



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ISABEL ALEXANDRA TEIXEIRA REZENDE PEREIRA

***ESQUIZOFRENIA E PERTURBAÇÕES DELIRANTES
NA SUA RELAÇÃO COM AS PERSONALIDADES
ESQUIZOTÍPICA E PARANÓIDE***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PSIQUIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ LUÍS PIO ABREU**

MARÇO/2012

Esquizofrenia e Perturbações Delirantes na Sua Relação Com as Personalidades Esquizotípica e Paranáide

Isabel Alexandra Teixeira Rezende Pereira¹, Prof. Dr. José Luís Pio Abreu²

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

²Professor de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Isabel Alexandra Rezende- Rua José Régio, 128 1º Esq; 4445-487, Ermesinde

Email: isabelrezende26@gmail.com

Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	5
Introdução.....	7
<i>Objetivo deste estudo</i>	10
Material e métodos	11
Resultados.....	15
<i>Que relações entre as psicoses e os transtornos de personalidade foram estudadas?</i>	15
<i>Que características genéticas, familiares ou ambientais destes transtornos, foram encontradas?</i>	21
Discussão e limitações	31
<i>Que relações foram encontradas entre as psicoses e os transtornos de personalidade?</i>	31
<i>Que características genéticas, familiares ou ambientais destes transtornos, foram encontradas?</i>	33
<i>Limitações deste estudo</i>	37
Conclusão	38
Agradecimentos	40
Referências bibliográficas.....	42

RESUMO

Introdução: A autonomia das psicoses delirantes em relação à esquizofrenia, sempre foi uma questão controversa, e existem problemas quanto ao uso do modelo axial da DSM-IV, uma vez que esta não diferencia convenientemente a esquizofrenia dos transtornos delirantes, e uma vez também que esta não articula o Eixo I com o Eixo II, o qual pode ser determinante ou agravante do Eixo I. Também a questão das personalidades tem então estado sob escrutínio recente, desde que se percebeu que a personalidade esquizotípica pode anteceder a esquizofrenia, e existem alguns estudos que indicam que alguns indivíduos que desenvolvem esquizofrenia ou algum outro transtorno psicótico apresentam previamente transtorno de personalidade esquizotípica.

Objetivos: O principal objetivo deste estudo focou a possível relação existente entre estes distúrbios do Eixo I, e os transtornos de personalidade esquizotípica e paranóide.

Métodos: Para responder a estas problemáticas recorreu-se a uma metanálise da bibliografia existente, avaliando-se vinte e um artigos que apresentavam informação relativa às relações familiares, genéticas, e de antecedentes, entre estes distúrbios.

Resultados e conclusão: Após o enquadramento de todos os resultados, conclui-se que a psicose delirante e a esquizofrenia podem ser consideradas entidades separadas, pois apresentam antecedentes que as distinguem. Existem fatores de risco diferentes, mais prevalentes em cada distúrbio, os ambientais e individuais mais frequentes na psicose delirante, e os genéticos na esquizofrenia.

A relação entre o transtorno de personalidade esquizotípica e a esquizofrenia, como seu antecedente mostrou-se também evidente, assim como a existência de um maior risco de transmissão genética, e de relação intrafamiliar, entre estas duas patologias.

Ficou no entanto por esclarecer, qual a relação entre o transtorno de personalidade paranóide e os distúrbios do Eixo I, principalmente a psicose delirante, tendo-se mostrado patente a necessidade de realizar novos estudos que demonstrem se de facto existe alguma relação entre o transtorno de personalidade paranóide e as psicoses delirantes, e se existe alguma causa genética na psicose delirante.

Palavras-chave: esquizofrenia, psicose delirante, transtorno de personalidade paranóide, transtorno de personalidade esquizotípica.

ABSTRACT

Background: The division between delusional disorders and schizophrenia has always been a controversial issue, plus the use of the Axis system from the DSM-IV presents some limitations, since not only does it not properly distinguish schizophrenia from delusional disorders, but it also fails to articulate Axis I with Axis II, being that the latter one may originate or aggravate conditions from Axis II. On the other hand, the personalities issue has also been recently reviewed, since it became evident that the schizotypal personality may precede the onset of schizophrenia, with previous studies having reported that some patients who develop schizophrenia or some other psychotic disorder had previously shown signs of a schizotypal personality disorder.

Objectives: The aim of this study was to focus on the possible relationship between these conditions from the Axis I and the schizotypal and paranoid personality disorders.

Methods: To address these issues we resorted to a meta-analysis of the existing literature, having reviewed twenty-one articles which reported on the family, genetic and background-related relationships between these disorders.

Results and conclusions: After analysing all of the results, we can conclude that the delusional disorder and schizophrenia may, in fact, be considered separate entities, since that they do feature distinct backgrounds. There are different risk factors which prevail in each disorder, the environmental and individual factors being more prevalent in the delusional disorder, and the genetic traits in schizophrenia.

The relationship between schizotypal personality disorder as a precedent condition to

schizophrenia has also proved to be quite evident, as well as the existence of a risk of genetic transmission, and of an intrafamilial connection between these two disorders.

However, the possible relationship between the paranoid personality disorder and the Axis I conditions, mainly the delusional disorder remain unclarified, having become apparent the need for further studies on the matter, which may report on whether in fact there is any correlation between these two diseases and if there is any genetic causes in the delusional disorder.

Keywords: schizophrenia, delusional disorder, paranoid personality disorder, schizotypal personality disorder.

Introdução

Os Eixos I e II

O sistema multiaxial da DSM-IV envolve uma avaliação de vários eixos, cada um dizendo respeito a uma área diferente de informação que pode auxiliar o médico no planeamento do tratamento e estabelecer o prognóstico. A classificação multiaxial DSM-IV inclui cinco eixos, sendo que os que importam estudar no âmbito deste trabalho são o Eixo I, que engloba os Transtornos Clínicos, principalmente os Transtornos Mentais, e o Eixo II que engloba os Transtornos de Personalidade. A utilização deste sistema multiaxial facilita a avaliação completa e sistemática dos diferentes transtornos mentais, e fornece um formato apropriado para organizar e comunicar a informação clínica para capturar a complexidade das situações clínicas e descrever a heterogeneidade de indivíduos com o mesmo diagnóstico. (American Academy of Family Physicians. and American Psychiatric Association. Work Group on DSM-IV-PC. 1995)

Eixo I- Diferenciação das psicoses entre si

Os diferentes transtornos nesta secção salientam diferentes aspetos das várias definições de psicótico. Na esquizofrenia o termo psicótico refere-se a delírios, quaisquer alucinações proeminentes, discurso desorganizado ou comportamento desorganizado ou catatónico, e no transtorno delirante, psicótico equivale a delirante. O transtorno delirante pode ser diferenciado da esquizofrenia pela ausência de alguns sintomas característicos da fase ativa, como alucinações auditivas ou visuais proeminentes, delírios bizarros, discurso desorganizado, comportamento amplamente desorganizado ou catatónico, e sintomas

negativos. Comparado com a esquizofrenia, o transtorno delirante provoca também menor impacto funcional.

