine Challenge in Healthy Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(12), 5130–5133. doi:10.1210/jc.2006-0461

Ellaithy, A., Younkin, J., González-Maeso, J., & Logothetis, D. E. (2015). Positive allosteric modulators of metabotropic glutamate 2 receptors in schizophrenia treatment. *Trends in Neurosciences*, 38(8), 506–516. doi:10.1016/j.tins.2015.06.002

Engert, V., Vogel, S., Efanov, S. I., Duchesne, A., Corbo, V., Ali, N., & Pruessner, J. C. (2011). Investigation into the cross-correlation of salivary cortisol and alpha-amylase responses to psychological stress. *Psychoneuroendocrinology*, 36(9), 1294–1302. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.02.018

English, B. a, Thomas, K., Johnstone, J., Bazih, A., Gertsik, L., & Ereshefsky, L. (2014). Use of translational pharmacodynamic biomarkers in early-phase clinical studies for schizophrenia. *Biomarkers in Medicine*, 8(1), 29–49. doi:10.2217/bmm.13.135

English, J. a., Pennington, K., Dunn, M. J., & Cotter, D. R. (2011). The neuroproteomics of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 69(2), 163–172. doi:10.1016/j.biopsych.2010.06.031

Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., ... Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(7), 3017–3022. doi:10.1073/pnas.1015950108

Eyigor, S., Karapolat, H., Durmaz, B., Ibisoglu, U., & Cakir, S. (2009). A randomized controlled trial of Turkish folklore dance on the physical performance, balance, depression and quality of life in older women. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 48(1), 84–88. doi:10.1016/j.archger.2007.10.008

Falkai, P., Malchow, B., Wobrock, T., Gruber, O., Schmitt, A., Honer, W. G., ... Cannon, T. D. (2013). The effect of aerobic exercise on cortical architecture in patients with chronic schizophrenia: A randomized controlled MRI study. *European Archives of Psychiatry*

- and Clinical Neuroscience*, 263, 469–473. doi:10.1007/s00406-012-0383-y
- Faulkner, G., & Biddle, S. (1999). Exercise as an Adjunct Treatment for Schizophrenia: A Review of the Literature. *Journal of Mental Health*, 8, 441–457. doi:10.1080/09638239917157
- Faulkner, G., Cohn, T., & Remington, G. (2006). Validation of a physical activity assessment tool for individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 82(2-3), 225–231. doi:10.1016/j.schres.2005.10.020
- Faulkner, G., Cohn, T., Remington, G., & Irving, H. (2007). Body mass index, waist circumference and quality of life in individuals with schizophrenia☆. *Schizophrenia Research*, 90(1-3), 174–178. doi:10.1016/j.schres.2006.10.009
- Faulkner, G., Sparkes, a. (1999). Exercise as Therapy for Schizophrenia: An Ethnographic Study. *Journal of Sport & Exercise Psychology*. doi:10.1093/schbul/sbq049
- Favalli, G., Li, J., Belmonte-de-Abreu, P., Wong, A. H. C., & Daskalakis, Z. J. (2012). The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 46(1), 1–11. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.09.022
- Fazenda, I., Fátima, J.-M., & Oliveira, D. (2006). *Saúde Mental Reabilitação E Cidadania*.
- Felce, D., & Perry, J. (1995). Quality of life: Its definition and measurement. *Research in Developmental Disabilities*, 16(1), 51–74. doi:10.1016/0891-4222(94)00028-8
- Fernandes, H. M., Pereira, E., Ramalho, J., & Oliveira, S. (2009). A influência da actividade física na saúde mental positiva de idosos. *Artigo*, 5(1), 33–50. doi:10.6063/motricidade.5(1).186
- Fernández-San-Martín, M. I., Martín-López, L. M., Masa-Font, R., Olona-Tabueña, N., Roman, Y., Martín-Royo, J., ... Flores-Mateo, G. (2014). The effectiveness of lifestyle interventions to reduce cardiovascular risk in patients with severe mental disorders: Meta-analysis of intervention studies. *Community Mental Health Journal*, 50, 81–95. doi:10.1007/s10597-013-9614-6
- Ferreira, J. P., Cruz, M. H., Salgueiro, T., & Fox, K. R. (2016). PSYCHOMETRIC PROPERTIES OF THE PHYSICAL SELF-PERCEPTION PROFILE – SHORT CLINICAL VERSION IN GERIATRIC POPULATIONS.
- Ferreira, J. P., & Fox, K. R. (2007). An investigation into the structure, reliability, and validity of the Physical Self Perception Profile in non English spoken settings. *International Journal of Applied Sport Sciences*, 19(1), 25–46.
- Ferreira, J. P., Fox, K. R., Cruz, M. H., & Salgueiro, T. (2008). Preliminary validation with

elderly people of the Portuguese Short Clinical Version of the Physical Self Perception Profile. *Proceedings of the 13th Annual Congress of European College of Sport Science. Estoril, Portugal*, 253–254.

Ferreira, J. P., Gaspar, P. M., Campos, M. J., & Senra, C. M. (2011). Auto-eficácia , competência física e auto-estima em praticantes de basquetebol com e sem deficiência física, *7*, 55–68.

Ferreira, J. P., Teixeira, A. M., Massart, A. G., & Filaire, E. (2013). Assessing Self-esteem and Perceived Physical Competence in elderly using the Physical Self-Perception Profile. *European Journal of Adapted Physical Activity*, *6*(2), 7 – 18.

Ferreira, P. (2000). Criação da versão portuguesa do MOS SF-36. Parte II – Testes de validação. *Acta Med Port.*, *13*(3), 119–27.

Ferreira, P. L. (1998). A Medição do estado de saúde: criação da versão portuguesa do MOS SF-36, 63. Retrieved from <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/9969/1/RD199802.pdf>

Ferreira, J. P., & Fox, K. R. (2008). Physical self-perceptions and self-esteem in male basketball players with and without disability: A preliminary analysis using the physical self-perception profile. *European Journal of Adapted Physical Activity*, 35–49.

Figueiras, T., Santana, P., Corte-real, N., & Brustad, R. (2013). Análise da estrutura factorial e da invariância da versão portuguesa da Satisfaction With Life Scale ( SWLSp ) quando aplicada a adultos de ambos os sexos . and invariance of the Portuguese version of the Satisfaction with Life Scale when used with adults, *10*(3), 11–30.

Fitzgerald, P. J. (2014). Is elevated norepinephrine an etiological factor in some cases of Parkinson's disease? *Medical Hypotheses*, *82*(4), 462–469.  
doi:10.1016/j.mehy.2014.01.026

Flatow, J., Buckley, P., & Miller, B. J. (2013). Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *74*(6), 400–409.  
doi:10.1016/j.biopsych.2013.03.018

Fleck, A., Louzada, S., Xavier, M., Chachamovick, E., Vieira, G., & Santos, L. (2000). Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida WHOQOL-bref. *Revista de Saúde Pública Abril*, *34*(2), 178–83.

Fonseca, A., & Fox, K. (2002). Como avaliar o modo como as pessoas se percebem fisicamente? Um olhar sobre a versão portuguesa do Physical Self-Perception Profile (PSPP). *Revista Portuguesa de Ciências Do Desporto*, *2*(5), 11–23.

- Fox, K. R., Stathi, A., McKenna, J., & Davis, M. G. (2007). Physical activity and mental well-being in older people participating in the Better Ageing Project. *European Journal of Applied Physiology*, *100*(5), 591–602. doi:10.1007/s00421-007-0392-0
- Fox, K. e Corbin, C. (1989). The Physical Self-Perception Profile: Development and Preliminary Validation. *Journal of Sport and Exercise Psychology*, *11* (4), 408– 430.
- Fusar-Poli, P., Carpenter, W. T., Woods, S. W., & McGlashan, T. H. (2014). Attenuated psychosis syndrome: ready for DSM-5.1? *Annual Review of Clinical Psychology*, *10*, 155–92. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032813-153645
- Fusar-Poli, P., & Meyer-Lindenberg, A. (2013). Striatal Presynaptic Dopamine in Schizophrenia, Part I: Meta-Analysis of Dopamine Active Transporter (DAT) Density. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(1), 22–32. doi:10.1093/schbul/sbr111
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. a., Lamonte, M. J., Lee, I.-M., ... Swain, D. P. (2011). Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *43*(7), 1334–1359. doi:10.1249/MSS.0b013e318213fefb
- Gattaz, W. F., Lara, D. R., Elkis, H., Portela, L. V., Gonçalves, C. a., Tort, A. B., ... Souza, D. O. (2000). Decreased S100-beta protein in schizophrenia: Preliminary evidence. *Schizophrenia Research*, *43*(2-3), 91–95. doi:10.1016/S0920-9964(99)00146-2
- Gejman, P. V., Sanders, A. R., & Duan, J. (2010). The role of genetics in the etiology of schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*, *33*(1), 35–66. doi:10.1016/j.psc.2009.12.003
- Georgieff, N. (1998). *A esquizofrenia*. (I. Piaget, Ed.) *Colecção-Biblioteca Básica de Ciência e Cultura*;
- Gerlach, R., Demel, G., König, H. G., Gross, U., Prehn, J. H. M., Raabe, A., ... Kögel, D. (2006). Active secretion of S100B from astrocytes during metabolic stress. *Neuroscience*, *141*(4), 1697–1701. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.05.008
- Geuze, E., Vermetten, E., & Bremner, J. D. (2005). MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, *10*(2), 160–184. doi:10.1038/sj.mp.4001579
- Girshkin, L., Matheson, S. L., Shepherd, A. M., & Green, M. J. (2014). Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *49*, 187–206. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.07.013
- Glantz, L. a, & Lewis, D. a. (2000). Decreased Dendritic Spine Density on Prefrontal Cortical

Pyramidal Neurons in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57(1), 65.  
doi:10.1001/archpsyc.57.1.65

Goda, A., Ohgi, S., Kinpara, K., Shigemori, K., Fukuda, K., & Schneider, E. B. (2013). Changes in serum BDNF levels associated with moderate-intensity exercise in healthy young Japanese men. *SpringerPlus*, 2, 678. doi:10.1186/2193-1801-2-678

Goghari, V. M. (2014). Facial emotion recognition deficits in schizophrenia: Brain mechanisms to targeted treatments. *Canadian Psychology/Psychologie Canadienne*, 55(1), 41–43. doi:10.1037/a0035354

Gomes, E., Bastos, T., Probst, M., Ribeiro, J. C., Silva, G., & Corredeira, R. (2014). Effects of a group physical activity program on physical fitness and quality of life in individuals with schizophrenia. *Mental Health and Physical Activity*, 7(3), 155–162.  
doi:10.1016/j.mhpa.2014.07.002

Gorczyński, P., Faulkner, G., Cohn, T., & Remington, G. (2014). Examining the efficacy and feasibility of exercise counseling in individuals with schizophrenia: A single-case experimental study. *Mental Health and Physical Activity*, 7(3), 191–197.  
doi:10.1016/j.mhpa.2014.04.002

Gorczyński, P., & Faulkner, G. E. (2010). Exercise therapy for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, (6), CD004412. doi:10.1002/14651858.CD004412.pub2

Gorczyński, P., Patel, H., & Ganguli, R. (2013). Evaluating the accuracy, quality, and readability of online physical activity, exercise, and sport information for people with schizophrenia. *Mental Health and Physical Activity*, 6(2), 95–99.  
doi:10.1016/j.mhpa.2013.06.001

Granger, D. a, Kivlighan, K. T., el-Sheikh, M., Gordis, E. B., & Stroud, L. R. (2007). Salivary alpha-amylase in biobehavioral research: recent developments and applications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098, 122–44.  
doi:10.1196/annals.1384.008

Green, M. F., Helleman, G., Horan, W. P., Lee, J., & Wynn, J. K. (2012). From Perception to Functional Outcome in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 69(12), 1216.  
doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.652

Green, M. J., Matheson, S. L., Shepherd, a, Weickert, C. S., & Carr, V. J. (2011). Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 16(9), 960–972. doi:10.1038/mp.2010.88

Guidotti, a, Auta, J., Davis, J. M., Dong, E., Gavin, D. P., Grayson, D. R., ... Zhubi, a. (2014). Toward the identification of peripheral epigenetic biomarkers of schizophrenia.

- Journal of Neurogenetics*, 28(1-2), 41–52. doi:10.3109/01677063.2014.892485
- Guidotti, A., Auta, J., Davis, J. M., Di-Giorgi-Gerevini, V., Dwivedi, Y., Grayson, D. R., ... Costa, E. (2000). Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Archives of General Psychiatry*, 57(11), 1061–1069. doi:10.1001/archpsyc.57.11.1061
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2006). *of Medical*.
- Häfner, H. (2015). What is schizophrenia? 25 years of research into schizophrenia - the Age Beginning Course Study. *World Journal of Psychiatry*, 5(2), 167–9. doi:10.5498/wjp.v5.i2.167
- Halyard, M. Y., Frost, M. H., Dueck, A., & Sloan, J. A. (2006). Is the Use of QOL Data Really Any Different than Other Medical Testing? *Current Problems in Cancer*, 30(6), 261–271. doi:10.1016/j.currproblcancer.2006.08.004
- Hardy, S., Deane, K., & Gray, R. (2012). The Northampton Physical Health and Wellbeing Project: The views of patients with severe mental illness about their physical health check. *Mental Health in Family Medicine*, 9, 233–240.
- Harter, S. (1996). *Historical roots of contemporary issues involving self-concept*. (B. A. Bracken, Ed.). New York: Wiley.
- Harvey, P. D. (2010). Cognitive Functioning and Disability in Schizophrenia. *Current Directions in Psychological Science*, 19(4), 249–254. doi:10.1177/0963721410378033
- Hashimoto, R., Numakawa, T., Ohnishi, T., Kumamaru, E., Yagasaki, Y., Ishimoto, T., ... Kunugi, H. (2006). Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology and ERK signaling. *Human Molecular Genetics*, 15(20), 3024–3033. doi:10.1093/hmg/ddl244
- Haskell, W. L., Lee, I. M., Pate, R. R., Powell, K. E., Blair, S. N., Franklin, B. a., ... Bauman, A. (2007). Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116(9), 1081–1093. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185649
- Hatta, A., Nishihira, & Higashiura. (2013). Effects of a single bout of walking on psychophysiological responses and executive function in elderly adults: a pilot study. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 945. doi:10.2147/CIA.S46405
- Heggelund, J., Kleppe, K. D., Morken, G., & Vedul-Kjelsas, E. (2014). High aerobic intensity training and psychological States in patients with depression or schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 5(October), 148. doi:10.3389/fpsy.2014.00148



- Heggelund, J., Nilsberg, G. E., Hoff, J., Morken, G., & Helgerud, J. (2011). Effects of high aerobic intensity training in patients with schizophrenia-A controlled trial. *Nordic Journal of Psychiatry*, *65*, 269–275. doi:10.3109/08039488.2011.560278
- Heizmann, C. W. (1999). Ca<sup>2+</sup>-binding S100 proteins in the central nervous system. *Neurochemical Research*, *24*(9), 1097–1100. doi:10.1023/A:1020700117665
- Hewitt, J. (2007). Critical evaluation of the use of research tools in evaluating quality of life for people with schizophrenia. *International Journal of Mental Health Nursing*, *16*(1), 2–14. doi:10.1111/j.1447-0349.2006.00438.x
- Hill, E. E., Zacki, E., Battaglini, C., Viru, M., Viru, a., & Hackney, a. C. (2008). Exercise and circulating cortisol levels: The intensity threshold effect. *Journal of Endocrinological Investigation*, *31*(7), 587–591. doi:4732 [pii]
- Hiltunen, L., Haukka, J., Ruuhela, R., Suominen, K., & Partonen, T. (2014). Local daily temperatures, thermal seasons, and suicide rates in Finland from 1974 to 2010. *Environmental Health and Preventive Medicine, ePub(ePub)*, ePub–ePub. doi:10.1007/s12199-014-0391-9
- Hohoff, C., Ponath, G., Freitag, C. M., Kästner, F., Krakowitzky, P., Domschke, K., ... Rothermundt, M. (2010). Risk variants in the S100B gene predict elevated S100B serum concentrations in healthy individuals. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *153*(1), 291–297. doi:10.1002/ajmg.b.30950
- Holley, J., Crone, D., Tyson, P., & Lovell, G. (2011). The effects of physical activity on psychological well-being for those with schizophrenia: A systematic review. *The British Journal of Clinical Psychology / the British Psychological Society*, *50*, 84–105. doi:10.1348/014466510X496220
- Howes, O. D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., & Kapur, S. (2012). The Nature of Dopamine Dysfunction in Schizophrenia and What This Means for Treatment. *Archives of General Psychiatry*, *69*(8), 776. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.169
- Huang, C.-J., Webb, H. E., Beasley, K. N., McAlpine, D. A., Tangsilat, S. E., & Acevedo, E. O. (2014). Cardiorespiratory fitness does not alter plasma pentraxin 3 and cortisol reactivity to acute psychological stress and exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquée, Nutrition et Métabolisme*, *39*(3), 375–80. doi:10.1139/apnm-2013-0297
- Ieda, M., Miyaoka, T., Kawano, K., Wake, R., Inagaki, T., Horiguchi, J., & Presentation, C. (2012). Case Report May Salivary Alpha-Amylase Level Be a Useful Tool for



- Assessment of the Severity of Schizophrenia and Evaluation of Therapy? A Case Report, 2012. doi:10.1155/2012/747104
- Ieda, M., Miyaoka, T., Wake, R., Liaury, K., Tsuchie, K., Fukushima, M., ... Horiguchi, J. (2014). Evaluation of autonomic nervous system by salivary alpha-amylase level and heart rate variability in patients with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(1), 83–87. doi:10.1007/s00406-013-0411-6
- Ikai, S., Suzuki, T., Uchida, H., Saruta, J., Tsukinoki, K., Fujii, Y., & Mimura, M. (2014). Effects of Weekly One-Hour Hatha Yoga Therapy on Resilience and Stress Levels in Patients with Schizophrenia-Spectrum Disorders: An Eight-Week Randomized Controlled Trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 20(11), 823–830. doi:10.1089/acm.2014.0205
- Ikeda, Y., Yahata, N., Ito, I., Nagano, M., Toyota, T., Yoshikawa, T., ... Suzuki, H. (2008). Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 101(1-3), 58–66. doi:10.1016/j.schres.2008.01.017
- Impagnatiello, F., Guidotti, A. R., Pesold, C., Dwivedi, Y., Caruncho, H., Pisu, M. G., ... Costa, E. (1998). A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(26), 15718–15723. doi:10.1073/pnas.95.26.15718
- Inagaki, T., Miyaoka, T., Okazaki, S., Yasuda, H., Kawamukai, T., Utani, E., ... Tsuji, S. (2010). Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry High salivary alpha-amylase levels in patients with schizophrenia: A pilot study. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34(4), 688–691. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.03.024
- Issa, G., Wilson, C., Terry, A. V., & Pillai, A. (2010). An inverse relationship between cortisol and BDNF levels in schizophrenia: Data from human postmortem and animal studies. *Neurobiology of Disease*, 39(3), 327–333. doi:10.1016/j.nbd.2010.04.017
- Jacks, D. E., Sowash, J., Anning, J., McGloughlin, T., & Andres, F. (2002). Effect of exercise at three exercise intensities on salivary cortisol. *Journal of Strength and Conditioning Research / National Strength & Conditioning Association*, 16(2), 286–289. doi:10.1519/1533-4287(2002)016<0286:EOEATE>2.0.CO;2
- James, M. P., Chambliss, H. O., Clapp, J. F., Dugan, S. A., Hatch, M. C., Lovelady, C. A., ... Williams, M. A. (2006). Impact of Physical Activity during Pregnancy and Postpartum on Chronic Disease Risk. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 38(5), 989–1006. doi:10.1249/01.mss.0000218147.51025.8a