Existem no entanto problemas quanto ao uso do modelo axial da DSM-IV, tais como limitações ao uso do Eixo I, uma vez que não diferencia convenientemente a esquizofrenia dos transtornos delirantes, e a falta de articulação do Eixo I com o Eixo II, o qual pode ser determinante ou agravante do Eixo I. Alguns estudos constataram que o transtorno delirante é mais comum entre parentes de indivíduos com esquizofrenia, e existem algumas evidências de que o transtorno da personalidade paranóide pode ser comum entre parentes biológicos em primeiro grau de indivíduos com transtorno delirante. Existem também estudos que indicam que alguns indivíduos que desenvolvem esquizofrenia ou algum outro transtorno psicótico apresentam previamente transtorno de personalidade esquizotípica, e que esta parece agregar-se nas famílias e ter maior prevalência entre os parentes biológicos em primeiro grau de indivíduos com esquizofrenia do que na população geral. (American Psychiatric Association. and American Psychiatric Association. Work Group to Revise DSM-III. 1987; Cardoso 2002; Sadock, Kaplan et al. 2007)

Eixo II- Diferenciação dos transtornos de personalidade entre si

Os transtornos da personalidade são reunidos em três agrupamentos, com base em similaridades descritivas. No agrupamento A, o agrupamento relevante neste estudo, encontram-se os transtornos da personalidade paranóide, esquizóide e esquizotípica. Para estes três transtornos da personalidade que podem ter relação com os transtornos psicóticos, existe um critério de exclusão, afirmando que o padrão de comportamento não deve ter ocorrido exclusivamente durante o curso de esquizofrenia, num transtorno do humor com aspetos psicóticos ou num outro transtorno psicótico. Vários estudos demonstram que os

transtornos do espectro da esquizofrenia, nomeadamente a esquizofrenia e o transtorno delirante, compartilham características comuns aos transtornos da personalidade do agrupamento A, principalmente o esquizotípico e o paranóide. (American Psychiatric Association. and American Psychiatric Association. Work Group to Revise DSM-III. 1987; Sadock, Kaplan et al. 2007)

Objetivo deste estudo

A autonomia dos transtornos delirantes em relação à esquizofrenia, sempre foi uma questão controversa. A DSM III, separa as duas entidades, considerando, numa rúbrica à parte, as psicoses delirantes, persecutórias, de grandeza, de ciúme, erotomaniacas e somáticas. A questão das personalidades tem então estado sob escrutínio recente, desde que se percebeu que a personalidade esquizotípica, mais do que qualquer outra, antecede a esquizofrenia.

Dado que estas patologias do foro psiquiátrico tem prevalência significativa na população, e que causam considerável sofrimento e incapacidade, quer aos próprios doentes, quer aos seus familiares ou parceiros, é de grande interesse encontrar uma resposta no sentido de perceber quais os seus fatores predisponentes, principalmente quando existe já um caso na família com qualquer um destes transtornos.

O principal objetivo deste estudo foca então a possível relação existente entre a esquizofrenia e transtorno delirante com a personalidade esquizotípica e personalidade paranóide, bem como as suas características genéticas, familiares, ambientais, ou outras.

Para responder a estas problemáticas recorre-se a uma metanálise da bibliografia existente, e tenta perceber-se qual a relação existente ente a esquizofrenia e os transtornos de personalidade esquizotípica e paranóide, assim como a relação existente entre as psicoses delirantes e os mesmos transtornos de personalidade.

Material e métodos

Em Agosto de 2011 procedeu-se à leitura do resumo de noventa e cinco artigos selecionados, tendo esta seleção como base os seguintes critérios: o ano da publicação, tendo como preferência os mais recentes, a importância da revista na qual o artigo foi publicado, tendo preferência pelas revistas que apresentam um maior índice de impacto, e a informação do artigo, ou seja, se esta se dirigia à relação existente entre a esquizofrenia e a psicose delirante e entre os transtornos de personalidade esquizotípica e paranóide, critérios estes que foram a principal base para a realização deste estudo.

Por fim, foram escolhidos vinte e um artigos, já que apenas estes apresentavam informação relativa às relações familiares, entre gémeos, genéticas, e de antecedentes, entre as psicoses e os transtornos de personalidade esquizotípica e delirantes, e uma vez que não foi possível ter acesso a todos os noventa e cinco artigos previamente selecionados, de forma completa.

Os noventa e cinco artigos que deram início à elaboração deste trabalho, foram selecionados após a realização de uma pesquisa sistemática de artigos publicados nas línguas inglesa, portuguesa, francesa e espanhola, tendo como base a estrutura hierárquica dos 5 S conceptualizada por Haynes, que representa uma pirâmide com níveis de organização da medicina baseada na evidência. As pesquisas deveriam ter sido iniciadas a partir do último nível até à base da pirâmide, de acordo com a ordem: Systems, Summaries, Synopses, Syntheses e Studies. No entanto, pelo motivo de que o nível de evidência Systems não se encontra totalmente desenvolvido, iniciou-se cada pesquisa pelo nível de evidência Summaries. Para a elaboração desta metanálise foram efetuadas quatro pesquisas, em datas diferentes. As duas primeiras pesquisas em Maio de 2011, e as duas últimas em Setembro de 2011.

Assim, quanto às pesquisas efetuadas em Maio de 2011, foram conseguidos os resultados seguidamente descritos. No primeiro nível usado, Summaries, a pesquisa foi efetuada em Up-to-Date e em DynaMed. Foram efetuadas duas pesquisas, a primeira com os termos “paranoid personality disorder” e “delusion”, e a segunda com os termos “schizotypal personality disorder” e “schizophrenia”. Não foram encontrados artigos em Up-to-Date para nenhuma das pesquisas. Em DynaMed foram encontrados um artigo sobre “paranoid personality disorder”, outro sobre “schizotypal personality disorder” e outro sobre “shizophrenia”, e nenhum destes artigos apresentava a relação pretendida entre os temas. No nível de evidência Synopses, na base de dados Evidence Based Medicine, efetuaram-se as mesmas pesquisas, e não foram encontrados quaisquer documentos. Seguidamente fez-se a pesquisa no nível Syntheses. Esta pesquisa foi realizada nas bases de dados Cochrane Library e Pubmed “Clinical Queries”. Na Cochrane Library, cruzando as palavras “paranoid personality disorder AND delusion” encontraram-se dezasseis “clinical trials” e um “cochrane review”. Com as palavras “schizotypal personality disorder AND schizophrenia” encontraram-se vinte e seis “clinical trials” e um “cochrane review”. Na Pubmed “Clinical Queries” quando a pesquisa foi realizada com “(delusion OR delusions) AND paranoid” foram encontrados onze “systematic reviews”, com “schizotypal personality disorder AND schizophrenia” dezasseis “systematic reviews”, e com “schizotypal AND schizophrenia” vinte “systematic reviews”. Por fim pesquisou-se no nível de evidência de Studies, pelo MeSH na PubMed, com a finalidade de encontrar os artigos que possuíssem diferentes terminologias para o mesmo conceito. Inicialmente pesquisou-se com os termos “schizotypal personality disorder” e associou-se o termo “schizophrenia” tendo sido encontrados novecentos e cinquenta e oito artigos. Aplicou-se “limits”, restringindo a pesquisa aos artigos em inglês, português, francês e espanhol, e datados de 2000 a 2011, e encontraram-se quatrocentos e onze artigos. Pesquisou-se ainda em texto livre os mesmos conceitos e obteve-se seiscentos e quarenta e oito artigos (mais

duzentos e trinta e sete). De seguida aplicaram-se os termos “paranoid personality disorder” associados a “delusions” e com os “limits” anteriormente definidos encontrou-se um artigo, e em texto livre vinte e cinco artigos. Pesquisou-se ainda com os termos “(paranoid personality disorder OR paranoid personality disorders) AND (delusion OR delusions)” tendo sido encontrados cinquenta artigos com os “limits” e duzentos e dezoito sem estes.

Quanto às pesquisas elaboradas em Setembro de 2011, os resultados obtidos foram os descritos seguidamente. No nível Summaries, a pesquisa foi efetuada novamente em Up-to-Date e em DynaMed. Foram então efetuadas duas pesquisas, a primeira com os termos “schizotypal personality disorder” e “delusion”, e a segunda com os termos “paranoid personality disorder” e “schizophrenia”. Não foram encontrados artigos nem Up-to-Date nem em Dyna Med para nenhuma das pesquisas. No nível de evidência Synopses, na base de dados Evidence Based Medicine, efetuaram-se as mesmas pesquisas, e também não foram encontrados quaisquer documentos. No nível Syntheses cada pesquisa foi realizada nas bases de dados Cochrane Library e Pubmed “Clinical Queries”, à semelhança das duas pesquisas anteriores. Na Cochrane Library, cruzando as palavras “schizotypal personality disorder AND delusion” encontraram-se três “cochrane reviews”. Com as palavras “paranoid personality disorder AND schizophrenia” encontrou-se um “cochrane review”. Na Pubmed “Clinical Queries” quando a pesquisa foi realizada com “schizotypal personality disorder AND delusions” foram encontrados quatro “systematic reviews”, e com “paranoid personality disorder AND schizophrenia” trinta e quatro “systematic reviews”. No último nível de evidência usado, Studies, fez-se cada pesquisa novamente no MeSH na PubMed. Inicialmente pesquisou-se com o termo “schizotypal” e associou-se o termo “delusion OR delusions” tendo sido encontrados cento e dez artigos. Aplicou-se “limits”, tal como nas pesquisas anteriores, e encontraram-se cinquenta e cinco artigos. Pesquisou-se ainda, com os mesmos “limits” os termos “schizotypal personality disorder AND delusions” e obtiveram-se 32 artigos. De

seguida aplicaram-se os termos “paranoid” associado a “schizophrenia” e, sem “limits”, obtiveram-se cinco mil setecentos e dezassete artigos, com os “limits” anteriormente definidos encontraram-se mil duzentos e quarenta e oito artigos. Restringimos ainda mais a pesquisa, procurando apenas as duas palavras no título, da seguinte forma “schizophrenia [ti] AND paranoid [ti]”, tendo sido encontrados oitenta e um artigos. Por fim pesquisou-se ainda com os termos “(paranoid personality disorder) AND (schizophrenia)”, e com os mesmos “limits”, tendo-se obtido seis artigos.

Resultados

Que relações entre as psicoses e os transtornos de personalidade foram estudadas?

Autores	Eixo I	Eixo II	Nº de indivíduos	Conclusões
Melanie CM Appels (2004)	Esquizofrenia	T.P.E.	36 Casais 26 Casais controlo	As dimensões positiva e negativa da esquizotipia estão relacionadas com uma vulnerabilidade familiar ou genética para a esquizofrenia.
Ignacio Mata (2003)	Psicoses	T.P.E.	162	Não foram observadas diferenças quanto à distribuição das características esquizotípicas nos familiares de pacientes com diferentes diagnósticos psicóticos. Sintomas positivos em doentes foram relacionados a esquizotipia e a características esquizotípicas positivas e negativas em familiares.
Kerry L. Jang (2005)	Esquizofrenia	T.P.E.	102 Pares de GMz 90 Pares de GDz	A relação entre as características psicóticas e o transtorno de personalidade é causada quase que inteiramente por fatores genéticos comuns.
Yuji Ozeki (2011)	Esquizofrenia	T.P.E.	2	Nos dois distúrbios existe diminuição de L-serina no soro, associada a uma redução da expressão do gene PSAT1.

S. Torgersen (2002)	Esquizofrenia	T.P.E.	663	Características esquizotípicas parecem encontrar-se dentro do espectro da esquizofrenia.
Tsutomu Takahashi (2011)	Esquizofrenia	T.P.E.	18 Ez 13 Transtorno esquizotípico 20 Controlos	O volume hipofisário encontra-se aumentado nos dois distúrbios, mais ainda na esquizofrenia.
Patrícia F. Schothorst (2006)	Esquizofrenia Psicose Delirante		129	Não existem diferenças entre as duas patologias no que diz respeito a sintomas prodrómicos, no entanto problemas de adaptação escolar, introversão, e consumo de drogas são mais prevalentes na esquizofrenia, e sintomas maníacos são mais prevalentes na psicose delirante.

Tabela I – Cruzamento de dados, de estudos referentes às relações existentes entre as psicoses e os transtornos de personalidade.

Legenda das abreviaturas: T.P.E. – Transtorno de personalidade esquizotípica; GMz – Gémeos monozigóticos; GDz – Gémeos dizigóticos; Ez – doentes com esquizofrenia.

No estudo de Melanie CM Appels foi utilizado o Questionário da Personalidade Esquizotípica para investigar a diferença no número de traços esquizotípicos entre os pais de 36 doentes com esquizofrenia e 26 casais saudáveis controlo. Os pais dos pacientes tiveram uma pontuação mais baixa na dimensão positiva de esquizotipia do que os controlos saudáveis. Não houve diferença na dimensão negativa ou desorganização entre os grupos. Os pais com

história familiar de transtornos do espectro da esquizofrenia obtiveram um maior número de traços positivos e negativos esquizotípicos do que os pais sem história familiar de transtornos do espectro da esquizofrenia (Appels, Sitskoorn et al. 2004).

Outro estudo, que pretendeu achar a relação entre as dimensões esquizotípicas em familiares e as síndromes psicopatológicas em pacientes com psicoses funcionais, realizou uma análise com classificações de entrevistas com cento e setenta e dois doentes internados com psicose (52% deles com esquizofrenia), e com classificações de itens de três escalas esquizotípicas relativas, com duzentos e sessenta e três dos seus familiares de 1º grau não psicóticos. Neste estudo não foram observadas diferenças quanto à distribuição dos fatores esquizotípicos ou das características esquizotípicas do DSM-IV nos familiares de pacientes com diferentes diagnósticos psicóticos. No entanto, uma síndrome caracterizada por alucinações e interferência de pensamento (sintomas positivos) em pacientes foi correlacionada com altos scores nas três escalas de esquizotipia e com características esquizotípicas positivas e negativas nos familiares (Mata, Gilvarry et al. 2003).