- Janicak, P., Marder, S., Tandon, R., & Goldman, M. (2014). *Schizophrenia*. (P. G. Janicak, S. R. Marder, R. Tandon, & M. Goldman, Eds.). New York, NY: Springer New York.  
doi:10.1007/978-1-4939-0656-7
- Janković, B. D., Jakulić, S., & Horvat, J. (1980). Schizophrenia and other psychiatric diseases: evidence for neurotissue hypersensitivity. *Clinical and Experimental Immunology*, *40*(3), 515–522.
- Janković, B. D., Jakulić, S., & Horvat, J. (1982). Delayed skin hypersensitivity reactions to human brain S-100 protein in psychiatric patients. *Biological Psychiatry*, *17*(6), 687–697.
- Jansen, L. M. C., Gispen-de Wied, C. C., & Kahn, R. S. (2000). Selective impairments in the stress response in schizophrenic patients. *Psychopharmacology*, *149*(3), 319–325.  
doi:10.1007/s002130000381
- Januar, V., Ancelin, M.-L., Ritchie, K., Saffery, R., & Ryan, J. (2015). BDNF promoter methylation and genetic variation in late-life depression. *Translational Psychiatry*, *5*(8), e619. doi:10.1038/tp.2015.114
- Jardri, R., Pouchet, A., Pins, D., & Thomas, P. (2011). Cortical Activations During Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia: A Coordinate-Based Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, *168*(1), 73–81. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09101522
- Jeon, Y. K., & Ha, C. H. (2015). Expression of brain-derived neurotrophic factor, IGF-1 and cortisol elicited by regular aerobic exercise in adolescents. *Journal of Physical Therapy Science*, *27*(3), 737–41. doi:10.1589/jpts.27.737
- Jones, A., Benson, A., Griffith, S., Berk, M., & Dodd, S. (2009). "Mind and Body": A lifestyle programme for people on antipsychotic medication. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, *15*, 276–280. doi:10.1111/j.1365-2753.2008.00993.x
- Kaltsatou, a., Kouidi, E., Fountoulakis, K., Sipka, C., Theochari, V., Kandylis, D., & Deligiannis, A. (2014). Effects of exercise training with traditional dancing on functional capacity and quality of life in patients with schizophrenia: A randomized controlled study. *Clinical Rehabilitation*. doi:10.1177/0269215514564085
- Kaplan, H., Sadock, B., & Grebb, J. (1997). *Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica*. (A. Médicas, Ed.) (7th ed.). Porto Alegre.
- Karanikas, E., Antoniadis, D., & Garyfallos, G. D. (2014). The Role of Cortisol in First Episode of Psychosis: A Systematic Review. *Current Psychiatry Reports*, *16*(11), 503.  
doi:10.1007/s11920-014-0503-7

- Karanikas, E., & Garyfallos, G. (2015). Role of cortisol in patients at risk for psychosis mental state and psychopathological correlates: A systematic review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 69(5), 268–282. doi:10.1111/pcn.12259
- Ke, Z., Yip, S. P., Li, L., Zheng, X.-X., & Tong, K.-Y. (2011). The effects of voluntary, involuntary, and forced exercises on brain-derived neurotrophic factor and motor function recovery: a rat brain ischemia model. *PloS One*, 6(2), e16643. doi:10.1371/journal.pone.0016643
- Kermani, P., & Hempstead, B. (2007). Brain-derived neurotrophic factor: a newly described mediator of angiogenesis. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 17(4), 140–3. doi:10.1016/j.tcm.2007.03.002
- Keshavan, M. S. (2013). DSM-5 and incremental progress in psychiatric nosology. *Asian Journal of Psychiatry*, 6(2), 97–98. doi:10.1016/j.ajp.2013.02.002
- Kimhy, D., Vakhrusheva, J., Bartels, M. N., Armstrong, H. F., Ballon, J. S., Khan, S., ... Sloan, R. P. (2015). The Impact of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurocognition in Individuals With Schizophrenia: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial. *Schizophrenia Bulletin*, 1–10. doi:10.1093/schbul/sbv022
- Knable, M. B., Barci, B. M., Webster, M. J., Meador-Woodruff, J., & Torrey, E. F. (2004). Molecular abnormalities of the hippocampus in severe psychiatric illness: postmortem findings from the Stanley Neuropathology Consortium. *Molecular Psychiatry*, 9(6), 609–620, 544. doi:10.1038/sj.mp.4001527
- Koh, S. X. T., & Lee, J. K. W. (2014). S100B as a Marker for Brain Damage and Blood–Brain Barrier Disruption Following Exercise. *Sports Medicine*, 44(3), 369–385. doi:10.1007/s40279-013-0119-9
- Koibuchi, E., & Suzuki, Y. (2014). Exercise upregulates salivary amylase in humans (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 7(4), 773–777. doi:10.3892/etm.2014.1497
- Kraft, P., & Hunter, D. J. (2009). Genetic Risk Prediction — Are We There Yet? *New England Journal of Medicine*, 360(17), 1701–1703. doi:10.1056/NEJMp0810107
- Kraguljac, N. V., Reid, M., White, D., Jones, R., den Hollander, J., Lowman, D., & Lahti, A. C. (2012). Neurometabolites in schizophrenia and bipolar disorder — A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 203(2-3), 111–125. doi:10.1016/j.psychresns.2012.02.003
- Krogh, J., Speyer, H., Norgaard, H. C. B., Moltke, A., & Nordentoft, M. (2014). Can Exercise Increase Fitness and Reduce Weight in Patients with Schizophrenia and Depression? *Frontiers in Psychiatry*, 5(July), 1–7. doi:10.3389/fpsy.2014.00089

- Kudlacek, M., Kudlacek, M., Kudlacek Jr, V., & Vlastimil, K. (2010). Components / Factors of the Czech Version of the Physical Self Perception Profile ( Pssp-Cz ) Among High School Students. *Acta Univ.Palacki.Olomuc.Gymn*, 40(4), 25–31.
- Kuo, F., Lee, C., Hsieh, C., Kuo, P., Chen, Y., & Hung, Y. (2013). Lifestyle modification and behavior therapy effectively reduce body weight and increase serum level of brain-derived neurotrophic factor in obese non-diabetic patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 209(2), 150–154.  
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2012.11.020>
- Kurtz, M. M., Moberg, P. J., Mozley, L. H., Hickey, T., Arnold, S. E., Bilker, W. B., & Gur, R. E. (2001). Cognitive impairment and functional status in elderly institutionalized patients with schizophrenia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16(6), 631–638. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11424173>  
<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/gps.394/asset/394ftp.pdf?v=1&t=h55k49l3&s=6327706edf2dbc489b5189c67bf7622533330894>
- Lake, C. R. (2012). *Schizophrenia Is a Misdiagnosis*. Boston, MA: Springer US.  
doi:10.1007/978-1-4614-1870-2
- Lambert, M., Karow, A., Leucht, S., Schimmelmann, B. G., & Naber, D. (2010). Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 393–407.
- Landar, A., Caddell, G., Chessher, J., & Zimmer, D. B. (1996). Identification of an S100A1/S100B target protein: Phosphoglucomutase. *Cell Calcium*, 20(3), 279–285.  
doi:10.1016/S0143-4160(96)90033-0
- Larsen, J. T., Fagerquist, M., Holdrup, M., Christensen, B., Sigalin, C., & Nilsson, P. M. (2011). Metabolic syndrome and psychiatrists' choice of follow-up interventions in patients treated with atypical antipsychotics in Denmark and Sweden. *Nordic Journal of Psychiatry*, 65(18), 40–46. doi:10.3109/08039488.2010.486443
- Leclerc, E. (2013). Calcium-Binding Proteins and RAGE, 963, 201–213. doi:10.1007/978-1-62703-230-8
- Lee, A. H., Lange, C., Ricken, R., Hellweg, R., & Lang, U. E. (2011). Reduced Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Concentrations in Acute Schizophrenic Patients Increase During Antipsychotic Treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(3), 334–336. doi:10.1097/JCP.0b013e31821895c1
- Lee, R., Kermani, P., Teng, K. K., & Hempstead, B. L. (2001). Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science (New York, N.Y.)*, 294(5548), 1945–8.

doi:10.1126/science.1065057

- Leitão-Azevedo, C. L., Guimarães, L. R., Lobato, M. I., Belmonte-de-Abreu, P., & De, G. (2007). Weight gain and metabolic disorders in schizophrenia. *Rev. Psiq. Clín.* 34, *supl* 2, 184–188.
- Lente, E. Van, Barry, M. M., Molcho, M., & Mcgee, H. (2012). Measuring population mental health and social well-being, 421–430. doi:10.1007/s00038-011-0317-x
- Lessmann, V., Gottmann, K., & Malcangio, M. (2003). Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Progress in Neurobiology*, 69(5), 341–74. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12787574>
- Li, C., Zheng, Y., Qin, W., Tao, R., Pan, Y., Xu, Y., ... He, L. (2006). A family-based association study of kinesin heavy chain member 2 gene (KIF2) and schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 407(2), 151–155. doi:10.1016/j.neulet.2006.08.025
- Li, Y. K., Hui, C. L. M., Lee, E. H. M., Chang, W. C., Chan, S. K. W., Leung, C. M., & Chen, E. Y. H. (2014). Coupling physical exercise with dietary glucose supplement for treating cognitive impairment in schizophrenia: A theoretical model and future directions. *Early Intervention in Psychiatry*, 8(June 2010), 209–220. doi:10.1111/eip.12109
- Likert, R. (1932). A technique for the measurement of attitudes. *Archives of Psychology*, 140:5–55.
- Ling, S., Tang, Y., Jiang, F., Wiste, A., Guo, S., Weng, Y., & Yang, T. (2007). Plasma S-100B protein in Chinese patients with schizophrenia: Comparison with healthy controls and effect of antipsychotics treatment☆. *Journal of Psychiatric Research*, 41(1-2), 36–42. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.11.006
- Liu, J., Shi, Y., Tang, J., Guo, T., Li, X., Yang, Y., ... He, L. (2005). SNPs and haplotypes in the S100B gene reveal association with schizophrenia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 328(1), 335–341. doi:10.1016/j.bbrc.2004.12.175
- Liu, Y., Buck, D. C., & Neve, K. A. (2008). Novel interaction of the dopamine D2 receptor and the Ca<sup>2+</sup> binding protein S100B: role in D2 receptor function. *Molecular Pharmacology*, 74(2), 371–378. doi:10.1124/mol.108.044925
- Lohman, T., Roche, A., & Martorell, R. (1988). Anthropometric standardization reference manual. *Human Kinetics: Champaign*.
- Lopategui, C. (2008). Determinación del índice de masa corporal (índice de quetelet), 10.
- Lord, C., Hall, G., Soares, C. N., & Steiner, M. (2011). Physiological stress response in postpartum women with obsessive-compulsive disorder: A pilot study.

- Psychoneuroendocrinology*, 36(1), 133–138. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.04.014
- Lua, P. L., & Bakar, Z. A. (2011). Health-Related Quality of Life Profiles Among Family Caregivers of Patients With Schizophrenia. *Family & Community Health*, 34(4), 331–339. doi:10.1097/FCH.0b013e31822b54ad
- Lucas, C., Freitas, C., Oliveira, C., Machado, M., & Monteiro, M. (2012). Exercício físico e satisfação com a vida: um estudo com adolescentes. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 13(1), 78–86.
- Luck, S. J., Mathalon, D. H., O'Donnell, B. F., Hmlinen, M. S., Spencer, K. M., Javitt, D. C., & Uhlhaas, P. J. (2011). A roadmap for the development and validation of event-related potential biomarkers in schizophrenia research. *Biological Psychiatry*, 70(1), 28–34. doi:10.1016/j.biopsych.2010.09.021
- Malchow, B., Reich-Erkelenz, D., Oertel-Knöchel, V., Keller, K., Hasan, A., Schmitt, A., ... Falkai, P. (2013). The effects of physical exercise in schizophrenia and affective disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 263, 451–467. doi:10.1007/s00406-013-0423-2
- Mandel, A. L., Ozdener, H., Utermohlen, V., & Manuscript, A. (2011). NIH Public Access. *J Immunoassay Immunochem*, 32(1), 18–30. doi:10.1080/15321819.2011.538625.Brain-derived
- Marchi, N., Cavaglia, M., Fazio, V., Bhudia, S., Hallene, K., & Janigro, D. (2004). Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clinica Chimica Acta*. doi:10.1016/j.cccn.2003.12.008
- Markowitz, J., Mackerell, A. D., Carrier, F., Charpentier, T. H., & Weber, D. J. (2005). Design of Inhibitors for S100B. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 5(12), 1093–1108. doi:10.2174/156802605774370865
- Markowitz, J., MacKerell, A. D., & Weber, D. J. (2007). A search for inhibitors of S100B, a member of the S100 family of calcium-binding proteins. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 7(6), 609–616. doi:10.2174/138955707780859422
- Marosi, K., & Mattson, M. P. (2014). BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. doi:10.1016/j.tem.2013.10.006
- Martins, M. (2004). Factores de risco psicossociais para a saúde mental. *Millenium*, 255–268. Retrieved from <http://hdl.handle.net/10400.19/575>
- Martín-Sierra, A., Vancampfort, D., Probst, M., Bobes, J., Maurissen, K., Sweers, K., ... De

- Hert, M. (2011). Walking capacity is associated with health related quality of life and physical activity level in patients with schizophrenia: a preliminary report. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 39(4), 211–6. Retrieved from <Go to ISI>://000295653000002
- Marzolini, S., Jensen, B., & Melville, P. (2009). Feasibility and effects of a group-based resistance and aerobic exercise program for individuals with severe schizophrenia: A multidisciplinary approach. *Mental Health and Physical Activity*, 2(1), 29–36. doi:10.1016/j.mhpa.2008.11.001
- Mauriño, J., Cordero, L., & Ballesteros, J. (2012). The subjective well-being under neuroleptic scale – short version ( SWN-K ) and the SF-36 health survey as quality of life measures in patients with schizophrenia, 83–85.
- McArdle, W. (2011). *Essentials of exercise Physiology*.
- McDevitt, J., Wilbur, J., Kogan, J., & Briller, J. (2005). A walking program for outpatients in psychiatric rehabilitation: Pilot study. *Biological Research for Nursing*, 7, 87–97.
- McEwen, B. S. (2015). Biomarkers for assessing population and individual health and disease related to stress and adaptation. *Metabolism*, 64(3), S2–S10. doi:10.1016/j.metabol.2014.10.029
- McGrath, J. J., & Susser, E. S. (2009). New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Medical Journal of Australia*, 190(4 SUPPL.), 12–14. doi:mcg107045\_fm [pii]
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiologic Reviews*, 30(1), 67–76. doi:10.1093/epirev/mxn001
- McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., & Chant, D. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine*, 2, 13. doi:10.1186/1741-7015-2-13
- McNarry, M., & Jones, A. (2014). The influence of training status on the aerobic and anaerobic responses to exercise in children: A review. *European Journal of Sport Science*, 14(sup1), S57–S68. doi:10.1080/17461391.2011.643316
- McPhee, J. S., French, D. P., Jackson, D., Nazroo, J., Pendleton, N., & Degens, H. (2016). Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty. *Biogerontology*, (2012). doi:10.1007/s10522-016-9641-0
- Mears, R. P., & Spencer, K. M. (2012). Electrophysiological Assessment of Auditory Stimulus-Specific Plasticity in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 71(6), 503–511.



doi:10.1016/j.biopsycho.2011.12.016

- Medalia, A., & Choi, J. (2009). Cognitive Remediation in Schizophrenia. *Neuropsychology Review*, 19(3), 353–364. doi:10.1007/s11065-009-9097-y
- Melanson, E. L., & Freedson, P. S. (2001). The effect of endurance training on resting heart rate variability in sedentary adult males. *European Journal of Applied Physiology*, 85(5), 442–449. doi:10.1007/s004210100479
- Meltzer, H., & Massey, B. (2011). The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Current Opinion in Pharmacology*, 11(1), 59–67. doi:10.1016/j.coph.2011.02.007
- Methapatara, W., & Srisurapanont, M. (2011). Pedometer walking plus motivational interviewing program for Thai schizophrenic patients with obesity or overweight: A 12-week, randomized, controlled trial. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 65, 374–380. doi:10.1111/j.1440-1819.2011.02225.x
- Meyer, J.; N. H. (2009). *Medical Illness and Schizophrenia (Second Edition)*. Retrieved from <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005053-200912000-00016>
- Michetti, F., Corvino, V., Geloso, M. C., Lattanzi, W., Bernardini, C., Serpero, L., & Gazzolo, D. (2012). The S100B protein in biological fluids: More than a lifelong biomarker of brain distress. *Journal of Neurochemistry*, 120(5), 644–659. doi:10.1111/j.1471-4159.2011.07612.x
- Mihanović, M., Restek Petrović, B., Bogović, A., Ivezić, E., Bodor, D., & Požgain, I. (2015). Quality of life of patients with schizophrenia treated in foster home care and in outpatient treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 585. doi:10.2147/NDT.S73582
- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., & Kirkpatrick, B. (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry*, 70(7), 663–671. doi:10.1016/j.biopsycho.2011.04.013
- Mitchell, A. J., Vancampfort, D., Sweers, K., van Winkel, R., Yu, W., & De Hert, M. (2013). Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Schizophrenia and Related Disorders--A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 39(2), 306–318. doi:10.1093/schbul/sbr148
- Mitchelmore, C., & Gede, L. (2014). Brain derived neurotrophic factor: Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Brain Research*, 1586, 162–172. doi:10.1016/j.brainres.2014.06.037