O estudo de Kerry L. Jang *et al*, tentou fornecer evidências de que a esquizotipia é uma construção unitária e de que características como a esquizofrenia e o transtorno de personalidade esquizotípica compartilham uma base genética comum. Neste estudo, uma amostra de 102 pares de gémeos monozigóticos e 90 pares de gémeos dizigóticos, completaram medições de propensão para a esquizofrenia e traços de delineamento de transtorno de personalidade esquizotípica, e a análise destas medições demonstrou que a relação observada entre as características psicóticas e a personalidade é causada quase que inteiramente por fatores genéticos comuns (Jang, Woodward et al. 2005).

Yuji Ozeki relatou ainda o caso de um doente com esquizofrenia, o qual transportava uma translocação cromossómica equilibrada em 3q13.12 e 9q21.2. Este doente e o seu filho, com transtorno de personalidade esquizotípica, foram examinados em relação a anomalias

cromossómicas e à quantidade de L-serina e glutamato presentes no soro. Em comparação a indivíduos controlo normais, foi observada uma diminuição acentuada de L-serina e de glutamato no soro do doente com esquizofrenia e do seu filho, e ainda uma redução da expressão do gene PSAT1, que codifica uma das enzimas da cascata de síntese da L-serina (Ozeki, Pickard et al. 2011).

Outro estudo teve como objetivo investigar a diferença entre transtorno de personalidade esquizotípica dentro e fora do espectro genético da esquizofrenia. Indivíduos com personalidade esquizotípica com e sem gémeos esquizofrénicos, e familiares em primeiro grau, foram comparados com indivíduos com outros transtornos mentais e com outros sem transtornos mentais como controlos. Foram criados 4 grupos. O grupo 1 consistia em indivíduos com personalidade esquizotípica gémeos mono ou heterozigóticos ou parentes em 1º grau de esquizofrénicos. O grupo 2 consistia em indivíduos com personalidade esquizotípica que não são familiares de indivíduos com esquizofrenia. O grupo 3 consistia em indivíduos com outras desordens dos Eixos I e II que não são familiares dos que tem esquizofrenia ou personalidade esquizotípica. E finalmente o 4º grupo consistia em indivíduos sem desordens psiquiátricas sem familiares com estes distúrbios. Não foram incluídos indivíduos com esquizofrenia nos grupos. Foram utilizados vários testes e questionários, o “Baron’s Schedule for Interviewing Bordrlines”, o “Schedule for Schizotypal Personalities”, o “Schedule for Borderline Personalities”, o “The Structured Clinical Interview for DSM III Axis I” e o “The Structured Clinical Interview for DSM III-R Axis I”. Com base nesse estudo, o relacionamento e a comunicação inadequada, o isolamento social e as alucinações e os delírios aparentam ser o núcleo genético da esquizotipia, tal como se relaciona com a esquizofrenia. Além disso, observou-se um número de outras características esquizotípicas entre os indivíduos com o transtorno de personalidade em questão, familiares de esquizofrénicos. Também algumas características borderline, como a instabilidade e os

problemas de identidade são comuns entre os indivíduos esquizotípicos familiares de esquizofrénicos. Estas outras características esquizotípicas e borderline podem ser consideradas secundárias e não parte do núcleo genético primário do transtorno de personalidade esquizotípica (Torgersen, Edvardsen et al. 2002).

Num outro estudo Tsutomu Takahashi demonstrou o aumento do volume da glândula pituitária no espectro da esquizofrenia, através do estudo de imagens de Ressonância Magnética de 18 doentes com o primeiro episódio de esquizofrenia, 13 com transtorno esquizotípico e 20 controlos saudáveis, que permitiram medir o volume da glândula, e compará-lo entre os grupos. Os resultados deste estudo demonstram que o volume da pituitária foi maior nos doentes com esquizofrenia do que nos controlos, e que os dois grupos de pacientes apresentavam um volume significativamente maior que o grupo controlo no follow-up. Neste estudo, nos pacientes com esquizofrenia, este aumento hipofisário foi ainda associado a uma menor melhoria nos delírios e a scores mais altos para os transtornos mentais no follow-up (Takahashi, Zhou et al. 2011).

Foi analisado ainda um estudo que tinha como objetivo avaliar as características de pré-morbilidade e prodrómicas, e as diferenças entre dois subgrupos, um com 40 doentes com psicose afetiva e outro com 36 doentes com psicose esquizofrénica, que não mostravam diferenças na idade média na apresentação, geográficas, de história familiar, ou no nível educacional dos pais. Os resultados demonstraram que 39% dos pacientes apresentavam problemas no desenvolvimento cognitivo, principalmente problemas de aprendizagem, sintomas prodrómicos foram relatados em 94% dos doentes, em média sete sintomas por paciente, problemas de adaptação na escola foram mais frequentes no grupo S. Não houve diferenças entre os dois grupos em relação à prevalência de sintomas prodrómicos nem em relação à presença de sintomas depressivos. A introversão foi mais comum em meninos do que meninas, no grupo S. Os sintomas positivos foram relatados em 95% dos casos, os

negativos em 75%, a depressão em 90%, e os sintomas de mania em 66%. Ambos os sintomas positivos e negativos foram mais frequentes no subgrupo S, e os maníacos ocorreram mais no subgrupo A. O uso de drogas foi relatado em 62% dos adolescentes, e é visto com mais frequência no grupo com esquizofrenia. Os rapazes têm mais frequentemente uma classificação no espectro da esquizofrenia, enquanto as meninas mostram mais frequentemente psicoses afetivas. Dos pacientes esquizofrênicos, 78% eram rapazes e nas psicoses afetivas eram 56%. Os resultados sugeriram ainda que a avaliação cuidadosa da fase prodrômica, pode ser útil para diagnosticar o início precoce da psicose (Schothorst, Emck et al. 2006).

Que características genéticas, familiares ou ambientais destes transtornos, foram encontradas?

Relações familiares:

Autores	Eixo I	Eixo II	Nº de indivíduos	Conclusões
David L. Fogelson (2004)	Esquizofrenia	T.P.E. T.P.P.	264	O método da história familiar apresenta excelente especificidade para diagnosticar esquizofrenia e transtornos de personalidade do agrupamento A.
Melanie CM Appels (2003)	Esquizofrenia		37 Casais 28 Casais controlo	Pais de doentes com esquizofrenia apresentam capacidades cognitivas diminuídas.

Tabela II – Cruzamento de dados, de estudos referentes a relações familiares entre as psicoses e os transtornos de personalidade.

Legenda das abreviaturas: T.P.E. – Transtorno de personalidade esquizotípica; T.P.P. - Transtorno de personalidade paranóide.

No estudo de David L. Fogelson *et al* foi examinada a validade do método da história familiar para o diagnóstico de transtornos de personalidade do DSM-III-R, examinando esta validade no diagnóstico de esquizofrenia, e nos transtornos de personalidade do espectro da esquizofrenia, em familiares de primeiro grau de doentes com esquizofrenia. Neste estudo procedeu-se à recolha dos diagnósticos do DSM-III-R de 264 parentes de primeiro grau de 117 doentes adultos com esquizofrenia, que tiveram base em entrevistas diretas de diagnóstico, em entrevistas de história familiar, e cujos registos médicos foram comparados aos diagnósticos do “Family History Research Diagnostic Criteria”, com base no “NIMH Relative Psychiatric History Interview”, e no “Family History Structured Clinical

Interview” do DSM-III-R. A sensibilidade mediana para a esquizofrenia e para as psicoses consigo relacionadas foi de 29%, a especificidade mediana de 99% , e o valor positivo preditivo mediano foi de 67%. A sensibilidade mediana para os diagnósticos de transtornos de personalidade foi de 25% , a especificidade mediana de 100% e o valor preditivo positivo mediano foi de 100%. O método da história familiar apresentou baixa sensibilidade, mas tem excelente especificidade e valor preditivo positivo no diagnóstico da esquizofrenia, psicoses, e transtornos de personalidade do espectro da esquizofrenia (Fogelson, Nuechterlein et al. 2004).

Melanie C.M. Appels estudou ainda os pais biológicos de 37 pacientes com esquizofrenia e 28 casais saudáveis controlo foram incluídos neste estudo, com uma ampla e padronizada bateria cognitiva, que incluía testes de medição verbal, funcionamento da memória, de linguagem, e de atenção e funcionamento psicomotor, para investigar a diferença entre os pais biológicos dos doentes com esquizofrenia e os casais saudáveis, em diversos domínios de capacidade cognitiva, testando a hipótese de que os pais dos doentes com esquizofrenia têm uma capacidade cognitiva diminuída. Os pais dos pacientes diferiram dos casais controlo nas construções cognitivas que geralmente são consideradas mais deficitárias em doentes esquizofrénicos, ou seja, na memória verbal, na habilidade motora bilateral, no desempenho contínuo e na linguagem fluente. Além disso, os pais diferiram significativamente dos casais controlo noutras construções cognitivas, nas quais os doentes mostram uma diferença pequena mas significativa em comparação aos controlos saudáveis, como na habilidade motora unilateral (Appels, Sitskoorn et al. 2003).

Relações em gémeos e irmãos:

Autores	Eixo I	Eixo II	Nº de indivíduos	Conclusões
Rachel G. H. Brans (2008)	Esquizofrenia		9 Pares de GMz 10 Pares de GDz 27 Pares de gémeos controlo	Existe perda progressiva de volume cerebral, pelo menos parcialmente atribuível a fatores genéticos.
Aaron L. Goldman (2008)	Esquizofrenia		169 Ez 183 Irmãos 221 Controlo	Existem evidências de controlo genético de reduções volumétricas cerebrais, sobretudo a nível cortical.
Aaron L. Goldman (2009)	Esquizofrenia		105 Ez 192 Irmãos 196 Controlo	Existem evidências de hereditariedade na redução da espessura cortical cerebral.

Tabela III – Cruzamento de dados, de estudos referentes a relações entre gémeos e irmãos, entre as psicoses e os transtornos de personalidade.

Legenda das abreviaturas: GMz – Gémeos monozigóticos; GDz – Gémeos dizigóticos; Ez – doentes com esquizofrenia.

Rachel G.H. Brans *et al* pretendeu investigar se os fatores genéticos e/ou ambientais se encontram associados a mudanças progressivas no volume cerebral. No seu estudo foi efetuado um seguimento de 5 anos em gémeos monozigóticos e dizigóticos, nove e dez pares respetivamente discordantes para a esquizofrenia, e catorze e treze pares saudáveis. Foram encontradas diminuições significativas do volume cerebral, particularmente do lobo frontal e temporal, nos doentes com esquizofrenia e nos seus gémeos, em comparação aos gémeos controlo (Brans, van Haren et al. 2008).

Num outro estudo foi ainda utilizada uma técnica de segmentação cerebral em 220 e um indivíduos saudáveis, 169 pacientes com esquizofrenia, e 183 irmãos não afetados. Em comparação com indivíduos saudáveis, os pacientes apresentaram uma diminuição bilateral no volume de substância cinzenta cortical do hipocampo, e aumento no núcleo estriado dorsal bilateralmente e no ventrículo lateral direito. Não há diferenças volumétricas significativas em irmãos não afetados em comparação aos controlos normais em qualquer estrutura. Uma análise do núcleo estriado dorsal mostrou um aumento volumétrico difundido, incluindo o núcleo caudado, o putâmen e o globo pálido. Encontraram-se fortes evidências de hereditariedade de redução do volume cortical e evidências moderadas para o volume do hipocampo, e um aumento de volume no diencéfalo ventral e no cerebelo. Os achados deste estudo parecem confirmar a existência de um controlo genético do volume cerebral, mesmo em adultos, particularmente do volume do hipocampo e do córtex neocortical e de reduções volumétricas de carácter familiares, mas não apoia que as medidas dos volumes subcorticais representem por si só fenótipos biológicos intermediários (Goldman, Pezawas et al. 2008).

Aaron L. Goldman efetuou um outro estudo, com o objetivo de quantificar a distribuição e hereditariedade das mudanças da espessura cortical na esquizofrenia, analisando uma grande amostra de controlos normais, pacientes afetados, e irmãos não afetados, comparando a espessura cortical entre os grupos de diagnóstico. Participaram 196 controlos normais, cento e quinze pacientes afetados com esquizofrenia e 192 irmãos não afetados. As estatísticas de mapeamento revelaram reduções generalizadas na espessura cortical no grupo de doentes, mais pronunciada no lobo frontal e no córtex temporal. Os irmãos não afetados não diferiram significativamente dos controlos normais no limiar conservador escolhido. A análise revelou amplas evidências de hereditariedade na redução da espessura cortical em todo o cérebro (Goldman, Pezawas et al. 2009).

Relações genéticas:

Autores	Eixo I	Eixo II	Nº de indivíduos	Conclusões
Sihem Thabet (2011)	Esquizofrenia		220 Ez 166 Controlo	Existe risco aumentado para a esquizofrenia paranóide com a herança do alelo TNFR2
Monika Paul-Samojedny (2011)	Esquizofrenia		169 Ez 196 Controlo	O polimorfismo do IFN- γ foi associado a um risco 1,66 vezes maior de desenvolver esquizofrenia paranóide em homens.
Boyu Zhang (2005)	Esquizofrenia		80 108 Controlos	Os genes das vias de neurotransmissão glutamatérgica e GABAérgica não desempenham papéis importantes na patogénese.

Tabela IV – Cruzamento de dados, de estudos referentes a relações genéticas, entre as psicoses e os transtornos de personalidade.

Legenda das abreviaturas: T.P.E. – Transtorno de personalidade esquizotípica; Ez – doentes com esquizofrenia.

Vários estudos têm sugerido anormalidades na expressão de genes relacionados com a mielina incluindo o fator recetor de necrose tumoral 2 (TNFR2) envolvido na neurodegeneração e remielinização. Vários estudos têm sugerido anormalidades na expressão de genes relacionados com a mielina, incluindo o fator recetor de necrose tumoral 2 (TNFR), envolvido na neurodegeneração e na remielinização. A fim de avaliar o papel do TNFR2 na esquizofrenia, Sihem Thabet *et al* examinou um polimorfismo associado a uma sinalização NF-KB prejudicada, e à sobrevivência celular. Neste estudo foram genotipados 220 pacientes

com esquizofrenia, e 166 controlos saudáveis por RFLP-PCR, para o polimorfismo T/G na posição 676 no exão 6 do gene TNFR2. Foi encontrada uma tendência de sobre-representação de TNFR2 676G nos pacientes, em comparação aos controlos. Curiosamente, quando foi avaliada a associação entre este polimorfismo genético a as variáveis clínicas da esquizofrenia, os resultados indicaram que as frequências do genótipo G/G e do alelo G foram significativamente maiores na esquizofrenia paranóide na idade adulta em comparação aos controlos. A associação potencial foi confirmada por um modelo de regressão logística apenas para o desenvolvimento da forma paranóide da esquizofrenia indicando um risco substancialmente aumentado para a esquizofrenia paranóide com a herança do alelo TNFR2 (Thabet, Ben Nejma et al. 2011).