- Mittal, V. a., Ellman, L. M., & Cannon, T. D. (2008). Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: The role of obstetric complications. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(6), 1083–1094. doi:10.1093/schbul/sbn080
- Mittal, V. A., & Walker, E. F. (2011). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Psychiatry Research*. doi:10.1016/j.psychres.2011.06.006
- Moghaddam, B., & Javitt, D. (2012). From Revolution to Evolution: The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and its Implication for Treatment. *Neuropsychopharmacology*, *37*(1), 4–15. doi:10.1038/npp.2011.181
- Mondelli, V., Pariante, C. M., Navari, S., Aas, M., D'Albenzio, A., Di Forti, M., ... Dazzan, P. (2010). Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, *119*(1-3), 75–78. doi:10.1016/j.schres.2009.12.021
- Monteleone, A. M., Monteleone, P., Di Filippo, C., Pellegrino, F., Grillo, F., & Maj, M. (2015). Investigation of the Endogenous Stress Response System in Patients with Chronic Schizophrenia. *Neuropsychobiology*, *72*(1), 1–7. doi:10.1159/000437437
- Monteleone, P., Scognamiglio, P., Canestrelli, B., Serino, I., Monteleone, A. M., & Maj, M. (2011). Asymmetry of salivary cortisol and  $\alpha$ -amylase responses to psychosocial stress in anorexia nervosa but not in bulimia nervosa. *Psychological Medicine*, *41*(9), 1963–1969. doi:10.1017/S0033291711000092
- Monteleone, P., Scognamiglio, P., Monteleone, A., Mastromo, D., Steardo, L., Serino, I., & Maj, M. (2011). Abnormal diurnal patterns of salivary  $\alpha$ -amylase and cortisol secretion in acute patients with anorexia nervosa. *World Journal of Biological Psychiatry*. doi:10.3109/15622975.2011.590226
- Moraes, M. O., & Arendt, R. J. J. (2013). Contribuições das investigações de Annemarie Mol para a psicologia social. *Psicologia Em Estudo*, *18*(2), 313–321. doi:10.1590/S1413-73722013000200012
- Morgan, V. a., Mitchell, P. B., & Jablensky, A. V. (2005). The epidemiology of bipolar disorder: Sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Bipolar Disorders*, *7*(4), 326–337. doi:10.1111/j.1399-5618.2005.00229.x
- Morrens M, Hulstijn W, S. B. (2007). Psychomotor slowing in schizophrenia. *Schizophr Bull*, *33*, 1038–53.
- Mueser, K., & Dilip, J. (2008). *Clinical Handbook of Schizophrenia*. The Guilford Press.
- Mura, G. (2012). Schizophrenia: from Epidemiology to Rehabilitation. *Clinical Practice &*

- Epidemiology in Mental Health*, 8, 52–66. doi:10.2174/1745017901208010052
- Naber, D., & Lambert, M. (2012). *Current Schizophrenia*. (M. Lambert, Ed.) *Current Schizophrenia*. Heidelberg: Springer Healthcare UK. doi:10.1007/978-1-908517-68-5
- Nater, U. M., & Rohleder, N. (2009). Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: Current state of research, 486–496. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.01.014
- Neto, F. (1993). The satisfaction with life scale: Psychometrics properties in an adolescent sample. *Journal of Youth and Adolescence*, 22(2), 125–134. doi:10.1007/BF01536648
- Netto, C. B. O., Conte, S., Leite, M. C., Pires, C., Martins, T. L., Vidal, P., ... Gonçalves, C. A. (2006). Serum S100B Protein Is Increased in Fasting Rats. *Archives of Medical Research*, 37(5), 683–686. doi:10.1016/j.arcmed.2005.11.005
- Niculescu, A. B. (2014). Schizophrenia: from genetics to biology to predictive medicine. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75 Suppl 2, 4–7. doi:10.4088/JCP.13065su1.01
- Nilsson, B. M., Olsson, R. M., Öman, a., Wiesel, F. -a., Ekselius, L., & Forslund, a. H. (2012). Physical capacity, respiratory quotient and energy expenditure during exercise in male patients with schizophrenia compared with healthy controls. *European Psychiatry*, 27, 206–212. doi:10.1016/j.eurpsy.2010.06.007
- Nnadi, C. U., & Malhotra, A. K. (2007). Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: The promise of pharmacogenetics. *Current Psychiatry Reports*, 9(4), 313–318. doi:10.1007/s11920-007-0038-2
- Notaras, M., Hill, R., & Buuse, M. Van Den. (2015). Neuroscience and Biobehavioral Reviews A role for the BDNF gene Val66Met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 51, 15–30. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.12.016
- Nugent, K. L., Chiappelli, J., Rowland, L. M., & Hong, L. E. (2015). Cumulative stress pathophysiology in schizophrenia as indexed by allostatic load. *Psychoneuroendocrinology*, 60, 120–129. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.06.009
- O'Donnell, P. (2012). Cortical interneurons, immune factors and oxidative stress as early targets for schizophrenia. *European Journal of Neuroscience*, 35(12), 1866–1870. doi:10.1111/j.1460-9568.2012.08130.x
- Oertel-Knöchel, V., Bittner, R. a., Knöchel, C., Prvulovic, D., & Hampel, H. (2011). Discovery and development of integrative biological markers for schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 95(4), 686–702. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.05.006

- Oliveira, V. N. de, Bessa, A., Lamounier, R. P. M. S., Santana, M. G. de, Mello, M. T. de, & Espindola, F. S. (2010). Changes in the Salivary Biomarkers Induced by an Effort Test. *International Journal of Sports Medicine*, 31(06), 377–381. doi:10.1055/s-0030-1248332
- Oliveira, E. (2011). Análise comparativa dos Estilos de Vida , Capacidade Funcional e Qualidade de Vida de pessoas diagnosticadas com esquizofrenia em função do contexto de inserção . Retrieved from <http://hdl.handle.net/10400.22/1936>
- Oliveira, S. (2001). O impacto do exercício físico na Auto-estima, Investimento corporal e sentimentos de Auto-eficácia em estudantes universitárias: estudo exploratório. *Faculdade de Psicologia E de Ciências Da Educação Da Universidade Do Porto*.
- Opitz, C. F., Ewert, R., Koch, B., & Grandjean, P. W. (2009). Appropriate Physical Activity Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults: Corrigendum.
- Oranje, B., & Glenthøj, B. Y. (2014). Clonidine Normalizes Levels of P50 Gating in Patients With Schizophrenia on Stable Medication. *Schizophrenia Bulletin*, 40(5), 1022–1029. doi:10.1093/schbul/sbt144
- Ornelas, J. H., Monteiro, F. J., Moniz, M. J. V., & Duarte, T. (2005). *Participação e Empowerment das Pessoas com Doença Mental e seus Familiares*.
- Otto, M., Holthusen, S., Bahn, E., Söhnchen, N., Wiltfang, J., Geese, R., ... Reimers, C. D. (2000). Boxing and running lead to a rise in serum levels of S-100B protein. *International Journal of Sports Medicine*, 21(8), 551–5. doi:10.1055/s-2000-8480
- Ozbulut, O., Genc, A., Bagcioglu, E., Coskun, K. S., Acar, T., Alkoc, O. A., ... Ucok, K. (2013). Evaluation of physical fitness parameters in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 210(3), 806–811. doi:10.1016/j.psychres.2013.09.015
- Pandya, C. D., Kutiyawalla, A., & Pillai, A. (2013). BDNF–TrkB signaling and neuroprotection in schizophrenia. *Asian Journal of Psychiatry*, 6(1), 22–28. doi:10.1016/j.ajp.2012.08.010
- Panzini, R. G., Rocha, N. S. Da, Bandeira, D. R., & Fleck, M. P. D. A. (2007). Qualidade de vida e espiritualidade. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 34(Supl 1), 105–115. doi:10.1590/S0101-60832007000700014
- Papaioannou, D., Brazier, J., & Parry, G. (2011). How Valid and Responsive Are Generic Health Status Measures, such as EQ-5D and SF-36, in Schizophrenia? A Systematic Review. *Value in Health*, 14(6), 907–920. doi:10.1016/j.jval.2011.04.006
- Parikh, N. I., & Vasan, R. S. (2007). Assessing the clinical utility of biomarkers in medicine. *Biomarkers in Medicine*, 1(3), 419–436. doi:10.2217/17520363.1.3.419

- Park, H., & Poo, M. (2013). Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(1), 7–23. doi:10.1038/nrn3379
- Patel, S. (2014). Role of proteomics in biomarker discovery: Prognosis and diagnosis of neuropsychiatric disorders. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, *94*, 39–75. doi:10.1016/B978-0-12-800168-4.00003-2
- Pearsall, R., Smith, D. J., Pelosi, a, & Geddes, J. (2014). Exercise therapy in adults with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, *14*(1), 117. doi:10.1186/1471-244X-14-117
- Pechorro, P., Marôco, J., Poiães, C., & Vieira, R. X. (2000). Validação da Escala de Auto-estima de Rosenberg com Adolescentes Portugueses em Contexto Forense e Escolar, 174–179.
- Pelletier, J. R., Nguyen, M., Bradley, K., Johnsen, M., & McKay, C. (2005). A study of a structured exercise program with members of an ICCD certified clubhouse: Program design, benefits, and implications for feasibility. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, *29*, 89–96.
- Pescatello, L. S., Arena, R., Riebe, D., & Thompson, P. D. (2014). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*.
- Pietersma, S., de Vries, M., & van den Akker-van Marle, M. E. (2014). Domains of quality of life: results of a three-stage Delphi consensus procedure among patients, family of patients, clinicians, scientists and the general public. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, *23*(5), 1543–56. doi:10.1007/s11136-013-0578-3
- Pietrzak, R. H., Snyder, P. J., Jackson, C. E., Olver, J., Norman, T., Piskulic, D., & Maruff, P. (2009). Stability of cognitive impairment in chronic schizophrenia over brief and intermediate re-test intervals. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *24*(2), 113–121. doi:10.1002/hup.998
- Pillai, A., & Buckley, P. F. (2012). Reliable Biomarkers and Predictors of Schizophrenia and its Treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, *35*(3), 645–659. doi:10.1016/j.psc.2012.06.006
- Piriu, G., Torac, E., Gaman, L. E., Iosif, L., Tivig, I. C., Delia, C., ... Atanasiu, V. (2015). Clozapine and risperidone influence on cortisol and estradiol levels in male patients with schizophrenia. *Journal of Medicine and Life*, *8*(4), 548–551.
- Pluchino, N., Russo, M., Santoro, a. N., Litta, P., Cela, V., & Genazzani, a. R. (2013). Steroid hormones and BDNF. *Neuroscience*, *239*, 271–279.

doi:10.1016/j.neuroscience.2013.01.025

- Powell, J., DiLeo, T., Roberge, R., Coca, A., & Kim, J.-H. (2015). Salivary and serum cortisol levels during recovery from intense exercise and prolonged, moderate exercise. *Biology of Sport*, 32(2), 91–5. doi:10.5604/20831862.1134314
- Power, P. J. R., Bell, R. J., Mills, R., Herrman-Doig, T., Davern, M., Henry, L., ... McGorry, P. D. (2003). Suicide prevention in first episode psychosis: the development of a randomised controlled trial of cognitive therapy for acutely suicidal patients with early psychosis. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 37(4), 414–420. doi:10.1046/j.1440-1614.2003.01209.x
- Randall, A. D., Kurihara, M., Brandon, N. J., & Brown, J. T. (2014). Disrupted in schizophrenia 1 and synaptic function in the mammalian central nervous system. *The European Journal of Neuroscience*, 39(7), 1068–73. doi:10.1111/ejn.12500
- Reis, H. J., Nicolato, R., Barbosa, I. G., Teixeira do Prado, P. H., Romano-Silva, M. A., & Teixeira, A. L. (2008). Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 439(2), 157–9. doi:10.1016/j.neulet.2008.05.022
- Rizos, E. N., Papadopoulou, A., Laskos, E., Michalopoulou, P. G., Kastania, A., Vasilopoulos, D., ... Lykouras, L. (2010). Reduced serum BDNF levels in patients with chronic schizophrenic disorder in relapse, who were treated with typical or atypical antipsychotics. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 11(2 Pt 2), 251–5. doi:10.3109/15622970802182733
- Robert, D., Marcel, H., Kerling, A., Tegtbur, U., Ziegenbein, M., Grams, L., ... Sieberer, M. (2013). Exercise capacity and quality of life in patients with schizophrenia. *The Psychiatric Quarterly*, 84, 417–27. doi:10.1007/s11126-013-9256-4
- Roberts, G. (2004). The rediscovery of recovery: open to all. *Advances in Psychiatric Treatment*, 10(1), 37–48. doi:10.1192/apt.10.1.37
- Rohleder, N., & Nater, U. M. (2009a). Determinants of salivary  $\alpha$ -amylase in humans and methodological considerations. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.12.004
- Rohleder, N., & Nater, U. M. (2009b). Determinants of salivary  $\alpha$ -amylase in humans and methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology*, 34(4), 469–485. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.12.004
- Rohleder, N., Nater, U. R. S. M., Wolf, J. M., Ehlert, U., & Kirschbaum, C. (2004). Psychosocial Stress-Induced Activation of Salivary Alpha-Amylase An Indicator of Sympathetic

Activity?, 263, 258–263. doi:10.1196/annals.1314.033

- Rojo, L. E., Gaspar, P. a., Silva, H., Risco, L., Arena, P., Cubillos, K., & Jara, B. (2015). Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology. *Pharmacological Research*. doi:10.1016/j.phrs.2015.07.022
- Rosengren, L., Jonasson, S. B., Brogårdh, C., & Lexell, J. (2015). Psychometric properties of the Satisfaction With Life Scale in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 132(3), 164–70. doi:10.1111/ane.12380
- Rothermundt, M., Ahn, J. N., & Jörgens, S. (2009). S100B in schizophrenia: An update. *General Physiology and Biophysics*, 28, 76–81. doi:10.1097/00001504-200303000-00003
- Rothermundt, M., Missler, U., Arolt, V., Peters, M., Leadbeater, J., Wiesmann, M., ... Kirchner, H. (2001). Increased S100B blood levels in unmedicated and treated schizophrenic patients are correlated with negative symptomatology. *Molecular Psychiatry*, 6(4), 445–449. doi:10.1038/sj.mp.4000889
- Rothermundt, M., Ponath, G., Glaser, T., Hetzel, G., & Arolt, V. (2004). S100B serum levels and long-term improvement of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(5), 1004–1011. doi:10.1038/sj.npp.1300403
- Ruiu, S., Casu, M. A., Casu, G., Piras, S., & Marchese, G. (2012). Effects of controlled-release formulations of atypical antipsychotics on functioning and quality of life of schizophrenic individuals. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 13(11), 1631–1643. doi:10.1517/14656566.2012.690397
- Russo-Neustadt, A., Ha, T., Ramirez, R., & Kesslak, J. P. (2001). Physical activity-antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. *Behavioural Brain Research*, 120(1), 87–95.
- Saha, R. N., Liu, X., & Pahan, K. (2006). Up-regulation of BDNF in astrocytes by TNF-alpha: a case for the neuroprotective role of cytokine. *Journal of Neuroimmune Pharmacology: The Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 1(3), 212–22. doi:10.1007/s11481-006-9020-8
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2(5), e141. doi:10.1371/journal.pmed.0020141
- Sancesario, G. M., & Bernardini, S. (2015). How many biomarkers to discriminate neurodegenerative dementia? *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 1–13.

- doi:10.3109/10408363.2015.1051658
- Sawicka, M., & Charzyńska, K. (2015). The role of a psychiatrist in treatment and recovery process of persons suffering from schizophrenia. *Psychiatria Polska*, *49*(2), 377–389. doi:10.12740/PP/31505
- Scheewe, T. W., Backx, F. J. G., Takken, T., Jörg, F., van Strater, a. C. P., Kroes, a. G., ... Cahn, W. (2013). Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: A randomised controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *127*, 464–473. doi:10.1111/acps.12029
- Scheewe, T. W., van Haren, N. E. M., Sarkisyan, G., Schnack, H. G., Brouwer, R. M., de Glint, M., ... Cahn, W. (2013). Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: A randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls. *European Neuropsychopharmacology*, *23*(7), 675–685. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.08.008
- Schennach-wolff, R., Ger, M. J. Ä., Obermeier, M., Schmauss, M. A. X., Laux, G., Pfeiffer, H., ... Riedel, M. (2010). Quality of life and subjective well-being in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: Valid predictors of symptomatic response and remission?, (July 2009), 729–738. doi:10.3109/15622971003690289
- Schmolesky, M. T., Webb, D. L., & Hansen, R. a. (2013). The effects of aerobic exercise intensity and duration on levels of brain-derived neurotrophic factor in healthy men. *Journal of Sports Science & Medicine*, *12*(May), 502–11. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3772595&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Schroeder, A., Buret, L., Hill, R. A., & van den Buuse, M. (2015). Gene-environment interaction of reelin and stress in cognitive behaviours in mice: Implications for schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, *287*, 304–14. doi:10.1016/j.bbr.2015.03.063
- Schroeter, M. L., Abdul-khaliq, H., Krebs, M., Diefenbacher, A., & Blasig, I. E. (2009). Neuron-specific enolase is unaltered whereas S100B is elevated in serum of patients with schizophrenia — Original research and meta-analysis. *Psychiatry Research*, *167*(1-2), 66–72. doi:10.1016/j.psychres.2008.01.002
- Schulpis, K. H., Moukas, M., Parthimos, T., Tsakiris, T., Parthimos, N., & Tsakiris, S. (2007). The effect of alpha-Tocopherol supplementation on training-induced elevation of S100B protein in sera of basketball players. *Clinical Biochemistry*, *40*(12), 900–6. doi:10.1016/j.clinbiochem.2007.04.010
- Seidl, E., & Zannon, C. (2004). Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e



metodológicos. *Cadernos de Saúde Pública*, 20(2), 580–588.

Severo, M., Santos, A. C., Lopes, C., & Barros, H. (2006). Fiabilidade e validade dos conceitos teóricos das dimensões de saúde física e mental da versão Portuguesa do MOS SF-36. *Acta Medica Portuguesa*, 19(4), 281–288.

Shepherd, A. M., Laurens, K. R., Matheson, S. L., Carr, V. J., & Green, M. J. (2012). Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(4), 1342–1356. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.12.015

Shimizu, E., Hashimoto, K., Watanabe, H., Komatsu, N., Okamura, N., Koike, K., ... Iyo, M. (2003). Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia are indistinguishable from controls. *Neuroscience Letters*, 351, 111–114. doi:10.1016/j.neulet.2003.08.004

Simões do Couto, F., Queiroz, C., Barbosa, T., Ferreira, L., Firmino, H., Viseu, M., ... Figueira, M. L. (2011). Clinical and therapeutic characterization of a Portuguese sample of patients with schizophrenia. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 39(3), 147–154.