A desregulação da rede de citocinas na esquizofrenia também tem sido bem documentada. Tais mudanças podem ocorrer devido a distúrbios nos níveis de citocinas que estão ligadas a polimorfismos de genes de citocinas. Monika Paul-Samojedny organizou um estudo com o objetivo identificar se o polimorfismo de IFN- γ gene é um fator de risco para o desenvolvimento de esquizofrenia paranóide. O polimorfismo do IFN- γ foi genotipado em 179 pacientes esquizofrénicos e em 196 indivíduos saudáveis usando o método de PCR. O polimorfismo de um único nucleotídeo no primeiro intrão do gene IFN- γ foi encontrado, associado à esquizofrenia paranoica em homens, mas não em mulheres, e a presença do alelo A na posição 874 no gene IFN- γ correlacionou-se com um risco 1,66 vezes maior de desenvolver esquizofrenia paranoica em homens (Paul-Samojedny, Owczarek et al. 2011).

Disfunções da neurotransmissão glutamatérgica e GABAérgica são duas hipóteses importantes também colocadas para a patogénese da esquizofrenia. Assim, os genes desta via são candidatos para suscetibilidade a esquizofrenia. Glutaminase fosfato ativa (GLS), glutamina sintetase (GLUL), ácido glutâmico descarboxilase (GAD), GABA transaminase (ABAT) e desidrogenase semialdeído succínico (ALDH5A1) são cinco enzimas primárias na

via sintética e degradativa do GABA e do glutamato. A fim de investigar o possível envolvimento desses genes no desenvolvimento de esquizofrenia paranóide, foram genotipados 80 doentes com esquizofrenia paranóide do norte da China e 108 controlos, com o método da PCR-RFLP. Foram encontrados sete SNP's (Single-nucleotide polymorphism) polimórficos na população investigada. Não foram encontradas diferenças significativas nas distribuições de genótipos ou nas frequências alélicas entre os pacientes e os controlos, tendo sido concluído que os polimorfismos estudados nos cinco genes não desempenham papéis importantes na patogénese da esquizofrenia paranóide, na população investigada (Zhang, Yuan et al. 2005).

Relações ambientais e antecedentes pessoais:

Autores	Eixo I	Eixo II	Nº de indivíduos	Conclusões
Chloe Foster (2010)	Psicose delirante		24	Existe relação entre o estado de preocupação num indivíduo e a experiência paranoica.
Lyn Ellet (2008)	Psicose delirante		30 30 Controlos	Estar num ambiente urbano provoca o aumento da paranóia.
Daniel Freeman (2008)	Psicose delirante		200	Tirar conclusões precipitadas é um viés de raciocínio associado a níveis de convicção delirante.
Tania M. Lincoln (2010)	Psicose delirante		90	Tirar conclusões precipitadas é um viés de raciocínio associado a níveis de convicção delirante.

Paul Henry Lysaker (2009)	Esquizofrenia	52	Baixa autoestima e grandes níveis de desconfiança podem ser preditivos de maiores níveis de má-interpretação e raiva na esquizofrenia.
---------------------------------	---------------	----	--

Tabela V – Cruzamento de dados, de estudos referentes a relações entre as psicoses e os transtornos de personalidade, quanto a antecedentes.

Legenda das abreviaturas: Ez – doentes com esquizofrenia; T.P.E. – Transtorno de personalidade esquizotípica.

Uma pesquisa recente mostrou que o fator “preocupação” está associado a paranóia angustiante, tendo sido efetuado um estudo, por Chloe Foster, cujo objetivo era alcançar uma intervenção terapêutica no estado de preocupação nos indivíduos com delírios. Neste estudo 24 indivíduos com delírios persecutórios persistentes e com elevados níveis de preocupação foram aleatoriamente designados para receber uma sessão de quatro intervenções cognitivo-comportamentais no seu estado de preocupação. Esta intervenção conseguiu uma redução estatisticamente significativa na preocupação que foi mantida nos dois meses de acompanhamento. Houve indicação de que a intervenção pode também reduzir a frequência de pensamentos paranóide, mas esta não foi estatisticamente significativa (Foster, Startup et al. 2010).

Um estudo desenvolvido por Ellet, L., D. Freeman, e P.A. Garety, com o objetivo de examinar os efeitos psicológicos e clínicos da exposição a um ambiente urbano privado específico em indivíduos com delírios persecutórios, englobou 30 doentes, que foram distribuídos aleatoriamente numa exposição a um ambiente urbano para uma tarefa de atenção/relaxamento mental, já que estudos epidemiológicos descobriram que indivíduos que vivem em áreas urbanas têm maior risco de desenvolver psicose. Após a exposição, foram

avaliados sintomas, e processos de raciocínio e afetivos. Trinta indivíduos saudáveis também completaram as medidas do estudo para permitir a interpretação dos resultados. Em indivíduos com delírios persecutórios, a exposição ao ambiente urbano, mais que a participação na tarefa de atenção, aumentou os níveis de ansiedade, as crenças negativas sobre os outros e o ato de tirar conclusões precipitadas. Além disso aumentou a paranóia. Os indivíduos com delírios persecutórios tiveram scores significativamente diferentes do grupo de indivíduos saudáveis (Ellett, Freeman et al. 2008).

Uma associação entre o "tirar conclusões precipitadas" (JTC- "jumping to conclusions"), o estilo de raciocínio e os delírios tem sido repetidamente encontrada, e a recolha de dados tem sido particularmente implicada com maiores níveis de convicção delirante na esquizofrenia. Num estudo, duzentos indivíduos completaram uma tarefa de raciocínio probabilístico e avaliações de ideação paranóide, de funcionamento intelectual, de sintomas, de anomalias de experiência, de flexibilidade cognitiva, de uso de drogas ilícitas, de apoio social e de trauma. O raciocínio de JTC foi encontrado em 20% da amostra não-clínica. JTC foi fortemente associado a níveis mais elevados de convicção em pensamentos paranóides e a ocorrência de anomalias de percepção, mas não à presença de sintomas afetivos. Os resultados indicam que tirar conclusões precipitadas é um viés de raciocínio especificamente associado a níveis de convicção delirante, e que não é um produto de altos níveis gerais de angústia e emoção (Freeman, Pugh et al. 2008).