Siu, C. O., Harvey, P. D., Agid, O., Wayne, M., Brambilla, C., Choi, W.-K., & Remington, G. (2015). Insight and subjective measures of quality of life in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*. doi:10.1016/j.scog.2015.05.002

Smesny, S., Rosburg, T., Nenadic, I., Fenk, K. P., Kunstmann, S., Rzanny, R., ... Sauer, H. (2007). Metabolic mapping using 2D 31P-MR spectroscopy reveals frontal and thalamic metabolic abnormalities in schizophrenia. *NeuroImage*, 35(2), 729–737. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.12.023

Smith, D. J., Langan, J., McLean, G., Guthrie, B., & Mercer, S. W. (2013). Schizophrenia is associated with excess multiple physical-health comorbidities but low levels of recorded cardiovascular disease in primary care: cross-sectional study. *BMJ Open*, 3(4), 1–9. doi:10.1136/bmjopen-2013-002808

Smith, S. P., & Shaw, G. S. (1998). A change-in-hand mechanism for S100 signalling. *Biochemistry and Cell Biology = Biochimie et Biologie Cellulaire*, 76(2-3), 324–333. doi:10.1139/o98-062

Soundy, A., Freeman, P., Stubbs, B., Probst, M., Coffee, P., & Vancampfort, D. (2014). The transcending benefits of physical activity for individuals with schizophrenia: A systematic review and meta-ethnography. *Psychiatry Research*, 220(1-2), 11–19. doi:10.1016/j.psychres.2014.07.083

Soundy, A., Roskell, C., Stubbs, B., Probst, M., & Vancampfort, D. (2015). Investigating the



- benefits of sport participation for individuals with schizophrenia: a systematic review, *27*(1), 2–13.
- Soundy, A., Wampers, M., Probst, M., De Hert, M., Stubbs, B., Vancampfort, D., ... Ströhle, A. (2013). Physical activity and sedentary behaviour in outpatients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Therapy and Rehabilitation, 20*(12), 588–595. doi:10.12968/ijtr.2013.20.12.588
- Stålnacke, B.-M., Tegner, Y., & Sojka, P. (2003). Playing ice hockey and basketball increases serum levels of S-100B in elite players: a pilot study. *Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine, 13*(5), 292–302. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501312>
- Steen, N. E., Methlie, P., Lorentzen, S., Dieset, I., Aas, M., Nerhus, M., ... Andreassen, O. a. (2014). Altered systemic cortisol metabolism in bipolar disorder and schizophrenia spectrum disorders. *Journal of Psychiatric Research, 52*, 57–62. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.01.017
- Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M., & Lieberman, J. A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science, 188*, 510–8. doi:10.1192/bjp.188.6.510
- Steiner, J., Bernstein, H. G., Bielau, H., Farkas, N., Winter, J., Dobrowolny, H., ... Bogerts, B. (2008). S100B-immunopositive glia is elevated in paranoid as compared to residual schizophrenia: A morphometric study. *Journal of Psychiatric Research, 42*(10), 868–876. doi:10.1016/j.jpsychires.2007.10.001
- Steiner, J., Bernstein, H. G., Bogerts, B., Gos, T., Richter-Landsberg, C., Wunderlich, M. T., & Keilhoff, G. (2008). S100B is expressed in, and released from, OLN-93 oligodendrocytes: Influence of serum and glucose deprivation. *Neuroscience, 154*(2), 496–503. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.03.060
- Steiner, J., Bielau, H., Bernstein, H.-G., Bogerts, B., & Wunderlich, M. T. (2006). Increased cerebrospinal fluid and serum levels of S100B in first-onset schizophrenia are not related to a degenerative release of glial fibrillar acidic protein, myelin basic protein and neurone-specific enolase from glia or neurones. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 77*(11), 1284–1287. doi:10.1136/jnnp.2006.093427
- Steiner, J., Bogerts, B., Schroeter, M., & Bernstein, H. (2011). S100B protein in neurodegenerative disorders. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: CCLM / FESCC, 49*(3), 409–424. doi:10.1515/CCLM.2011.083

- Steiner, J., Marquardt, N., Pauls, I., Schiltz, K., Rahmoune, H., Bahn, S., ... Jacobs, R. (2011). Human CD8 + T cells and NK cells express and secrete S100B upon stimulation. *Brain, Behavior, and Immunity*, *25*(6), 1233–1241. doi:10.1016/j.bbi.2011.03.015
- Steiner, J., Schroeter, M. L., Schiltz, K., Bernstein, H. G., Müller, U. J., Richter-Landsberg, C., ... Keilhoff, G. (2010). Haloperidol and clozapine decrease S100B release from glial cells. *Neuroscience*, *167*(4), 1025–1031. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.03.010
- Strassnig, M., Brar, J. S., & Ganguli, R. (2011). Low cardiorespiratory fitness and physical functional capacity in obese patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *126*(1-3), 103–109. doi:10.1016/j.schres.2010.10.025
- Strassnig, M., Signorile, J., Gonzalez, C., & Harvey, P. D. (2014). Physical performance and disability in schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, *1*(2), 112–121. doi:10.1016/j.scog.2014.06.002
- Strassnig, M. T., Newcomer, J. W., & Harvey, P. D. (2012). Exercise improves physical capacity in obese patients with schizophrenia: Pilot study. *Schizophrenia Research*, *141*(2-3), 284–285. doi:10.1016/j.schres.2012.08.011
- Stratton, M. R., Campbell, P. J., & Futreal, P. A. (2010). Europe PMC Funders Group, *458*(6), 719–724. doi:10.1038/nature07943.The
- Straub, R. E., Jiang, Y., MacLean, C. J., Ma, Y., Webb, B. T., Myakishev, M. V., ... Kendler, K. S. (2002). Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, *71*(2), 337–348. doi:10.1086/341750
- Straume-Næsheim, T. M., Andersen, T. E., Jochum, M., Dvorak, J., & Bahr, R. (2008). Minor Head Trauma in Soccer and Serum Levels of S100B. *Neurosurgery*, *62*(6), 1297–1306. doi:10.1227/01.neu.0000333301.34189.3d
- Stuart, M. J., & Baune, B. T. (2014). Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: A systematic review of biomarker studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.02.001
- Stubbs, B., Mitchell, A. J., De Hert, M., Correll, C. U., Soundy, A., Stroobants, M., & Vancampfort, D. (2014). The prevalence and moderators of clinical pain in people with schizophrenia: A systematic review and large scale meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *160*(1-3), 1–8. doi:10.1016/j.schres.2014.10.017
- Subramaniam, M., Lam, M., Guo, M. E., He, V. Y. F., Lee, J., Verma, S., & Chong, S. A. (2014). Body mass index, obesity, and psychopathology in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *34*(1), 40–6.

doi:10.1097/JCP.0000000000000058

- Suhail, K., & Cochrane, R. (1998). Seasonal variations in hospital admissions for affective disorders by gender and ethnicity. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, *33*(5), 211–217. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9604670](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9604670)
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a Complex Trait. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 1187–1192. doi:10.1001/archpsyc.60.12.1187
- Sun, J., Maller, J. J., Guo, L., & Fitzgerald, P. B. (2009). Superior temporal gyrus volume change in schizophrenia: A review on Region of Interest volumetric studies. *Brain Research Reviews*, *61*(1), 14–32. doi:10.1016/j.brainresrev.2009.03.004
- Suzuki, F., & Kato, K. (1985). Inhibition of adipose S-100 protein release by insulin. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, *845*(2), 311–316. doi:10.1016/0167-4889(85)90193-4
- Suzuki, F., & Kato, K. (1986). Induction of adipose S-100 protein release by free fatty acids in adipocytes. *Biochimica et Biophysica Acta*, *889*(1), 84–90. doi:10.1016/0167-4889(86)90011-X
- Suzuki, F., Kato, K., & Nakajima, T. (1984). Hormonal regulation of adipose S-100 protein release. *Journal of Neurochemistry*, *43*(5), 1336–1341.
- Talbot, K., Eidem, W. L., Tinsley, C. L., Benson, M. A., Thompson, E. W., Smith, R. J., ... Arnold, S. E. (2004). Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *Journal of Clinical Investigation*, *113*(9), 1353–1363. doi:10.1172/JCI200420425
- Tanaka, H., Monahan, K. D., Seals, D. R., Tanaka, H., Monahan, K. D., & Seals, D. R. (2001). Age-Predicted Maximal Heart Rate Revisited. *Journal of American College of Cardiology*, *37*(1), 153–156.
- Tanaka, Y., Ishitobi, Y., Maruyama, Y., Kawano, A., Ando, T., Okamoto, S., ... Akiyoshi, J. (2012). Salivary alpha-amylase and cortisol responsiveness following electrical stimulation stress in major depressive disorder patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *36*(2), 220–224. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.10.005
- Tandon, R. (2007). Antipsychotic treatment of schizophrenia: Two steps forward, one step back. *Current Psychiatry Reports*, *9*(4), 263–264. doi:10.1007/s11920-007-0029-3
- Tandon, R., Nasrallah, H. a., & Keshavan, M. S. (2010). Schizophrenia, "Just the Facts" 5.

Treatment and prevention Past, present, and future. *Schizophrenia Research*, 122(1-3), 1–23. doi:10.1016/j.schres.2010.05.025

Tang, H., McGowan, O. O., & Reynolds, G. P. (2014). Polymorphisms of serotonin neurotransmission and their effects on antipsychotic drug action. *Pharmacogenomics*, 15(12), 1599–1609. doi:10.2217/pgs.14.111

Tang, J., LeGros, R. P., Louneva, N., Yeh, L., Cohen, J. W., Hahn, C. G., ... Talbot, K. (2009). Dysbindin-1 in dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenia cases is reduced in an isoform-specific manner unrelated to dysbindin-1 mRNA expression. *Human Molecular Genetics*, 18(20), 3851–3863. doi:10.1093/hmg/ddp329

Testart, J., Richieri, R., Caqueo-Úrizar, A., Lancon, C., Auquier, P., & Boyer, L. (2013). Quality of life and other outcome measures in caregivers of patients with schizophrenia. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 13(5), 641–649. doi:10.1586/14737167.2013.838022

The Whoqol Group. (1995). The World Health Organization Quality Of Life Assessment (Whoqol): Position Paper From The World Health Organization. *Soc. Sci. Med.*, 41(10), 1403–9.

Thomson, P. A., Wray, N. R., Millar, J. K., Evans, K. L., Hellard, S. Le, Condie, A., ... Porteous, D. J. (2005). Association between the TRAX/DISC locus and both bipolar disorder and schizophrenia in the Scottish population. *Molecular Psychiatry*, 10(7), 657–668, 616. doi:10.1038/sj.mp.4001699

Togay, B., Noyan, H., Tasdelen, R., & Uçok, A. (2015). Clinical variables associated with suicide attempts in schizophrenia before and after the first episode. *Psychiatry Research*, 1–5. doi:10.1016/j.psychres.2015.07.025

Tomasik, J., Schwarz, E., Guest, P. C., & Bahn, S. (2012). Blood test for schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 262(2 SUPPL.). doi:10.1007/s00406-012-0354-3

Tramontina, F., Leite, M. C., Gonçalves, D., Tramontina, A. C., Souza, D. F., Frizzo, J. K., ... Gonçalves, C. A. (2006). High glutamate decreases S100B secretion by a mechanism dependent on the glutamate transporter. *Neurochemical Research*, 31(6), 815–820. doi:10.1007/s11064-006-9085-z

Tramontina, F., Tramontina, A. C., Souza, D. F., Leite, M. C., Gottfried, C., Souza, D. O., ... Gonçalves, C. A. (2006). Glutamate uptake is stimulated by extracellular S100B in hippocampal astrocytes. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 26(1), 81–86. doi:10.1007/s10571-006-9099-8

- Tregellas, J. R. (2014). Neuroimaging biomarkers for early drug development in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *76*(2), 111–119. doi:10.1016/j.biopsych.2013.08.025
- Tulppo, M. P., Hautala, A. J., Mäkikallio, T. H., Laukkanen, R. T., Nissilä, S., Hughson, R. L., & Huikuri, H. V. (2003). Effects of aerobic training on heart rate dynamics in sedentary subjects. *Journal of Applied Physiology*, *95*(1), 364–372. doi:10.1152/jappphysiol.00751.2002
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(2), 100–113. doi:10.1038/nrn2774
- Valiente-Gómez, A., Amann, B. L., Mármol, F., Oliveira, C., Messeguer, A., Lafuente, A., ... Bernardo Arroyo, M. (2014). Comparison of serum BDNF levels in deficit and nondeficit chronic schizophrenia and healthy controls. *Psychiatry Research*, *220*, 197–200. doi:10.1016/j.psychres.2014.08.039
- Van Eldik, L. J., & Wainwright, M. S. (2003). The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *21*(3-4), 97–108.
- Van Veen, J., Van Vliet, I., DeRijk, R., Van Pelt, J., Mertens, B., & Zitman, F. (2008). Elevated alpha-amylase but not cortisol in generalized social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(10), 1313–1321. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.07.004
- Van Veen, J., Van Vliet, I., Rijk, R., Van Pelt, J., Mertens, B., Fekkes, D., & Zitman, F. (2009). Tryptophan depletion affects the autonomic stress response in generalized social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(10), 1590–1594. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.05.007
- Vancampfort, D., De Hert, M., De Herdt, A., Vanden Bosch, K., Soundy, A., Bernard, P. P., ... Probst, M. (2013). Associations between physical activity and the built environment in patients with schizophrenia: A multi-centre study. *General Hospital Psychiatry*, *35*(6), 653–658. doi:10.1016/j.genhosppsy.2013.07.004
- Vancampfort, D., De Hert, M., Skjerven, L. H., Gyllensten, A. L., Parker, A., Mulders, N., ... Probst, M. (2012). International Organization of Physical Therapy in Mental Health consensus on physical activity within multidisciplinary rehabilitation programmes for minimising cardio-metabolic risk in patients with schizophrenia. *Disability and Rehabilitation*, *34*(1), 1–12. doi:10.3109/09638288.2011.587090
- Vancampfort, D., De Hert, M., Stubbs, B., Ward, P., Rosenbaum, S., Soundy, A., & Probst, M. (2015). Negative symptoms are associated with lower autonomous motivation

towards physical activity in people with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 56, 128–132. doi:10.1016/j.comppsy.2014.10.007

Vancampfort, D., De Hert, M., Vansteenkiste, M., De Herdt, A., Scheewe, T. W., Soundy, A., ... Probst, M. (2013). The importance of self-determined motivation towards physical activity in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 210(3), 812–818. doi:10.1016/j.psychres.2013.10.004

Vancampfort, D., & Faulkner, G. (2014). Physical activity and serious mental illness: A multidisciplinary call to action. *Mental Health and Physical Activity*, 7(3), 153–154. doi:10.1016/j.mhpa.2014.11.001

Vancampfort, D., Guelinckx, H., De Hert, M., Stubbs, B., Soundy, A., Rosenbaum, S., ... Probst, M. (2014). Reliability and clinical correlates of the Astrand–Rhyning sub-maximal exercise test in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychiatry Research*, 220(3), 778–783. doi:10.1016/j.psychres.2014.08.049

Vancampfort, D., Guelinckx, H., Probst, M., Ward, P. B., Stubbs, B., & Hert, M. De. (2015). Aerobic capacity is associated with global functioning in people with schizophrenia schizophrenia, (August). doi:10.3109/09638237.2015.1036974

Vancampfort, D., Knapen, J., De Hert, M., van Winkel, R., Deckx, S., Maurissen, K., ... Probst, M. (2009). Cardiometabolic effects of physical activity interventions for people with schizophrenia. *Physical Therapy Reviews*, 14(6), 388–398. doi:10.1179/108331909X12540993898053

Vancampfort, D., Knapen, J., Probst, M., Scheewe, T., Remans, S., & De Hert, M. (2012). A systematic review of correlates of physical activity in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125, 352–362. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01814.x

Vancampfort, D., Knapen, J., Probst, M., van Winkel, R., Deckx, S., Maurissen, K., ... De Hert, M. (2010). Considering a frame of reference for physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 177(3), 271–279. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2010.03.011

Vancampfort, D., Probst, M., Helvik Skjaerven, L., Catalan-Matamoros, D., Lundvik-Gyllensten, A., Gomez-Conesa, A., ... De Hert, M. (2012). Systematic Review of the Benefits of Physical Therapy Within a Multidisciplinary Care Approach for People With Schizophrenia. *Physical Therapy*. doi:10.2522/ptj.20110218

Vancampfort, D., Probst, M., Scheewe, T., Knapen, J., De Herdt, A., & De Hert, M. (2012). The functional exercise capacity is correlated with global functioning in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(5), 382–387. doi:10.1111/j.1600-

0447.2011.01825.x

- Vancampfort, D., Probst, M., Scheewe, T., Maurissen, K., Sweers, K., Knapen, J., & De Hert, M. (2011). Lack of physical activity during leisure time contributes to an impaired health related quality of life in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 129(2-3), 122–127. doi:10.1016/j.schres.2011.03.018
- Vancampfort, D., Probst, M., Sweers, K., Maurissen, K., Knapen, J., & De Hert, M. (2011). Relationships between obesity, functional exercise capacity, physical activity participation and physical self-perception in people with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123, 423–430. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01666.x
- Vancampfort, D., Probst, M., Sweers, K., Maurissen, K., Knapen, J., & De Hert, M. (2011). Reliability, minimal detectable changes, practice effects and correlates of the 6-min walk test in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 187(1-2), 62–67. doi:10.1016/j.psychres.2010.11.027
- Vancampfort, D., Sweers, K., Probst, M., Maurissen, K., Knapen, J., Minguet, P., & De Hert, M. (2011). Association of the metabolic syndrome with physical activity performance in patients with schizophrenia. *Diabetes & Metabolism*, 37(4), 318–323. doi:10.1016/j.diabet.2010.12.007
- Vancampfort, D., Sweers, K., Probst, M., Mitchell, A. J., Knapen, J., & De Hert, M. (2011). Quality assessment of physical activity recommendations within clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cardio-metabolic risk factors in people with schizophrenia. *Community Mental Health Journal*, 47, 703–710. doi:10.1007/s10597-011-9431-8
- Vogel, S. J., van der Gaag, M., Knegtering, H., & Castelein, S. (2014). Poster #T252 IS AEROBIC EXERCISE EFFECTIVE IN IMPROVING NEGATIVE SYMPTOMS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA? THE RESULTS OF A META-ANALYSIS. *Schizophrenia Research*, 153, S378–S379. doi:10.1016/S0920-9964(14)71068-0
- Walker, E. F., Trotman, H. D., Pearce, B. D., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. a., ... Woods, S. W. (2013). Cortisol Levels and Risk for Psychosis: Initial Findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Biological Psychiatry*, 74(6), 410–417. doi:10.1016/j.biopsych.2013.02.016
- Walker, E., Mittal, V., & Tessner, K. (2008). Stress and the Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis in the Developmental Course of Schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 4(1), 189–216. doi:10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141248
- Wan, H. I., Soares, H., & Waring, J. F. (2012). Use of cerebrospinal fluid biomarkers in



clinical trials for schizophrenia and depression. *Biomarkers in Medicine*.  
doi:10.2217/bmm.11.98

Weickert, C. S., Weickert, T. W., Pillai, A., & Buckley, P. F. (2013). Biomarkers in schizophrenia: A brief conceptual consideration. *Disease Markers*, 35(1), 3–9.  
doi:10.1155/2013/510402

Weickert, C. S., Weickert, T. W., Pillai, A., Buckley, P. F., Tomasik, J., Rahmoune, H., ... Hahn, C. G. (2012). The possible role of the Akt signaling pathway in schizophrenia. *Brain Research*, 1470(SPEC. ISS.), 145–158. doi:10.1016/j.brainres.2012.06.032

Weinberger D., H. P. (2011). *Schizophrenia\_3rd Edition*. doi:10.1093/ brain/awq160

Weinberger, D. R. (1988). Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 45(11), 1055.  
doi:10.1001/archpsyc.1988.01800350089019

Whisman, M. A., & Judd, C. M. (2015). A Cross-National Analysis of Measurement Invariance of the Satisfaction With Life Scale. *Psychological Assessment*.  
doi:10.1037/pas0000181

Whitaker-Azmitia, P. M., Wingate, M., Borella, A., Gerlai, R., Roder, J., & Azmitia, E. C. (1997). Transgenic mice overexpressing the neurotrophic factor S-100?? show neuronal cytoskeletal and behavioral signs of altered aging processes: Implications for Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Brain Research*, 776(1-2), 51–60.  
doi:10.1016/S0006-8993(97)01002-0

Wiesmann, M., Wandinger, K. P., Missler, U., Eckhoff, D., Rothermundt, M., Arolt, V., & Kirchner, H. (1999). Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 45(11), 1508–1511. doi:10.1016/S0006-3223(98)00217-0

Wolf, J. M., Nicholls, E., & Chen, E. (2008). Chronic stress, salivary cortisol, and  $\alpha$ -amylase in children with asthma and healthy children. *Biological Psychology*, 78(1), 20–28.  
doi:10.1016/j.biopsycho.2007.12.004

Wolf, S. a., Melnik, A., & Kempermann, G. (2011). Physical exercise increases adult neurogenesis and telomerase activity, and improves behavioral deficits in a mouse model of schizophrenia. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(5), 971–980.  
doi:10.1016/j.bbi.2010.10.014

Wolff, E., Gaudlitz, K., von Lindenberger, B.-L., Plag, J., Heinz, A., & Ströhle, A. (2011). Exercise and physical activity in mental disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261 Suppl , S186–91. doi:10.1007/s00406-011-0254-y



- Wong, J., Hyde, T. M., Cassano, H. L., Deep-Soboslay, a., Kleinman, J. E., & Weickert, C. S. (2010). Promoter specific alterations of brain-derived neurotrophic factor mRNA in schizophrenia. *Neuroscience*, *169*(3), 1071–1084.  
doi:10.1016/j.neuroscience.2010.05.037
- Wood, A. J. J., & Freedman, R. (2003). Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, *349*(18), 1738–1749. doi:10.1056/NEJMra035458
- Woods, S. W., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. a., Heinsen, R., ... McGlashan, T. H. (2009). Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis: Findings from the north american prodrome longitudinal study. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(5), 894–908. doi:10.1093/schbul/sbp027
- World Health Organization. (2010). WHO Model List of Essential Medicines. *Adults*, pp. 1–43. Retrieved from  
[http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/expcom13/eml13\\_en.pdf](http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/expcom13/eml13_en.pdf)
- World Health Organization. (2015). BMI Classification.
- World Health Organization, W. G. (1993). Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Quality of Life Research*, *2*(2), 153–9.
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A Meta-Analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia: Methodology and Effect Sizes. *American Journal of Psychiatry*, *168*(5), 472–485. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10060855
- Xiu, M. H., Hui, L., Dang, Y. F., De Hou, T., Zhang, C. X., Zheng, Y. L., ... Zhang, X. Y. (2009). Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *33*(8), 1508–1512.  
doi:10.1016/j.pnpbp.2009.08.011
- Xu, B. (2013). BDNF (I)rising from exercise. *Cell Metabolism*, *18*, 612–4.  
doi:10.1016/j.cmet.2013.10.008
- Xu, T., Chan, R. C. K., & Compton, M. T. (2011). Minor Physical Anomalies in Patients with Schizophrenia, Unaffected First-Degree Relatives, and Healthy Controls: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, *6*(9), e24129. doi:10.1371/journal.pone.0024129
- Yacoubian, T. A., & Standaert, D. G. (2009). Targets for neuroprotection in Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1792*(7), 676–87.  
doi:10.1016/j.bbadis.2008.09.009
- Yamamoto, K., Miyachi, M., Saitoh, T., Yoshioka, A., & Onodera, S. (2001). Effects of

endurance training on resting and post-exercise cardiac autonomic control. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 33(9), 1496–1502. doi:10.1097/00005768-200109000-00012

Yao, L., Lui, S., Liao, Y., Du, M. Y., Hu, N., Thomas, J. a., & Gong, Q. Y. (2013). White matter deficits in first episode schizophrenia: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 45, 100–106. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.04.019

Yardan, T., Erenler, A. K., Baydin, A., Aydin, K., & Cokluk, C. (2011). Usefulness of S100B protein in neurological disorders. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 61(3), 276–281.

Yelmo-Cruz, S., Morera-Fumero, A. L., & Abreu-González, P. (2013). S100B and schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 67(2), 67–75. doi:10.1111/pcn.12024

Zhang, X. Y., Chen, D.-C., Tan, Y.-L., Tan, S., Wang, Z.-R., Yang, F.-D., ... Soares, J. C. (2015). The interplay between BDNF and oxidative stress in chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 201–208. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.09.029

Zhang, X. Y., Xiu, M. H., Song, C., Chen, D. C., Wu, G. Y., Haile, C. N., ... Kosten, T. R. T. A. (2010). Increased serum S100B in never-medicated and medicated schizophrenic patients. *Journal of Psychiatric Research*, 44(16), 1236–1240. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.04.023

Zimmer, D. B., & Van Eldik, L. J. (1986). Identification of a molecular target for the calcium-modulated protein S100. Fructose-1,6-bisphosphate aldolase. *Journal of Biological Chemistry*, 261(24), 11424–11428.

Zschucke, E., Gaudlitz, K., & Ströhle, A. (2013). Exercise and physical activity in mental disorders: clinical and experimental evidence. *Journal of Preventive Medicine and Public Health = Yebang Ŭihakhoe Chi*, 46 Suppl 1, S12–21. doi:10.3961/jpmp.2013.46.S.S12

**Parte VI**

**Anexos**



**Anexo 1**

**Esquizofrenia - DSM-5**



## Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders

Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders include schizophrenia, other psychotic disorders, and schizotypal (personality) disorder. They are defined by abnormalities in one or more of the following five domains: delusions, hallucinations, disorganized thinking (speech), grossly disorganized or abnormal motor behavior (including catatonia), and negative symptoms.

### Key Features That Define the Psychotic Disorders

#### Delusions

*Delusions* are fixed beliefs that are not amenable to change in light of conflicting evidence. Their content may include a variety of themes (e.g., persecutory, referential, somatic, religious, grandiose). *Persecutory delusions* (i.e., belief that one is going to be harmed, harassed, and so forth by an individual, organization, or other group) are most common. *Referential delusions* (i.e., belief that certain gestures, comments, environmental cues, and so forth are directed at oneself) are also common. *Grandiose delusions* (i.e., when an individual believes that he or she has exceptional abilities, wealth, or fame) and *erotomantic delusions* (i.e., when an individual believes falsely that another person is in love with him or her) are also seen. *Nihilistic delusions* involve the conviction that a major catastrophe will occur, and *somatic delusions* focus on preoccupations regarding health and organ function.

Delusions are deemed *bizarre* if they are clearly implausible and not understandable to same-culture peers and do not derive from ordinary life experiences. An example of a bizarre delusion is the belief that an outside force has removed his or her internal organs and replaced them with someone else's organs without leaving any wounds or scars. An example of a nonbizarre delusion is the belief that one is under surveillance by the police, despite a lack of convincing evidence. Delusions that express a loss of control over mind or body are generally considered to be bizarre; these include the belief that one's thoughts have been "removed" by some outside force (*thought withdrawal*), that alien thoughts have been put into one's mind (*thought insertion*), or that one's body or actions are being acted on or manipulated by some outside force (*delusions of control*). The distinction between a delusion and a strongly held idea is sometimes difficult to make and depends in part on the degree of conviction with which the belief is held despite clear or reasonable contradictory evidence regarding its veracity.

#### Hallucinations

*Hallucinations* are perception-like experiences that occur without an external stimulus. They are vivid and clear, with the full force and impact of normal perceptions, and not under voluntary control. They may occur in any sensory modality, but auditory hallucinations are the most common in schizophrenia and related disorders. Auditory hallucinations are usually experienced as voices, whether familiar or unfamiliar, that are perceived as distinct from the individual's own thoughts. The hallucinations must occur in the context of a clear sensorium; those that occur while falling asleep (*hypnagogic*) or waking up

(*hypnopompic*) are considered to be within the range of normal experience. Hallucinations may be a normal part of religious experience in certain cultural contexts.

### Disorganized Thinking (Speech)

*Disorganized thinking (formal thought disorder)* is typically inferred from the individual's speech. The individual may switch from one topic to another (*derailment* or *loose associations*). Answers to questions may be obliquely related or completely unrelated (*tangentiality*). Rarely, speech may be so severely disorganized that it is nearly incomprehensible and resembles receptive aphasia in its linguistic disorganization (*incoherence* or "word salad"). Because mildly disorganized speech is common and nonspecific, the symptom must be severe enough to substantially impair effective communication. The severity of the impairment may be difficult to evaluate if the person making the diagnosis comes from a different linguistic background than that of the person being examined. Less severe disorganized thinking or speech may occur during the prodromal and residual periods of schizophrenia.

### Grossly Disorganized or Abnormal Motor Behavior (Including Catatonia)

*Grossly disorganized or abnormal motor behavior* may manifest itself in a variety of ways, ranging from childlike "silliness" to unpredictable agitation. Problems may be noted in any form of goal-directed behavior, leading to difficulties in performing activities of daily living.

*Catatonic behavior* is a marked decrease in reactivity to the environment. This ranges from resistance to instructions (*negativism*); to maintaining a rigid, inappropriate or bizarre posture; to a complete lack of verbal and motor responses (*mutism* and *stupor*). It can also include purposeless and excessive motor activity without obvious cause (*catatonic excitement*). Other features are repeated stereotyped movements, staring, grimacing, mutism, and the echoing of speech. Although catatonia has historically been associated with schizophrenia, catatonic symptoms are nonspecific and may occur in other mental disorders (e.g., bipolar or depressive disorders with catatonia) and in medical conditions (catatonic disorder due to another medical condition).

### Negative Symptoms

*Negative symptoms* account for a substantial portion of the morbidity associated with schizophrenia but are less prominent in other psychotic disorders. Two negative symptoms are particularly prominent in schizophrenia: diminished emotional expression and avolition. *Diminished emotional expression* includes reductions in the expression of emotions in the face, eye contact, intonation of speech (prosody), and movements of the hand, head, and face that normally give an emotional emphasis to speech. *Avolition* is a decrease in motivated self-initiated purposeful activities. The individual may sit for long periods of time and show little interest in participating in work or social activities. Other negative symptoms include alogia, anhedonia, and asociality. *Alogia* is manifested by diminished speech output. *Anhedonia* is the decreased ability to experience pleasure from positive stimuli or a degradation in the recollection of pleasure previously experienced. *Asociality* refers to the apparent lack of interest in social interactions and may be associated with avolition, but it can also be a manifestation of limited opportunities for social interactions.

## Disorders in This Chapter

This chapter is organized along a gradient of psychopathology. Clinicians should first consider conditions that do not reach full criteria for a psychotic disorder or are limited to one



domain of psychopathology. Then they should consider time-limited conditions. Finally, the diagnosis of a schizophrenia spectrum disorder requires the exclusion of another condition that may give rise to psychosis.

Schizotypal personality disorder is noted within this chapter as it is considered within the schizophrenia spectrum, although its full description is found in the chapter "Personality Disorders." The diagnosis schizotypal personality disorder captures a pervasive pattern of social and interpersonal deficits, including reduced capacity for close relationships; cognitive or perceptual distortions; and eccentricities of behavior, usually beginning by early adulthood but in some cases first becoming apparent in childhood and adolescence. Abnormalities of beliefs, thinking, and perception are below the threshold for the diagnosis of a psychotic disorder.

Two conditions are defined by abnormalities limited to one domain of psychosis: delusions or catatonia. Delusional disorder is characterized by at least 1 month of delusions but no other psychotic symptoms. Catatonia is described later in the chapter and further in this discussion.

Brief psychotic disorder lasts more than 1 day and remits by 1 month. Schizophreniform disorder is characterized by a symptomatic presentation equivalent to that of schizophrenia except for its duration (less than 6 months) and the absence of a requirement for a decline in functioning.

Schizophrenia lasts for at least 6 months and includes at least 1 month of active-phase symptoms. In schizoaffective disorder, a mood episode and the active-phase symptoms of schizophrenia occur together and were preceded or are followed by at least 2 weeks of delusions or hallucinations without prominent mood symptoms.

Psychotic disorders may be induced by another condition. In substance/medication-induced psychotic disorder, the psychotic symptoms are judged to be a physiological consequence of a drug of abuse, a medication, or toxin exposure and cease after removal of the agent. In psychotic disorder due to another medical condition, the psychotic symptoms are judged to be a direct physiological consequence of another medical condition.

Catatonia can occur in several disorders, including neurodevelopmental, psychotic, bipolar, depressive, and other mental disorders. This chapter also includes the diagnoses catatonia associated with another mental disorder (catatonia specifier), catatonic disorder due to another medical condition, and unspecified catatonia, and the diagnostic criteria for all three conditions are described together.

Other specified and unspecified schizophrenia spectrum and other psychotic disorders are included for classifying psychotic presentations that do not meet the criteria for any of the specific psychotic disorders, or psychotic symptomatology about which there is inadequate or contradictory information.

## Clinician-Rated Assessment of Symptoms and Related Clinical Phenomena in Psychosis

Psychotic disorders are heterogeneous, and the severity of symptoms can predict important aspects of the illness, such as the degree of cognitive or neurobiological deficits. To move the field forward, a detailed framework for the assessment of severity is included in Section III "Assessment Measures," which may help with treatment planning, prognostic decision making, and research on pathophysiological mechanisms. Section III "Assessment Measures" also contains dimensional assessments of the primary symptoms of psychosis, including hallucinations, delusions, disorganized speech (except for substance/medication-induced psychotic disorder and psychotic disorder due to another medical condition), abnormal psychomotor behavior, and negative symptoms, as well as dimensional assessments of depression and mania. The severity of mood symptoms in psychosis has prognostic value and guides treatment. There is growing evidence that schizoaffective

disorder is not a distinct nosological category. Thus, dimensional assessments of depression and mania for all psychotic disorders alert clinicians to mood pathology and the need to treat where appropriate. The Section III scale also includes a dimensional assessment of cognitive impairment. Many individuals with psychotic disorders have impairments in a range of cognitive domains that predict functional status. Clinical neuropsychological assessment can help guide diagnosis and treatment, but brief assessments without formal neuropsychological assessment can provide useful information that can be sufficient for diagnostic purposes. Formal neuropsychological testing, when conducted, should be administered and scored by personnel trained in the use of testing instruments. If a formal neuropsychological assessment is not conducted, the clinician should use the best available information to make a judgment. Further research on these assessments is necessary in order to determine their clinical utility; thus, the assessments available in Section III should serve as a prototype to stimulate such research.

### Schizotypal (Personality) Disorder

Criteria and text for schizotypal personality disorder can be found in the chapter "Personality Disorders." Because this disorder is considered part of the schizophrenia spectrum of disorders, and is labeled in this section of ICD-9 and ICD-10 as schizotypal disorder, it is listed in this chapter and discussed in detail in the DSM-5 chapter "Personality Disorders."

### Delusional Disorder

#### Diagnostic Criteria

297.1 (F22)

- A. The presence of one (or more) delusions with a duration of 1 month or longer.
- B. Criterion A for schizophrenia has never been met.  
**Note:** Hallucinations, if present, are not prominent and are related to the delusional theme (e.g., the sensation of being infested with insects associated with delusions of infestation).
- C. Apart from the impact of the delusion(s) or its ramifications, functioning is not markedly impaired, and behavior is not obviously bizarre or odd.
- D. If manic or major depressive episodes have occurred, these have been brief relative to the duration of the delusional periods.
- E. The disturbance is not attributable to the physiological effects of a substance or another medical condition and is not better explained by another mental disorder, such as body dysmorphic disorder or obsessive-compulsive disorder.

*Specify* whether:

**Erotomanic type:** This subtype applies when the central theme of the delusion is that another person is in love with the individual.

**Grandiose type:** This subtype applies when the central theme of the delusion is the conviction of having some great (but unrecognized) talent or insight or having made some important discovery.

**Jealous type:** This subtype applies when the central theme of the individual's delusion is that his or her spouse or lover is unfaithful.

**Persecutory type:** This subtype applies when the central theme of the delusion involves the individual's belief that he or she is being conspired against, cheated, spied on, followed, poisoned or drugged, maliciously maligned, harassed, or obstructed in the pursuit of long-term goals.

**Somatic type:** This subtype applies when the central theme of the delusion involves bodily functions or sensations.

**Mixed type:** This subtype applies when no one delusional theme predominates.

**Unspecified type:** This subtype applies when the dominant delusional belief cannot be clearly determined or is not described in the specific types (e.g., referential delusions without a prominent persecutory or grandiose component).

*Specify if:*

**With bizarre content:** Delusions are deemed bizarre if they are clearly implausible, not understandable, and not derived from ordinary life experiences (e.g., an individual's belief that a stranger has removed his or her internal organs and replaced them with someone else's organs without leaving any wounds or scars).

*Specify if:*

The following course specifiers are only to be used after a 1-year duration of the disorder:

**First episode, currently in acute episode:** First manifestation of the disorder meeting the defining diagnostic symptom and time criteria. An *acute episode* is a time period in which the symptom criteria are fulfilled.

**First episode, currently in partial remission:** *Partial remission* is a time period during which an improvement after a previous episode is maintained and in which the defining criteria of the disorder are only partially fulfilled.

**First episode, currently in full remission:** *Full remission* is a period of time after a previous episode during which no disorder-specific symptoms are present.

**Multiple episodes, currently in acute episode**

**Multiple episodes, currently in partial remission**

**Multiple episodes, currently in full remission**

**Continuous:** Symptoms fulfilling the diagnostic symptom criteria of the disorder are remaining for the majority of the illness course, with subthreshold symptom periods being very brief relative to the overall course.

**Unspecified**

*Specify current severity:*

Severity is rated by a quantitative assessment of the primary symptoms of psychosis, including delusions, hallucinations, disorganized speech, abnormal psychomotor behavior, and negative symptoms. Each of these symptoms may be rated for its current severity (most severe in the last 7 days) on a 5-point scale ranging from 0 (not present) to 4 (present and severe). (See Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity in the chapter "Assessment Measures.")

**Note:** Diagnosis of delusional disorder can be made without using this severity specifier.

## Subtypes

In *erotomantic type*, the central theme of the delusion is that another person is in love with the individual. The person about whom this conviction is held is usually of higher status (e.g., a famous individual or a superior at work) but can be a complete stranger. Efforts to contact the object of the delusion are common. In *grandiose type*, the central theme of the delusion is the conviction of having some great talent or insight or of having made some important discovery. Less commonly, the individual may have the delusion of having a special relationship with a prominent individual or of being a prominent person (in which case the actual individual may be regarded as an impostor). Grandiose delusions may have a religious content. In *jealous type*, the central theme of the delusion is that of an unfaithful partner. This belief is arrived at without due cause and is based on incorrect inferences supported by small bits of "evidence" (e.g., disarrayed clothing). The individual with the delusion usually confronts the spouse or lover and attempts to intervene in the imagined infidelity. In *persecutory type*, the central theme of the delusion involves the in-



individual's belief of being conspired against, cheated, spied on, followed, poisoned, maliciously maligned, harassed, or obstructed in the pursuit of long-term goals. Small slights may be exaggerated and become the focus of a delusional system. The affected individual may engage in repeated attempts to obtain satisfaction by legal or legislative action. Individuals with persecutory delusions are often resentful and angry and may resort to violence against those they believe are hurting them. In *somatic type*, the central theme of the delusion involves bodily functions or sensations. Somatic delusions can occur in several forms. Most common is the belief that the individual emits a foul odor; that there is an infestation of insects on or in the skin; that there is an internal parasite; that certain parts of the body are misshapen or ugly; or that parts of the body are not functioning.