Um outro estudo testa ainda a hipótese de que o estado de ansiedade poderá aumentar a ideação paranóide e que este aumento será moderado pelo nível de vulnerabilidade individual e mediado pela tendência para tirar conclusões precipitadas. Noventa participantes saudáveis com níveis variados de vulnerabilidade foram aleatoriamente atribuídos para uma condição de ansiedade ou para uma condição de não-ansiedade. A ansiedade foi induzida por imagens do "International Affective Picture System" e os participantes foram expostos a situações de

ansiedade provocada individualmente. Durante cada condição, os sintomas de paranóia foram avaliados por uma versão adaptada do “The Paranóia Checklist”. JTC foi avaliado utilizando uma versão modificada do “The Beads Task”. Globalmente, os participantes na condição de ansiedade relataram pensamentos significativamente mais paranóides e mostraram mais JTC do que os participantes na condição neutra, e a associação da ansiedade à paranóia foi mediada pela maior tendência para tirar conclusões precipitadas na “Beads Task” (Lincoln, Lange et al. 2010).

Embora seja amplamente reconhecido que muitas pessoas com esquizofrenia têm grandes dificuldades em identificar corretamente as emoções dos outros, pouco se sabe sobre as causas e correlações de formas particulares desta má atribuição, incluindo o facto de ver equivocadamente raiva nos outros, sendo uma possibilidade a de que pessoas com altos níveis de desconfiança e baixos níveis de autoestima estejam em risco de atribuir os sentimentos pobres sobre si mesmos a maldade nos outros. Para explorar esta possibilidade, Paul Henry Lysaker, Louanne Whitman Davis, e Jack Tsai elaboraram um estudo que identificou 52 pessoas com transtorno do espectro da esquizofrenia que obtiveram um número significativo de erros no teste de reconhecimento emocional de “Bell Lysaker”. Foi então realizada uma análise baseada em medidas de desconfiança da Escala de Síndrome Negativa e de autoestima a partir da “Rosenberg Self-esteem Schedule”, que encontrou os seguintes quatro grupos: alta desconfiança/autoestima elevada, desconfiança leve/autoestima elevada, alta desconfiança/baixa autoestima, e desconfiança mínima/baixa autoestima. As comparações entre os grupos revelaram que o grupo com alta desconfiança / baixa autoestima fez um número significativo mais alto de más interpretações de raiva do que os outros grupos, mesmo quando os níveis de depressão foram controlados estatisticamente (Lysaker, Davis et al. 2009).

Discussão e limitações

Que relações foram encontradas entre as psicoses e os transtornos de personalidade?

Com o objetivo de estudar e perceber qual a relação familiar existente, em doentes com os transtornos definidos dos Eixo I e II, recorreu-se à análise de vários estudos. No estudo que pretendia investigar a diferença no número de traços esquizotípicos entre os pais e pacientes com esquizofrenia, os resultados sugeriram que a dimensão negativa e positiva da esquizotipia estão relacionadas com uma vulnerabilidade familiar ou genética para a esquizofrenia (Appels, Sitskoorn et al. 2004). O estudo que pretendia achar a relação entre as dimensões esquizotípicas em familiares e as síndromes psicopatológicas em pacientes com psicoses funcionais, relacionou sintomas positivos como alucinações e interferência de pensamento a altos scores a esquizotipia e a características esquizotípicas positivas e negativas nos familiares de doentes psicóticos (Mata, Gilvarry et al. 2003).

Assim, estes resultados indicam que existe relação familiar entre a esquizofrenia e o transtorno de personalidade esquizotípica, apontando uma provável existência de risco familiar no desenvolvimento desta patologia.

O estudo que relacionou característica entre esquizofrenia e personalidade esquizotípica em gémeos, concluiu que as características psicóticas na esquizofrenia e o transtorno de personalidade esquizotípica são causadas quase que inteiramente por fatores genéticos comuns (Jang, Woodward et al. 2005). O estudo de Yuji Ozeki *et al* demonstrou que a quantidade de L-serina e de glutamato no soro se encontrava diminuída num doente com esquizofrenia e no seu filho com transtorno de personalidade esquizotípica, e que se associava ainda a uma redução da expressão do gene PSAT1 (Ozeki, Pickard et al. 2011). Estes estudos comprovaram que existe um maior risco de transmissão genética, e ainda uma

relação intrafamiliar, entre a esquizofrenia e a personalidade esquizotípica, percebendo-se que, de facto, grande parte das vezes a personalidade esquizotípica poderá anteceder a esquizofrenia.

No estudo que pretendeu investigar a diferença entre o transtorno de personalidade esquizotípica dentro e fora do espectro genético da esquizofrenia, percebeu-se que características esquizotípicas como o relacionamento e a comunicação inadequada, o isolamento social, alucinações e os delírios parecem encontrar-se dentro do espectro da esquizofrenia, enquanto que características positivas do tipo borderline se encontram fora, tendo outro legado genético (Torgersen, Edvardsen et al. 2002). Um outro estudo, referente às possíveis alterações da hipófise, indicou que esta exhibe mudanças de volume no curso precoce do espectro da esquizofrenia, e no transtorno de personalidade esquizotípica (Takahashi, Zhou et al. 2011). O último estudo demonstrou que uma avaliação cuidadosa da fase prodrómica, sobretudo no que diz respeito à duração dos problemas escolares, à introversão, e ao uso de drogas, poderá ter grande utilidade no diagnóstico do início precoce da psicose (Schothorst, Emck et al. 2006).

Assim pode de facto estabelecer-se relações entre a esquizofrenia e o transtorno de personalidade esquizotípico com estes indicadores, tais como o volume hipofisário e características como o relacionamento e a comunicação inadequada, o isolamento social, alucinações e os delírios, e pode distinguir-se ainda as psicoses entre si, consoante a apresentação dos antecedentes pessoais indicados previamente.

Que características genéticas, familiares ou ambientais destes transtornos, foram encontradas?

Com o objetivo de estudar e perceber que relação familiar existe em doentes com os transtornos definidos dos Eixo I e II, recorreu-se à análise de vários estudos. Foi possível depreender que utilizando o método da história familiar, a validade para fazer diagnósticos de transtornos e personalidade relacionados com a esquizofrenia é comparável à validade de fazer diagnósticos de transtornos psicóticos (Fogelson, Nuechterlein et al. 2004). No estudo de Melanie C.M. Appels, os resultados sugeriram que o perfil cognitivo dos pacientes que demonstram uma disfunção mais marcada, pode ser um bom marcador endofenotípico da esquizofrenia (Appels, Sitskoorn et al. 2003).

Os resultados dos estudos analisados, com o intuito de perceber se existem relações entre gémeos e irmãos nestas patologias, demonstraram a existência de uma perda progressiva de volume cerebral em pacientes com esquizofrenia, e nos seus gémeos, atribuída pelo menos em parte a fatores genéticos que se relacionam com a doença (Brans, van Haren et al. 2008). Outro estudo confirmou ainda a possível existência de um controlo genético do volume cerebral, mesmo em adultos, particularmente do volume do hipocampo e do córtex neocortical, e de reduções volumétricas, de carácter familiar (Goldman, Pezawas et al. 2008). Assim como o estudo de Aaron L. Goldman forneceu a primeira evidência da redução hereditária da espessura cortical na esquizofrenia (Goldman, Pezawas et al. 2009).

Uma vez que estes estudos demonstraram tais alterações, nomeadamente no volume cerebral, principalmente a nível cortical, em indivíduos com esquizofrenia, e em irmãos saudáveis, depreende-se que tal distúrbio apresente uma relação familiar, nomeadamente entre irmãos, indicando a existência de uma provável base genética, como fator de risco, no desenvolvimento desta patologia.