### Diagnostic Features

The essential feature of delusional disorder is the presence of one or more delusions that persist for at least 1 month (Criterion A). A diagnosis of delusional disorder is not given if the individual has ever had a symptom presentation that met Criterion A for schizophrenia (Criterion B). Apart from the direct impact of the delusions, impairments in psychosocial functioning may be more circumscribed than those seen in other psychotic disorders such as schizophrenia, and behavior is not obviously bizarre or odd (Criterion C). If mood episodes occur concurrently with the delusions, the total duration of these mood episodes is brief relative to the total duration of the delusional periods (Criterion D). The delusions are not attributable to the physiological effects of a substance (e.g., cocaine) or another medical condition (e.g., Alzheimer's disease) and are not better explained by another mental disorder, such as body dysmorphic disorder or obsessive-compulsive disorder (Criterion E).

In addition to the five symptom domain areas identified in the diagnostic criteria, the assessment of cognition, depression, and mania symptom domains is vital for making critically important distinctions between the various schizophrenia spectrum and other psychotic disorders.

### Associated Features Supporting Diagnosis

Social, marital, or work problems can result from the delusional beliefs of delusional disorder. Individuals with delusional disorder may be able to factually describe that others view their beliefs as irrational but are unable to accept this themselves (i.e., there may be "factual insight" but no true insight). Many individuals develop irritable or dysphoric mood, which can usually be understood as a reaction to their delusional beliefs. Anger and violent behavior can occur with persecutory, jealous, and erotomanic types. The individual may engage in litigious or antagonistic behavior (e.g., sending hundreds of letters of protest to the government). Legal difficulties can occur, particularly in jealous and erotomanic types.

### Prevalence

The lifetime prevalence of delusional disorder has been estimated at around 0.2%, and the most frequent subtype is persecutory. Delusional disorder, jealous type, is probably more common in males than in females, but there are no major gender differences in the overall frequency of delusional disorder.

### Development and Course

On average, global function is generally better than that observed in schizophrenia. Although the diagnosis is generally stable, a proportion of individuals go on to develop

schizophrenia. Delusional disorder has a significant familial relationship with both schizophrenia and schizotypal personality disorder. Although it can occur in younger age groups, the condition may be more prevalent in older individuals.

### **Culture-Related Diagnostic Issues**

An individual's cultural and religious background must be taken into account in evaluating the possible presence of delusional disorder. The content of delusions also varies across cultural contexts.

### **Functional Consequences of Delusional Disorder**

The functional impairment is usually more circumscribed than that seen with other psychotic disorders, although in some cases, the impairment may be substantial and include poor occupational functioning and social isolation. When poor psychosocial functioning is present, delusional beliefs themselves often play a significant role. A common characteristic of individuals with delusional disorder is the apparent normality of their behavior and appearance when their delusional ideas are not being discussed or acted on.

### **Differential Diagnosis**

**Obsessive-compulsive and related disorders.** If an individual with obsessive-compulsive disorder is completely convinced that his or her obsessive-compulsive disorder beliefs are true, then the diagnosis of obsessive-compulsive disorder, with absent insight/delusional beliefs specifier, should be given rather than a diagnosis of delusional disorder. Similarly, if an individual with body dysmorphic disorder is completely convinced that his or her body dysmorphic disorder beliefs are true, then the diagnosis of body dysmorphic disorder, with absent insight/delusional beliefs specifier, should be given rather than a diagnosis of delusional disorder.

**Delirium, major neurocognitive disorder, psychotic disorder due to another medical condition, and substance/medication-induced psychotic disorder.** Individuals with these disorders may present with symptoms that suggest delusional disorder. For example, simple persecutory delusions in the context of major neurocognitive disorder would be diagnosed as major neurocognitive disorder, with behavioral disturbance. A substance/medication-induced psychotic disorder cross-sectionally may be identical in symptomatology to delusional disorder but can be distinguished by the chronological relationship of substance use to the onset and remission of the delusional beliefs.

**Schizophrenia and schizophreniform disorder.** Delusional disorder can be distinguished from schizophrenia and schizophreniform disorder by the absence of the other characteristic symptoms of the active phase of schizophrenia.

**Depressive and bipolar disorders and schizoaffective disorder.** These disorders may be distinguished from delusional disorder by the temporal relationship between the mood disturbance and the delusions and by the severity of the mood symptoms. If delusions occur exclusively during mood episodes, the diagnosis is depressive or bipolar disorder with psychotic features. Mood symptoms that meet full criteria for a mood episode can be superimposed on delusional disorder. Delusional disorder can be diagnosed only if the total duration of all mood episodes remains brief relative to the total duration of the delusional disturbance. If not, then a diagnosis of other specified or unspecified schizophrenia spectrum and other psychotic disorder accompanied by other specified depressive disorder, unspecified depressive disorder, other specified bipolar and related disorder, or unspecified bipolar and related disorder is appropriate.

nia; brief psychotic disorder; delusional disorder; other specified or unspecified schizophrenia spectrum and other psychotic disorder; schizotypal, schizoid, or paranoid personality disorders; autism spectrum disorder; disorders presenting in childhood with disorganized speech; attention-deficit/hyperactivity disorder; obsessive-compulsive disorder; posttraumatic stress disorder; and traumatic brain injury.

Since the diagnostic criteria for schizophreniform disorder and schizophrenia differ primarily in duration of illness, the discussion of the differential diagnosis of schizophrenia also applies to schizophreniform disorder.

**Brief psychotic disorder.** Schizophreniform disorder differs in duration from brief psychotic disorder, which has a duration of less than 1 month.

## Schizophrenia

### Diagnostic Criteria

**295.90 (F20.9)**

- A. Two (or more) of the following, each present for a significant portion of time during a 1-month period (or less if successfully treated). At least one of these must be (1), (2), or (3):
  1. Delusions.
  2. Hallucinations.
  3. Disorganized speech (e.g., frequent derailment or incoherence).
  4. Grossly disorganized or catatonic behavior.
  5. Negative symptoms (i.e., diminished emotional expression or avolition).
- B. For a significant portion of the time since the onset of the disturbance, level of functioning in one or more major areas, such as work, interpersonal relations, or self-care, is markedly below the level achieved prior to the onset (or when the onset is in childhood or adolescence, there is failure to achieve expected level of interpersonal, academic, or occupational functioning).
- C. Continuous signs of the disturbance persist for at least 6 months. This 6-month period must include at least 1 month of symptoms (or less if successfully treated) that meet Criterion A (i.e., active-phase symptoms) and may include periods of prodromal or residual symptoms. During these prodromal or residual periods, the signs of the disturbance may be manifested by only negative symptoms or by two or more symptoms listed in Criterion A present in an attenuated form (e.g., odd beliefs, unusual perceptual experiences).
- D. Schizoaffective disorder and depressive or bipolar disorder with psychotic features have been ruled out because either 1) no major depressive or manic episodes have occurred concurrently with the active-phase symptoms, or 2) if mood episodes have occurred during active-phase symptoms, they have been present for a minority of the total duration of the active and residual periods of the illness.
- E. The disturbance is not attributable to the physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication) or another medical condition.
- F. If there is a history of autism spectrum disorder or a communication disorder of childhood onset, the additional diagnosis of schizophrenia is made only if prominent delusions or hallucinations, in addition to the other required symptoms of schizophrenia, are also present for at least 1 month (or less if successfully treated).

*Specify if:*

The following course specifiers are only to be used after a 1-year duration of the disorder and if they are not in contradiction to the diagnostic course criteria.

**First episode, currently in acute episode:** First manifestation of the disorder meeting the defining diagnostic symptom and time criteria. An *acute episode* is a time period in which the symptom criteria are fulfilled.



**First episode, currently in partial remission:** *Partial remission* is a period of time during which an improvement after a previous episode is maintained and in which the defining criteria of the disorder are only partially fulfilled.

**First episode, currently in full remission:** *Full remission* is a period of time after a previous episode during which no disorder-specific symptoms are present.

**Multiple episodes, currently in acute episode:** Multiple episodes may be determined after a minimum of two episodes (i.e., after a first episode, a remission and a minimum of one relapse).

**Multiple episodes, currently in partial remission**

**Multiple episodes, currently in full remission**

**Continuous:** Symptoms fulfilling the diagnostic symptom criteria of the disorder are remaining for the majority of the illness course, with subthreshold symptom periods being very brief relative to the overall course.

**Unspecified**

*Specify if:*

**With catatonia** (refer to the criteria for catatonia associated with another mental disorder, pp. 119–120, for definition).

**Coding note:** Use additional code 293.89 (F06.1) catatonia associated with schizophrenia to indicate the presence of the comorbid catatonia.

*Specify current severity:*

Severity is rated by a quantitative assessment of the primary symptoms of psychosis, including delusions, hallucinations, disorganized speech, abnormal psychomotor behavior, and negative symptoms. Each of these symptoms may be rated for its current severity (most severe in the last 7 days) on a 5-point scale ranging from 0 (not present) to 4 (present and severe). (See Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity in the chapter “Assessment Measures.”)

**Note:** Diagnosis of schizophrenia can be made without using this severity specifier.

## Diagnostic Features

The characteristic symptoms of schizophrenia involve a range of cognitive, behavioral, and emotional dysfunctions, but no single symptom is pathognomonic of the disorder. The diagnosis involves the recognition of a constellation of signs and symptoms associated with impaired occupational or social functioning. Individuals with the disorder will vary substantially on most features, as schizophrenia is a heterogeneous clinical syndrome.

At least two Criterion A symptoms must be present for a significant portion of time during a 1-month period or longer. At least one of these symptoms must be the clear presence of delusions (Criterion A1), hallucinations (Criterion A2), or disorganized speech (Criterion A3). Grossly disorganized or catatonic behavior (Criterion A4) and negative symptoms (Criterion A5) may also be present. In those situations in which the active-phase symptoms remit within a month in response to treatment, Criterion A is still met if the clinician estimates that they would have persisted in the absence of treatment.

Schizophrenia involves impairment in one or more major areas of functioning (Criterion B). If the disturbance begins in childhood or adolescence, the expected level of function is not attained. Comparing the individual with unaffected siblings may be helpful. The dysfunction persists for a substantial period during the course of the disorder and does not appear to be a direct result of any single feature. Avolition (i.e., reduced drive to pursue goal-directed behavior; Criterion A5) is linked to the social dysfunction described under Criterion B. There is also strong evidence for a relationship between cognitive impairment (see the section “Associated Features Supporting Diagnosis” for this disorder) and functional impairment in individuals with schizophrenia.

Some signs of the disturbance must persist for a continuous period of at least 6 months (Criterion C). Prodromal symptoms often precede the active phase, and residual symptoms may follow it, characterized by mild or subthreshold forms of hallucinations or delusions. Individuals may express a variety of unusual or odd beliefs that are not of delusional proportions (e.g., ideas of reference or magical thinking); they may have unusual perceptual experiences (e.g., sensing the presence of an unseen person); their speech may be generally understandable but vague; and their behavior may be unusual but not grossly disorganized (e.g., mumbling in public). Negative symptoms are common in the prodromal and residual phases and can be severe. Individuals who had been socially active may become withdrawn from previous routines. Such behaviors are often the first sign of a disorder.

Mood symptoms and full mood episodes are common in schizophrenia and may be concurrent with active-phase symptomatology. However, as distinct from a psychotic mood disorder, a schizophrenia diagnosis requires the presence of delusions or hallucinations in the absence of mood episodes. In addition, mood episodes, taken in total, should be present for only a minority of the total duration of the active and residual periods of the illness.

In addition to the five symptom domain areas identified in the diagnostic criteria, the assessment of cognition, depression, and mania symptom domains is vital for making critically important distinctions between the various schizophrenia spectrum and other psychotic disorders.

### **Associated Features Supporting Diagnosis**

Individuals with schizophrenia may display inappropriate affect (e.g., laughing in the absence of an appropriate stimulus); a dysphoric mood that can take the form of depression, anxiety, or anger; a disturbed sleep pattern (e.g., daytime sleeping and nighttime activity); and a lack of interest in eating or food refusal. Depersonalization, derealization, and somatic concerns may occur and sometimes reach delusional proportions. Anxiety and phobias are common. Cognitive deficits in schizophrenia are common and are strongly linked to vocational and functional impairments. These deficits can include decrements in declarative memory, working memory, language function, and other executive functions, as well as slower processing speed. Abnormalities in sensory processing and inhibitory capacity, as well as reductions in attention, are also found. Some individuals with schizophrenia show social cognition deficits, including deficits in the ability to infer the intentions of other people (theory of mind), and may attend to and then interpret irrelevant events or stimuli as meaningful, perhaps leading to the generation of explanatory delusions. These impairments frequently persist during symptomatic remission.

Some individuals with psychosis may lack insight or awareness of their disorder (i.e., anosognosia). This lack of "insight" includes unawareness of symptoms of schizophrenia and may be present throughout the entire course of the illness. Unawareness of illness is typically a symptom of schizophrenia itself rather than a coping strategy. It is comparable to the lack of awareness of neurological deficits following brain damage, termed *anosognosia*. This symptom is the most common predictor of non-adherence to treatment, and it predicts higher relapse rates, increased number of involuntary treatments, poorer psychosocial functioning, aggression, and a poorer course of illness.

Hostility and aggression can be associated with schizophrenia, although spontaneous or random assault is uncommon. Aggression is more frequent for younger males and for individuals with a past history of violence, non-adherence with treatment, substance abuse, and impulsivity. It should be noted that the vast majority of persons with schizophrenia are not aggressive and are more frequently victimized than are individuals in the general population.

Currently, there are no radiological, laboratory, or psychometric tests for the disorder. Differences are evident in multiple brain regions between groups of healthy individuals



and persons with schizophrenia, including evidence from neuroimaging, neuropathological, and neurophysiological studies. Differences are also evident in cellular architecture, white matter connectivity, and gray matter volume in a variety of regions such as the prefrontal and temporal cortices. Reduced overall brain volume has been observed, as well as increased brain volume reduction with age. Brain volume reductions with age are more pronounced in individuals with schizophrenia than in healthy individuals. Finally, individuals with schizophrenia appear to differ from individuals without the disorder in eye-tracking and electrophysiological indices.

Neurological soft signs common in individuals with schizophrenia include impairments in motor coordination, sensory integration, and motor sequencing of complex movements; left-right confusion; and disinhibition of associated movements. In addition, minor physical anomalies of the face and limbs may occur.

### Prevalence

The lifetime prevalence of schizophrenia appears to be approximately 0.3%–0.7%, although there is reported variation by race/ethnicity, across countries, and by geographic origin for immigrants and children of immigrants. The sex ratio differs across samples and populations: for example, an emphasis on negative symptoms and longer duration of disorder (associated with poorer outcome) shows higher incidence rates for males, whereas definitions allowing for the inclusion of more mood symptoms and brief presentations (associated with better outcome) show equivalent risks for both sexes.

### Development and Course

The psychotic features of schizophrenia typically emerge between the late teens and the mid-30s; onset prior to adolescence is rare. The peak age at onset for the first psychotic episode is in the early- to mid-20s for males and in the late-20s for females. The onset may be abrupt or insidious, but the majority of individuals manifest a slow and gradual development of a variety of clinically significant signs and symptoms. Half of these individuals complain of depressive symptoms. Earlier age at onset has traditionally been seen as a predictor of worse prognosis. However, the effect of age at onset is likely related to gender, with males having worse premorbid adjustment, lower educational achievement, more prominent negative symptoms and cognitive impairment, and in general a worse outcome. Impaired cognition is common, and alterations in cognition are present during development and precede the emergence of psychosis, taking the form of stable cognitive impairments during adulthood. Cognitive impairments may persist when other symptoms are in remission and contribute to the disability of the disease.

The predictors of course and outcome are largely unexplained, and course and outcome may not be reliably predicted. The course appears to be favorable in about 20% of those with schizophrenia, and a small number of individuals are reported to recover completely. However, most individuals with schizophrenia still require formal or informal daily living supports, and many remain chronically ill, with exacerbations and remissions of active symptoms, while others have a course of progressive deterioration.

Psychotic symptoms tend to diminish over the life course, perhaps in association with normal age-related declines in dopamine activity. Negative symptoms are more closely related to prognosis than are positive symptoms and tend to be the most persistent. Furthermore, cognitive deficits associated with the illness may not improve over the course of the illness.

The essential features of schizophrenia are the same in childhood, but it is more difficult to make the diagnosis. In children, delusions and hallucinations may be less elaborate than in adults, and visual hallucinations are more common and should be distinguished from normal fantasy play. Disorganized speech occurs in many disorders with childhood onset (e.g., autism spectrum disorder), as does disorganized behavior (e.g., attention-deficit/

hyperactivity disorder). These symptoms should not be attributed to schizophrenia without due consideration of the more common disorders of childhood. Childhood-onset cases tend to resemble poor-outcome adult cases, with gradual onset and prominent negative symptoms. Children who later receive the diagnosis of schizophrenia are more likely to have experienced nonspecific emotional-behavioral disturbances and psychopathology, intellectual and language alterations, and subtle motor delays.

Late-onset cases (i.e., onset after age 40 years) are overrepresented by females, who may have married. Often, the course is characterized by a predominance of psychotic symptoms with preservation of affect and social functioning. Such late-onset cases can still meet the diagnostic criteria for schizophrenia, but it is not yet clear whether this is the same condition as schizophrenia diagnosed prior to mid-life (e.g., prior to age 55 years).

### Risk and Prognostic Factors

**Environmental.** Season of birth has been linked to the incidence of schizophrenia, including late winter/early spring in some locations and summer for the deficit form of the disease. The incidence of schizophrenia and related disorders is higher for children growing up in an urban environment and for some minority ethnic groups.

**Genetic and physiological.** There is a strong contribution for genetic factors in determining risk for schizophrenia, although most individuals who have been diagnosed with schizophrenia have no family history of psychosis. Liability is conferred by a spectrum of risk alleles, common and rare, with each allele contributing only a small fraction to the total population variance. The risk alleles identified to date are also associated with other mental disorders, including bipolar disorder, depression, and autism spectrum disorder.

Pregnancy and birth complications with hypoxia and greater paternal age are associated with a higher risk of schizophrenia for the developing fetus. In addition, other prenatal and perinatal adversities, including stress, infection, malnutrition, maternal diabetes, and other medical conditions, have been linked with schizophrenia. However, the vast majority of offspring with these risk factors do not develop schizophrenia.

### Culture-Related Diagnostic Issues

Cultural and socioeconomic factors must be considered, particularly when the individual and the clinician do not share the same cultural and socioeconomic background. Ideas that appear to be delusional in one culture (e.g., witchcraft) may be commonly held in another. In some cultures, visual or auditory hallucinations with a religious content (e.g., hearing God's voice) are a normal part of religious experience. In addition, the assessment of disorganized speech may be made difficult by linguistic variation in narrative styles across cultures. The assessment of affect requires sensitivity to differences in styles of emotional expression, eye contact, and body language, which vary across cultures. If the assessment is conducted in a language that is different from the individual's primary language, care must be taken to ensure that aloia is not related to linguistic barriers. In certain cultures, distress may take the form of hallucinations or pseudo-hallucinations and overvalued ideas that may present clinically similar to true psychosis but are normative to the patient's subgroup.

### Gender-Related Diagnostic Issues

A number of features distinguish the clinical expression of schizophrenia in females and males. The general incidence of schizophrenia tends to be slightly lower in females, particularly among treated cases. The age at onset is later in females, with a second mid-life peak as described earlier (see the section "Development and Course" for this disorder). Symptoms tend to be more affect-laden among females, and there are more psychotic symptoms, as well as a greater propensity for psychotic symptoms to worsen in later life.

Other symptom differences include less frequent negative symptoms and disorganization. Finally, social functioning tends to remain better preserved in females. There are, however, frequent exceptions to these general caveats.

### **Suicide Risk**

Approximately 5%–6% of individuals with schizophrenia die by suicide, about 20% attempt suicide on one or more occasions, and many more have significant suicidal ideation. Suicidal behavior is sometimes in response to command hallucinations to harm oneself or others. Suicide risk remains high over the whole lifespan for males and females, although it may be especially high for younger males with comorbid substance use. Other risk factors include having depressive symptoms or feelings of hopelessness and being unemployed, and the risk is higher, also, in the period after a psychotic episode or hospital discharge.

### **Functional Consequences of Schizophrenia**

Schizophrenia is associated with significant social and occupational dysfunction. Making educational progress and maintaining employment are frequently impaired by avolition or other disorder manifestations, even when the cognitive skills are sufficient for the tasks at hand. Most individuals are employed at a lower level than their parents, and most, particularly men, do not marry or have limited social contacts outside of their family.

### **Differential Diagnosis**

**Major depressive or bipolar disorder with psychotic or catatonic features.** The distinction between schizophrenia and major depressive or bipolar disorder with psychotic features or with catatonia depends on the temporal relationship between the mood disturbance and the psychosis, and on the severity of the depressive or manic symptoms. If delusions or hallucinations occur exclusively during a major depressive or manic episode, the diagnosis is depressive or bipolar disorder with psychotic features.

**Schizoaffective disorder.** A diagnosis of schizoaffective disorder requires that a major depressive or manic episode occur concurrently with the active-phase symptoms and that the mood symptoms be present for a majority of the total duration of the active periods.

**Schizophreniform disorder and brief psychotic disorder.** These disorders are of shorter duration than schizophrenia as specified in Criterion C, which requires 6 months of symptoms. In schizophreniform disorder, the disturbance is present less than 6 months, and in brief psychotic disorder, symptoms are present at least 1 day but less than 1 month.

**Delusional disorder.** Delusional disorder can be distinguished from schizophrenia by the absence of the other symptoms characteristic of schizophrenia (e.g., delusions, prominent auditory or visual hallucinations, disorganized speech, grossly disorganized or catatonic behavior, negative symptoms).

**Schizotypal personality disorder.** Schizotypal personality disorder may be distinguished from schizophrenia by subthreshold symptoms that are associated with persistent personality features.

**Obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder.** Individuals with obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder may present with poor or absent insight, and the preoccupations may reach delusional proportions. But these disorders are distinguished from schizophrenia by their prominent obsessions, compulsions, preoccupations with appearance or body odor, hoarding, or body-focused repetitive behaviors.

**Posttraumatic stress disorder.** Posttraumatic stress disorder may include flashbacks that have a hallucinatory quality, and hypervigilance may reach paranoid proportions. But a trau-



matic event and characteristic symptom features relating to reliving or reacting to the event are required to make the diagnosis.

**Autism spectrum disorder or communication disorders.** These disorders may also have symptoms resembling a psychotic episode but are distinguished by their respective deficits in social interaction with repetitive and restricted behaviors and other cognitive and communication deficits. An individual with autism spectrum disorder or communication disorder must have symptoms that meet full criteria for schizophrenia, with prominent hallucinations or delusions for at least 1 month, in order to be diagnosed with schizophrenia as a comorbid condition.

**Other mental disorders associated with a psychotic episode.** The diagnosis of schizophrenia is made only when the psychotic episode is persistent and not attributable to the physiological effects of a substance or another medical condition. Individuals with a delirium or major or minor neurocognitive disorder may present with psychotic symptoms, but these would have a temporal relationship to the onset of cognitive changes consistent with those disorders. Individuals with substance/medication-induced psychotic disorder may present with symptoms characteristic of Criterion A for schizophrenia, but the substance/medication-induced psychotic disorder can usually be distinguished by the chronological relationship of substance use to the onset and remission of the psychosis in the absence of substance use.

### Comorbidity

Rates of comorbidity with substance-related disorders are high in schizophrenia. Over half of individuals with schizophrenia have tobacco use disorder and smoke cigarettes regularly. Comorbidity with anxiety disorders is increasingly recognized in schizophrenia. Rates of obsessive-compulsive disorder and panic disorder are elevated in individuals with schizophrenia compared with the general population. Schizotypal or paranoid personality disorder may sometimes precede the onset of schizophrenia.

Life expectancy is reduced in individuals with schizophrenia because of associated medical conditions. Weight gain, diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular and pulmonary disease are more common in schizophrenia than in the general population. Poor engagement in health maintenance behaviors (e.g., cancer screening, exercise) increases the risk of chronic disease, but other disorder factors, including medications, lifestyle, cigarette smoking, and diet, may also play a role. A shared vulnerability for psychosis and medical disorders may explain some of the medical comorbidity of schizophrenia.

## Schizoaffective Disorder

### Diagnostic Criteria

- A. An uninterrupted period of illness during which there is a major mood episode (major depressive or manic) concurrent with Criterion A of schizophrenia.  
**Note:** The major depressive episode must include Criterion A1: Depressed mood.
- B. Delusions or hallucinations for 2 or more weeks in the absence of a major mood episode (depressive or manic) during the lifetime duration of the illness.
- C. Symptoms that meet criteria for a major mood episode are present for the majority of the total duration of the active and residual portions of the illness.
- D. The disturbance is not attributable to the effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication) or another medical condition.

**Anexo 2**

**Consentimento Informado**



## CONSENTIMENTO INFORMADO

### **Título do estudo:**

O Efeito do Exercício Físico nos níveis salivares da Alfa-Amilase e Cortisol , e séricos da S100B e BDNF, e na Qualidade de Vida em Pessoas com Esquizofrenia

### **Enquadramento:**

Hospital ou Instituição: (1) Casa de Saúde Rainha Santa Isabel;

(2) Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra.

Nome investigador principal: Emanuel Antunes de Oliveira

Orientação: Professor Doutor José Pedro Ferreira

Coorientação: Professora Doutora Ana Maria Botelho Teixeira

### **Explicação do estudo:**

Antes de concordar em participar neste estudo de investigação, é importante que leia e compreenda toda a informação presente neste documento, designado por Consentimento Informado. Este contém uma explicação completa do estudo para o qual está a ser convidada a participar e deverá ser assinado se decidir colaborar.

Este projeto de intervenção terá a duração mínima de 16 semanas, todos os participantes serão sujeitos a uma avaliação inicial e outra final. A intervenção neste projeto consiste na aplicação de um programa de exercício físico (caminhada) durante 16 semanas.

As avaliações baseiam-se em 4 testes de variáveis psicológicas e três de variáveis biológicas.

Como técnicas de recolha das variáveis psicológicas vamos utilizar os instrumentos de avaliação Medical Outcomes Study 36 — Item Short Form SF-36, version 2; Self Esteem Scale – Rosenberg; Physical Self Perception Profile (PSPPP); Satisfaction with life scale (SWLS).

Como técnicas de recolha das variáveis biológicas para analisar os níveis de concentração da alfa-amílase e cortisol salivares e séricos da proteína S100B e BDNF. A alfa-amílase salivar é mensurada através da recolha da saliva, utilizando tubos próprios para o efeito. Os níveis serão determinados através do método de espectrofotometria por ELISA com os “kits” utilizados.

A S100B e a BDNF são mensuráveis através da recolha de plasma sanguíneo dos indivíduos em estudo. Os níveis serão determinados através do método de espectrofotometria por ELISA com os “kits” utilizados.

Os dados são primários pois vão ser recolhidos especificamente para este estudo. Os dados serão recolhidos em pessoas com esquizofrenia em regime longo internamento (institucionalizadas) ou em reabilitação psicossocial na Casa de Saúde Rainha Santa Isabel (Condeixa-a-Nova), do Instituto das Irmãs Hospitaleiras do Sagrado Coração de Jesus (IHSCJ). A amostra é não-probabilística, sendo constituída a partir de uma amostra de conveniência composta por um conjunto indivíduos que estão disponíveis num determinado local e momento para poderem vir a integrar um dos três grupos intervenientes no estudo experimental.

A população alvo deste estudo, será constituída por três grupos de pessoas do sexo feminino, com esquizofrenia, residentes em projetos de reabilitação psicossocial ou em unidades de longo internamento na Casa de Saúde Rainha Santa Isabel. O primeiro grupo é constituído por pessoas com esquizofrenia inseridas em projetos de reabilitação psicossocial da Casa de Saúde Rainha Santa Isabel, inseridas num programa de exercício físico. O segundo grupo é constituído por pessoas com esquizofrenia em regime de longo internamento na Casa de Saúde Rainha Santa Isabel inseridas num programa de exercício físico. O terceiro grupo (controlo) é constituído por pessoas com esquizofrenia em regime de longo internamento na Casa de Saúde Rainha Santa Isabel, sem prática de exercício físico.

Os participantes no programa de treino de exercício físico serão escolhidos entre a população com diagnóstico de Esquizofrenia em regime de longo internamento, tendo por base três pressupostos: indivíduos do sexo feminino; que frequentem entre três a cinco sessões por semana do programa exercício físico; grupos devem ser homogéneos.



**Condições e financiamento:**

Este estudo é financiado pelo programa doutoral e complementado pelo investigador. A participação no estudo não será sujeita a pagamento e não acarreta qualquer custo para si. Os elementos que participarem neste tudo e integrarem o programa de treino de exercício físico, vão beneficiar diretamente dos benefícios do exercício físico verificados por vários estudos na população em geral. No entanto, os conhecimentos obtidos nesta investigação podem beneficiar outras pessoas.

Estamos a pedir a sua autorização para participar nesta investigação. Se decidir colaborar, terá de ler e assinar este documento. A decisão de participar ou não neste estudo é só sua e totalmente voluntária. Pode decidir não participar ou pode desistir do estudo.

**Confidencialidade e anonimato:**

Durante a realização desta investigação não serão obtidos registos pessoais (para além da idade, sexo e nível de escolaridade). Todos os contactos serão feitos em contexto da Casa de Saúde Rainha Santa Isabel. Os resultados desta investigação poderão ser publicados por razões científicas.

Os dados recolhidos nesta investigação, serão propriedade da equipa de investigação, coordenada pelo investigador principal. Os dados só serão utilizados pela equipa de investigação e apenas na investigação descrita neste documento.

**Desde já agradeço a atenção e disponibilidade despendidas**

**Nome** - Emanuel Antunes de Oliveira

**Profissão** - Terapeuta Ocupacional


**Local de trabalho** - Casa de Saúde Rainha Santa Isabel

**Contacto telefónico** - 917455019

**Endereço eletrónico** - [emanuelto@gmail.com](mailto:emanuelto@gmail.com)

Por favor, leia com atenção a seguinte informação. Se achar que algo está incorreto ou que não está claro, não hesite em solicitar mais informações. Se concorda com a proposta que lhe foi feita, queira assinar este documento.

Assinatura/s de quem pede consentimento:



Declaro ter lido e compreendido este documento, bem como as informações verbais que me foram fornecidas pela/s pessoa/s que acima assina/m. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura, recusar participar neste estudo sem qualquer tipo de consequências. Desta forma, aceito participar neste estudo e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando em que apenas serão utilizados para esta investigação e nas garantias de confidencialidade e anonimato que me são dadas pelo/a investigador/a.

Tomo conhecimento e aceito a realização de recolha e análise ao sangue e à saliva para que sejam analisadas as concentrações salivares da alfa-amilase Cortisol e séricos da S100B e da BDNF .

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**SE NÃO FOR O PRÓPRIO A ASSINAR POR IDADE OU INCAPACIDADE**

**(se o menor tiver discernimento deve também assinar em cima, se consentir)**

NOME: \_\_\_\_\_

BI/CC N.º: \_\_\_\_\_ DATA OU VALIDADE \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

GRAU DE PARENTESCO OU TIPO DE REPRESENTAÇÃO: \_\_\_\_\_

ASSINATURA \_\_\_\_\_

ESTE DOCUMENTO É COMPOSTO DE 4 PÁGINA /S E FEITO EM DUPLICADO: UMA VIA PARA O /A INVESTIGADOR /A, OUTRA PARA A PESSOA QUE CONSENTE

## **Anexo 3**

### **Parecer sobre Estudo Clínico do Núcleo de Apoio à Investigação para a Saúde Mental do IIHSCJ**





Dr. Emanuel Antunes de Oliveira  
CC: Dra. Anabela Teixeira

NOSSA REFERÊNCIA

10.12.2015 002066

**ASSUNTO: Parecer sobre o estudo clínico "O efeito do exercício físico na qualidade de vida e nos níveis séricos da S100B salivares da alfa-amiláse em pessoas com esquizofrenia"**

Exmo Investigador,

Após análise do protocolo de estudo apresentado ao Núcleo de Apoio à Investigação do IIHSCJ do estudo **"O efeito do exercício físico na qualidade de vida e nos níveis séricos da S100B salivares da alfa-amiláse em pessoas com esquizofrenia"** somos de parecer favorável do seu desenvolvimento e que o mesmo tem condições metodológicas para prosseguir, cumprindo as orientações éticas exigidas para o efeito seguindo a legislação atual.

Com os nossos melhores cumprimentos,

Lisboa, 08.12.2015

A Vogal do IIHSCJ

  
Paula Carneiro

Responsável pela área Assistencial do IIHSCJ e membro do NAI\_HSC

MOD.03.00

Instituto das Irmãs Hospitaleiras do Sagrado Coração de Jesus  
Rua Prof. Luís da Cunha Gonçalves, 5 - 1ª Esq - 1400-826 Lisboa  
Tel.: (+351) 217 108 140 - Fax: (+351) 217 108 149  
[www.irmashospitaleiras.pt](http://www.irmashospitaleiras.pt)

Página 1 de 2



**Anexo 4**

**Parecer sobre Estudo Clínico do Diretor Clínico da CSRSI**







Irmãs  
Hospitaleiras

CASA DE SAÚDE  
RAINHA SANTA ISABEL

## DECLARAÇÃO

ASSUNTO: Pedido para realização de projeto de investigação.

Exmo. Sr. Emanuel Antunes de Oliveira, Prof. Doutor José Pedro Ferreira e Prof.ª Doutora Ana Maria Botelho Teixeira,

Depois de avaliada a sua proposta para realização nesta instituição do estudo, "O Efeito do Exercício Físico na Qualidade de Vida e nos níveis séricos da S100B e salivares da Alfa-Amiláse em Pessoas com Esquizofrenia", vimos comunicar-lhe que a mesma poderá ser realizada dentro dos pressupostos explicitados no protocolo do estudo.

Esta autorização só será válida depois de nos enviar (por correio postal ou eletrónico) a "Declaração de Compromisso Referente à Execução e Divulgação do Estudo" devidamente assinada.

Com os nossos melhores cumprimentos,

O Diretor Clínico

Duarte Falcão

ANEXOS: Declaração de Compromisso Referente à Execução e Divulgação do Estudo

MOD.188.00

Instituto das Irmãs Hospitaleiras do Sagrado Coração de Jesus  
Rua P. Bento Menni, 3150-146 Condeixa-a-Nova  
Telf.: (+351) 239 949 070 - Fax: (+351) 239 965 329  
[www.irmashospitaleiras.pt/csrsi](http://www.irmashospitaleiras.pt/csrsi)



## **Anexo 5**

### **Declaração de Compromisso referente a execução e divulgação do estudo**





Irmãs  
Hospitaleiras

CASA DE SAÚDE  
RAINHA SANTA ISABEL

## DECLARAÇÃO DE COMPROMISSO REFERENTE À EXECUÇÃO E DIVULGAÇÃO DO ESTUDO

Eu, Emanuel Antunes de Oliveira Terapeuta Ocupacional na Casa de Saúde Rainha Santa Isabel e investigador pela Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra, declaro que todos os processos do estudo "O efeito do exercício físico na Qualidade de Vida e nos níveis séricos da S100B e salivares da Alfa-amilase em pessoas com Esquizofrenia", serão realizados por mim ou pela equipa que coordeno, tal como descrito no projeto de investigação/ Protocolo do Estudo previamente enviado para a Vossa instituição.

Declaro ainda que:

1. Farei menção ao Instituto das Irmãs Hospitaleiras do sagrado Coração de Jesus – Casa de Saúde Rainha Santa Isabel, Condeixa, na seção de agradecimentos, em todas as publicações que forem efetuadas com este estudo;
2. Irei enviar-vos todas as referências de eventuais publicações deste estudo;
3. Estarei disponível, em data a acordar, para apresentar uma breve comunicação sobre o estudo no Vosso estabelecimento de saúde, quando este estiver finalizado;
4. Deixarei uma cópia com os resultados do estudo referentes às pessoas atendidas no estabelecimento de saúde (quando aplicável).

16 de Junho 2014)

O Investigador

MOD.189.01

Instituto das Irmãs Hospitaleiras do Sagrado Coração de Jesus  
Rua P. Bento Menin, 3150-144 Condeixa-a-Nova  
Telf.: [+351] 239 949 070 - Fax: [+351] 239 945 329  
[www.irmashospitaleiras.pt/csrsi](http://www.irmashospitaleiras.pt/csrsi)



**Anexo 6**

**Medical Outcomes Study – 36 Short Form Survey  
Questionário de Estado de Saúde (SF-36)**





## Medical Outcome Study – 36 Short-form Survey (MOS SF – 36)

Tradução e adaptação J.P. Ferreira (1997), Universidade de Coimbra, a partir do MEDICAL OUTCOME STUDY (Short Version) desenvolvido Ware e Sherbourne (1992)

Para as perguntas 1 e 2, por favor coloque um círculo no número que melhor descreve a sua saúde

### 1. Em geral, diria que a sua saúde é:

Ótima .....	1
Muito boa .....	2
Boa .....	3
Razoável .....	4
Fraca .....	5

### 2. Comparando com o que acontecia há um ano, como descreve o seu estado geral actual:

Muito melhor .....	1
Com algumas melhoras .....	2
Aproximadamente igual .....	3
Um pouco pior .....	4
Muito pior .....	5

### 3. As perguntas que se seguem são sobre actividades que executa no seu dia-a-dia. Será que a sua saúde o/a limita nestas actividades? Se sim, quanto?

(Por favor assinale com um círculo um número em cada linha)

	Sim, muito limitado/a	Sim, um pouco limitado/a	Não, nada limitado/a
a. Actividades violentas, tais como correr, levantar pesos, participar em desportos violentos	1	2	3
b. Actividades moderadas, tais como deslocar uma mesa ou aspirar a casa	1	2	3
c. Levantar ou pegar nas compras de mercearia .....	1	2	3
d. Subir vários lanços de escada .....	1	2	3
e. Subir um lanço de escadas .....	1	2	3
f. Inclinar-se, ajoelhar-se ou baixar-se .....	1	2	3
g. Andar mais de 1 Km .....	1	2	3
h. Andar várias centenas de metros .....	1	2	3
i. Andar uma centena de metros .....	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se sozinho/a .....	1	2	3

**4. Durante as últimas 4 semanas teve, no seu trabalho ou actividades diárias, algum dos problemas apresentados a seguir como consequência do seu estado de saúde físico?**

Quanto tempo, nas últimas quatro semanas...	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Diminuiu o tempo gasto a trabalhar ou noutras actividades .....	1	2	3	4	5
b. Fez menos do que queria? .....	1	2	3	4	5
c. Sentiu-se limitado/a no tipo de trabalho ou outras actividades....	1	2	3	4	5
d. Teve dificuldade em executar o seu trabalho ou outras actividades (por exemplo, foi preciso mais esforço).....	1	2	3	4	5

**5. Durante as últimas 4 semanas, teve com o seu trabalho ou com as suas actividades diárias, algum dos problemas apresentados a seguir devido a quaisquer problemas emocionais (tal como sentir-se deprimido/a ou ansioso/a)?**

Quanto tempo, nas últimas quatro semanas...	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Diminuiu o tempo gasto a trabalhar ou noutras actividades .....	1	2	3	4	5
b. Fez menos do que queria? .....	1	2	3	4	5
c. Executou o seu trabalho ou outras actividades menos cuidadosamente do que era costume.....	1	2	3	4	5

Para cada uma das perguntas 6, 7 e 8, por favor ponha um círculo no número que melhor descreve a sua saúde

**6. Durante as últimas 4 semanas, em que medida é que a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram no seu relacionamento social normal com a família, amigos, vizinhos ou outras pessoas?**

Absolutamente nada .....	1
Pouco .....	2
Moderadamente .....	3
Bastante .....	4
Imenso .....	5

**7. Durante as últimas 4 semanas teve dores?**

Nenhumas .....	1
Muito fracas .....	2
Ligeiras .....	3
Moderadas .....	4
Fortes .....	5
Muito fortes .....	6

**8. Durante as últimas 4 semanas, de que forma é que a dor interferiu com o seu trabalho normal (tanto o trabalho fora de casa como o trabalho doméstico)?**

Absolutamente nada .....	1
Um pouco .....	2
Moderadamente .....	3
Bastante .....	4
Imenso .....	5

9. As perguntas que se seguem pretendem avaliar a forma como se sentiu e como lhe correram as coisas nas últimas quatro semanas.

Para cada pergunta, coloque por favor um círculo à volta do número que melhor descreve a forma como se sentiu.

Certifique-se que coloca um círculo em cada linha.

Quanto tempo, nas últimas quatro semanas...	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Se sentiu cheio/a de vitalidade? .....	1	2	3	4	5
b. Se sentiu muito nervoso/a? .....	1	2	3	4	5
c. Se sentiu tão deprimido/a que nada o/a animava? .....	1	2	3	4	5
d. Se sentiu calmo/a e tranquilo/a? .....	1	2	3	4	5
e. Se sentiu com muita energia? .....	1	2	3	4	5
f. Se sentiu deprimido? .....	1	2	3	4	5
g. Se sentiu estafado/a? .....	1	2	3	4	5
h. Se sentiu feliz? .....	1	2	3	4	5
i. Se sentiu cansado/a? .....	1	2	3	4	5

10. Durante as últimas quatro semanas, até que ponto é que a sua saúde física ou problemas emocionais limitaram a sua actividade social (tal como visitar amigos ou familiares próximos)?

Sempre .....	1
A maior parte do tempo .....	2
Algum tempo .....	3
Pouco tempo .....	4
Nunca .....	5

11. Por favor, diga em que medida são verdadeiras ou falsas as seguintes afirmações.

Ponha um círculo para cada linha.

	Absolutamente verdade	Verdade	Não sei	Falso	Absolutamente falso
a. Parece que adoço mais facilmente do que os outros .....	1	2	3	4	5
b. Sou tão saudável como qualquer outra pessoa .....	1	2	3	4	5
c. Estou convencido/a que a minha saúde vai piorar .....	1	2	3	4	5
d. A minha saúde é ótima .....	1	2	3	4	5



**Anexo 7**

**Perfil de Auto-Percepção Física - Versão Clínica Reduzida  
(PSPP-VCR)**





### Perfil de Auto-Percepção Física (Versão clínica reduzida)

Tradução e adaptação J.P. Ferreira (2006), Universidade de Coimbra, a partir do Physical Self-Perception Profile (Short Clinical Version) desenvolvido por K.R. Fox (2006), Department of Exercise and Health Sciences, University of Bristol.

Estas são afirmações que permitem às pessoas descrever-se a si mesmas. Para cada linha:

1. Decida **qual** das duas afirmações o descreve melhor (a afirmação da esquerda **ou** a da direita)
2. Assinale com uma **CRUZ** o lado que merece a sua maior concordância (quase verdade para mim **ou** realmente verdade para mim).

Por favor, não assinale com uma CRUZ em ambos os lados

	Realmente verdade para mim	Quase verdade para mim		<u>EXEMPLO</u>		Quase verdade para mim	Realmente verdade para mim
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas são muito competitivas	MAS	Outras não são assim tão competitivas	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas conseguem ser fisicamente activas no seu dia-a-dia	MAS	Outras acham difícil a actividade física diária	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas acham que, quando comparadas com a maioria, a sua saúde física não é a melhor	MAS	Outras acham que, quando comparadas com a maioria, têm uma saúde física muito boa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas sentem que não são muito boas a praticar desporto	MAS	Outras sentem que são mesmo boas em qualquer desporto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas sentem que, comparadas com a maioria da sua idade, têm um corpo atraente	MAS	Outras sentem que, comparadas com a maioria da sua idade, não têm um corpo propriamente atraente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas sentem que são fisicamente fortes para a sua idade	MAS	Outras sentem que lhes falta força física quando comparadas com pessoas da sua idade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Realmente verdade para mim	Quase verdade para mim			Quase verdade para mim	Realmente verdade para mim	
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas sentem-se extremamente satisfeitas pelo que são fisicamente	MAS	Outras sentem-se um pouco insatisfeitas pelo que são fisicamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas sentem-se confiantes quanto à sua capacidade de desempenhar as suas actividades e tarefas do dia-a-dia	MAS	Outras sentem-se menos capazes de desempenhar as suas actividades e tarefas do dia-a-dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas sentem que têm de visitar frequentemente o seu médico por causa da sua saúde física	MAS	Outras são fisicamente saudáveis e raramente visitam o seu médico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas sentem que são capazes de ter um bom desempenho em actividades desportivas	MAS	Outras sentem que não têm um bom desempenho no desporto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas sentem que o seu físico ou figura são por vezes admirados	MAS	Outras raramente sentem que são admiradas pela aparência do seu físico ou figura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas sentem falta de confiança na sua força física	MAS	Outras sentem-se muito confiantes relativamente à sua força física	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas sentem-se extremamente orgulhosas face à forma como são e àquilo que são capazes de fazer em termos físicos	MAS	Outras raramente sentem orgulho na forma como são fisicamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Realmente verdade para mim	Quase verdade para mim		MAS		Quase verdade para mim	Realmente verdade para mim
13	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas sentem-se confiantes quanto à capacidade de se manterem regularmente activos e em forma		Outras <b>não</b> se sentem confiantes quanto à capacidade de se manterem regularmente activos e em forma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas <b>não</b> se sentem muito confiantes quanto à capacidade de se manterem fisicamente saudáveis.		Outras sentem-se bastante confiantes quanto à capacidade de se manterem fisicamente saudáveis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas são mais lentas do que a maioria, no que diz respeito à aprendizagem de gestos técnicos desportivos		Outras parecem ser mais rápidas na aprendizagem de gestos técnicos desportivos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas sentem que o seu corpo tem uma boa aparência para a idade que têm		Outras sentem que o seu corpo <b>não</b> apresenta uma aparência tão boa quanto desejariam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas sentem que <b>não</b> são tão boas a lidar com situações que requerem força física		Outras sentem que frequentemente se saem bem quando envolvidas em situações que requerem força física	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas têm sempre sentimentos positivos acerca da sua parte física		Outras por vezes <b>não</b> têm sentimentos positivos acerca da sua parte física	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Realmente verdade para mim	Quase verdade para mim			Quase verdade para mim	Realmente verdade para mim	
19	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Quando se trata da sua parte física, algumas pessoas <b>não</b> se sentem muito confiantes	MAS	Outras parecem ter uma sensação real de confiança na sua parte física	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Algumas pessoas sentem-se confiantes acerca da capacidade de tomar conta de si mesmas, fisicamente	MAS	Outras sentem-se menos confiantes acerca da capacidade de tomar conta de si mesmas, fisicamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## **Anexo 8**

### **Escala de Autoestima de Rosenberg (RSES)**



**ESCALA DE AUTO - ESTIMA (Rosenberg, 1965)**

Adaptação efectuada por José Pedro Leitão Ferreira (2001), Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra, a partir da Rosenberg Self-Esteem Scale elaborada por Morris Rosenberg (1965).

Para cada item faça uma cruz sobre o rectângulo que corresponde à concepção de valor que tem por si próprio(a):

	Concordo completame nte	Concordo	Discordo	Discordo completame nte
1. Sinto que sou uma pessoa de valor, pelo menos num plano de igualdade com os outros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sinto que tenho um bom número de qualidades.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Em termos gerais estou inclinado(a) a sentir que sou um(a) falhado(a).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Estou apto(a) para fazer coisas tão bem como a maioria das pessoas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Sinto que não tenho muito de que me orgulhar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Eu tomo uma atitude positiva perante mim mesmo(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. No geral, estou satisfeito(a) comigo mesmo(a).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Gostava de ter mais respeito por mim mesmo(a).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Sinto-me por vezes inútil.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Por vezes penso que não sou nada bom (a).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>





## **Anexo 9**

### **Questionário de avaliação do bem-estar subjetivo (SWLS)**







## **Anexo 10**

**e-Poster - The effect of a 16 – week walking program on biomarkers, physical fitness, health related quality of life and self-perceptions of adults with schizophrenia**



## EW544

### Effectiveness of Brief Individual Cognitive Behavioral Therapy for auditory hallucinations in a sample of Egyptian patients with schizophrenia

D. Nagui Rizk<sup>1,\*</sup>, H. Salama<sup>1</sup>, T. Molokhiya<sup>1</sup>, L. Kassem<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Alexandria university, neuropsychiatry department, Alexandria, Egypt

<sup>2</sup> National Institute of Health, Department of health and human services, Maryland, USA

\* Corresponding author.

E-mail address: dalianagui82@hotmail.com (D. Nagui Rizk)

**Background** Auditory hallucination is one of the most common symptoms in schizophrenia. The frequency of the auditory hallucinations and ensuing distress make the individual believe that these voices are not able to be controlled and to be coped with.

**Aim** Testing the effectiveness of brief cognitive behavioral therapy for psychosis (CBTp) for auditory hallucinations, using it in modifying the beliefs about the voices and improving symptom severity and overall functioning.

**Methods** Forty participants with schizophrenia were randomized into intervention and control groups. Intervention group were 20 patients who received 8 individual sessions of CBTp plus Treatment As Usual (TAU) over 8 weeks and the control group were the other 20 patients who received TAU only. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Arabic version of Beliefs About Voices Questionnaire (BAVQ) and the General Assessment of Functioning scale (GAF) were assessed at baseline and at the end of the study.

**Results** Intervention group showed a statistically significant increase in GAF ( $P=0.012$ ), a statistically significant reduction regarding the Positive ( $P<0.001$ ), Negative ( $P=0.008$ ), General ( $P<0.001$ ) and total ( $P\leq 0.001$ ) sub-scales of PANSS. Regarding BAVQ, Intervention group showed a statistically significant reduction in Malevolence ( $P=0.008$ ), Engagement ( $P=0.001$ ); and showed a statistically significant increase in Resistance ( $P=0.049$ ) compared to control.

**Conclusions** Brief cognitive behavioral therapy for auditory hallucinations can improve severity of schizophrenia, increase the level of functioning and improve the beliefs about the voices.

**Keywords** Schizophrenia; Auditory hallucinations; Brief cognitive behavioral therapy

**Disclosure of interest** The authors have not supplied their declaration of competing interest.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.662>

## EW545

### The effect of a 16-week walking program on biomarkers, physical fitness, health related quality of life and self-perceptions of adults with schizophrenia

E. Oliveira<sup>1,\*</sup>, M. Uba-Chupel<sup>2</sup>, D. Sousa<sup>3</sup>, C. Rocha<sup>4</sup>, A. Teixeira<sup>2</sup>, P. Ferreira<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sisters Hospitaliers of the Sacred Heart of Jesus, Occupational Therapy - Casa Saúde Rainha Santa Isabel, Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> Faculty of Sport Sciences and Physical Education- University of Coimbra, Research Unit for Sport and Physical Activity, Coimbra, Portugal

<sup>3</sup> Sisters Hospitaliers of the Sacred Heart of Jesus, Nurse - Casa Saúde Rainha Santa Isabel, Coimbra, Portugal

<sup>4</sup> Polytechnic Institute of Coimbra- ESTESC - Coimbra Health School, Department Complementary Sciences- INESCC, Coimbra, Portugal

\* Corresponding author.

**Introduction** People with schizophrenia exhibit low levels of physical activity, which have impact on physical and mental health



as well as overall quality of life (QOL). Mental and physical benefits of exercise are known, although the mechanisms through which physical exercise improves schizophrenia symptoms are not fully understood.

**Objectives** To assess the effect of a 16-week exercise program (EP) on the expression of BDNF and S100B biomarkers, physical fitness, health related quality of life and self-perceptions of adults with schizophrenia.

**Methods** Thirty-five patients with schizophrenia (PwSZ) were divided in three groups Institutionalized Patients ( $n=11$ ); Psychosocial Rehabilitation ( $n=13$ ); and Control Group ( $n=11$ ). The EP consisted of one-hour walking session three times a week during 16 weeks. All participants were assessed before and after EP using the six minutes walking test, a psychological tests battery including MOS Short Form 36, Rosenberg Self-Esteem Scale, Physical Self-Perception Profile, Satisfaction with Life Scale as well as the BDNF and S100B measurements using serum analysis.

**Results** No significant statistical differences were found both for BDNF and S100B levels as a result of exercise. Additionally, no significant statistical differences were found for Physical Self-concept and Global Self-esteem changes as a result of the walking program (WP). However, PwSZ showed significant statistical differences on the satisfaction with life ( $P<0.05$ ) and on the perceived health related QOL ( $P<0.05$ ) in all groups participating in the EP.

**Conclusion** In spite of the limited impact of the WP in PwSZ, this group may obtain positive outcomes of the exercise participation based on a more positive attitude towards life.

**Disclosure of interest** The authors have not supplied their declaration of competing interest.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.663>

## EW546

### Social cognition across stages and forms of schizophrenia

O. Papsuev\*, M. Minyaycheva, L. Movina, I. Gurovich

Moscow Research Institute of Psychiatry, Outpatient Psychiatry and Organization of Psychiatric Care, Moscow, Russia

\* Corresponding author.

**Introduction** Social cognition is considered as a main predictor of functional outcomes and a candidate for endophenotype of schizophrenia. We hypothesize that social cognition capacities follow the course of schizophrenia as a prodromal disorder.

**Objective** To investigate social cognition across different groups of patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders.

**Aims** To evaluate social cognitive impairments in patients with first episode psychoses (FEP), chronic schizophrenia (CS) and schizophrenia-spectrum disorders (SSD).

**Methods** In a cross-sectional study, 71 patients with FEP, CS and SSD were assessed with a battery of clinical and social cognitive tests. Three key social cognitive domains were assessed: emotion perception, Theory of Mind and attributional style.

**Results** Patients with schizoaffective disorder and schizotypal disorder showed better scores in Hinting task (mean ranks: 47.0 and 39.9 respectively) than patients with less favourable forms of schizophrenia (mean ranks: 24.7 and 30.2 respectively) ( $P=0.003$ ). Patients with FEP showed better results in Hinting task ( $18.1\pm 2.4$ ) versus CS patients ( $17.4\pm 2.0$ ) ( $P<0.05$ ). No differences in emotion perception (Ekman-60 task) among FEP and CS patients were detected. Patients with schizoaffective disorder showed better scores in emotional processing comparing to all forms of schizophrenia patients (mean ranks 49.1 vs. 30.1, 34.5, 28.0,  $P<0.05$ ). No significant differences in attributional style were registered.

**Conclusions** Emotion perception and Theory of Mind domains show different level of impairment across FEP and CS patients and across forms of schizophrenia. Further longitudinal studies







**Anexo 11**

**THEME: EVALUATION & INTERVENTION IN HEALTH**

**School of Health Sciences**

**Effectiveness of health intervention programs**



## THE EFFECT OF A WALKING PROGRAM ON QUALITY OF LIFE AND WELL-BEING OF PEOPLE WITH SCHIZOPHRENIA

**E. Oliveira**<sup>1, 2, 3</sup>; **M. Uba-Chupel**<sup>2</sup>; **G. Furtado**<sup>2</sup>; **D. Sousa**<sup>1</sup>; **C. Rocha**<sup>4</sup>; **A. Teixeira**<sup>2</sup>; **P. Ferreira**<sup>2</sup>.

1 Sisters Hospitallers of the Sacred Heart of Jesus - Casa Saude Rainha Santa Isabel, Condeixa; 2 Faculty of Sport Sciences and Physical Education- University of Coimbra, Research Unit for Sport and Physical Activity, Coimbra; 3 Polytechnic Institute of Leiria - ESSLei School of Health Sciences, Leiria; 4 Polytechnic Institute of Coimbra- ESTESC - Coimbra Health School, Department Complementary Sciences- INESCC, Coimbra.

Schizophrenia is a serious mental illness and chronic (Malchow et al, 2013; Vancampfort et al, 2012), has a profound effect on the health and well-being (De Hert et al, 2009), related marked with the nature of the psychotic symptoms (Strassnig, Signorile, Gonzalez, & Harvey, 2014). The exercise has the potential to improve the life of people with schizophrenia improving physical health and alleviating psychiatric symptoms (Richardson et al., 2005). However, the most people with schizophrenia remain sedentary and lack of access to exercise programs are barriers to achieve the health benefits (Beebe et al., 2013).

**Objectives:** i) to evaluate the effect of exercise on the type of intervention in mental health, in salivary levels of the alpha amylase and cortisol and serum levels of S100B and BDNF, and quality of life and self perception of the physical domain of people with schizophrenia.

**Material and methods:** The sample consisted of 31 females in long-term institutions in the Health House Rainha Santa Isabel, aged 25 and 63, and diagnosis of schizophrenia according to the DSM-IV-TR. Physical fitness was assessed to 6MWD. The biological variables were determined by means of the ELISA technique. The psychological variables were assessed to SF-36, PSPP-SCV, RSES and SWLS.

**Results:** The walking exercise has a positive impact on physical fitness and physical components of the psychological tests of people with schizophrenia.

**Conclusions:** The walking program enhances the quality of life and self perception of the physical domain and physical fitness of people with schizophrenia.

**Keywords:** schizophrenia, exercise, biomarkers, quality of life, self perception of the physical domain.

**Comunicação no 3<sup>rd</sup> IPLEiria International Health Congress – Health, Demographic chances and Well-being**

Theme: Evaluation & Intervention in Health - School of Health Sciences,  
Effectiveness of Health Intervention Programs

THE EFFECT OF A WALKING PROGRAM ON QUALITY OF LIFE AND WELL-BEING OF PEOPLE WITH SCHIZOPHRENIA