Em relação ao eventual papel genético nas psicoses e nestes transtornos de personalidade, os estudos encontraram alterações genéticas associadas a estes distúrbios psiquiátricos. Um polimorfismo no TNFR2 pareceu estar especificamente associado à esquizofrenia paranóide (Thabet, Ben Nejma et al. 2011). Um polimorfismo do IFN- γ foi também associado à esquizofrenia paranóide em homens, correspondendo a um risco 1,66 vezes maior de desenvolver esquizofrenia paranóide (Paul-Samojedny, Owczarek et al. 2011). Já o estudo que pretendia avaliar o envolvimento dos genes das vias de neurotransmissão glutamatérgica e GABAérgica na patogénese da esquizofrenia concluiu que estes genes não desempenham papéis importantes na patogénese da esquizofrenia paranóide (Zhang, Yuan et al. 2005).

Existem então evidências que comprovam o envolvimento genético, tais como um polimorfismo no TNFR2, outro no IFN- γ , na etiologia destes transtornos psicóticos, e de personalidade, embora alguns resultados sejam contraditórios, nomeadamente no que diz respeito ao envolvimento do papel glutamato neste contexto.

Em relação a antecedentes pessoais e a fatores ambientais, como eventuais fatores de risco, os resultados obtidos pelos estudos analisados permitem estabelecer evidências empíricas da existência de alguma relação clínica e de risco entre os transtornos delirantes e os seus subtipos (de Portugal, Gonzalez et al. 2008), permitem também estabelecer a relação entre o estado de preocupação num indivíduo e experiência paranoica, representando este um papel causal na paranóia (Foster, Startup et al. 2010), possibilitam estabelecer evidências de que passar tempo num ambiente urbano provoca o aumento de pensamentos negativos sobre outras pessoas e aumenta a ansiedade, o ato de tirar conclusões precipitadas, e a paranóia (Ellett, Freeman et al. 2008). Associam ainda o ato de "tirar conclusões precipitadas" (JTC), a níveis de convicção delirante, e a pensamentos paranóides (Freeman, Pugh et al. 2008), e ainda uma interação entre a ansiedade e o raciocínio enviesado no desenvolvimento de crenças paranoicas, referindo que uma combinação de meta-treinamento cognitivo dirigida a

viéses de raciocínio e que promova competências na regulação da emoção poderá ter benefício na prevenção dos sintomas psicóticos (Lincoln, Lange et al. 2010). O estudo de Paul Henry Lysaker demonstrou também que indivíduos com alta desconfiança e baixa autoestima efetuam uma maior número de más interpretações de raiva, deduzindo-se portanto que pessoas com esquizofrenia têm grandes dificuldades em identificar corretamente as emoções de outros indivíduos (Lysaker, Davis et al. 2009).

Englobando os resultados de todos os estudos depreende-se que as relações mais estudadas pela bibliografia utilizada são entre a esquizofrenia e o transtorno de personalidade esquizotípica. De facto comprova-se que existe um maior risco de transmissão genética, e ainda uma relação intrafamiliar, destas patologias, percebendo-se que grande parte das vezes a personalidade esquizotípica antecede a esquizofrenia.

Já a relação entre psicose delirante e transtorno de personalidade paranóide, não é estudada, provavelmente porque este transtorno nunca é referido como uma entidade independente.

É estudada também a relação existente entre a psicose delirante e a esquizofrenia, o transtorno de personalidade esquizotípica e possíveis variáveis que podem preceder a patologia, tais como a presença do indivíduo em ambientes urbanos, ou estados de ansiedade e preocupação. Foi ainda referido um estudo que distingue a esquizofrenia e a psicose delirante como duas entidades separadas.

Englobando os resultados de todos os estudos depreende-se que as relações mais estudadas pela bibliografia utilizada são entre a esquizofrenia e o transtorno de personalidade esquizotípica. Já a relação entre psicose delirante e transtorno de personalidade paranóide, não é estudada, provavelmente porque este transtorno nunca é referido como uma entidade independente. É estudada também a relação existente entre a psicose delirante e a esquizofrenia, o transtorno de personalidade esquizotípica e possíveis variáveis que podem

preceder a patologia, tais como a presença do indivíduo em ambientes urbanos, ou estados de ansiedade e preocupação. Foi ainda referido um estudo que distingue a esquizofrenia e a psicose delirante como duas entidades separadas.

Limitações deste estudo

Foi utilizado um reduzido número de artigos, o que impossibilitou uma maior comparação entre estudos, e a análise de estudos que pudessem eventualmente abranger o transtorno de personalidade paranóide. Também os limites aplicados na pesquisa bibliográfica, em relação ao “ano” da publicação do artigo, excluíram vários estudos que focavam o transtorno de personalidade paranóide e as perturbações delirantes. Os artigos analisados não apresentavam, na sua grande maioria, os mesmos objetivos e os mesmos métodos, pelo que a comparação realizada é subjetiva, uma vez que se encontra inerente a uma tentativa de correlacionar resultados e conclusões em estudos que não apresentam as mesmas linhas de orientação.

Conclusão

Com o propósito de responder a questões que se prendem com a problemática da autonomia das psicoses delirantes em relação à esquizofrenia, e com as dúvidas sobre quais as relações existentes entre os distúrbios do Eixo I, e os transtornos do Eixo II estudados, nomeadamente a nível genético, familiar, e ambiental, foi realizada esta metanálise, e com base nos resultados e conclusões obtidas após a análise dos vinte e um artigos descritos neste trabalho, podem ser formuladas várias respostas.

A psicose delirante e a esquizofrenia podem de facto ser consideradas entidades separadas. Antecedentes pessoais como problemas de adaptação escolar, introversão, e consumo de drogas são mais prevalentes na esquizofrenia, e sintomas maníacos são mais prevalentes na psicose delirante, características que permitem uma separação relativamente evidente de ambas as patologias.

Em relação aos fatores de risco precedentes de cada distúrbio, concluiu-se que fatores ambientais e individuais, como a presença do indivíduo em ambientes urbanos, a tendência para tirar conclusões precipitadas, ou estados de ansiedade e preocupação, são mais frequentes na psicose delirante, e que os fatores genéticos se apresentam como grandes fatores de risco na esquizofrenia, tais como o envolvimento de um polimorfismo no TNFR2, outro no IFN- γ , e ainda do gene PSAT1, assim como a evidente redução do volume cortical a nível cerebral, fatores estes fortemente demonstrados por estudos familiares entre gémeos e irmãos. A relação entre o transtorno de personalidade esquizotípica e a esquizofrenia é também bastante evidente, comprovando-se que grande parte das vezes este transtorno de personalidade antecede a patologia do Eixo I, e, ainda, que existe um grande risco de transmissão genética, e relação intrafamiliar, entre estas duas patologias.

Há no entanto uma resposta que fica por esclarecer, não se percebendo então qual é a relação entre o transtorno de personalidade paranóide com estas patologias, principalmente com a psicose delirante. Nos estudos analisados esta relação nunca é abordada, talvez porque este transtorno não é usualmente referido como um transtorno independente, com sintomatologia e clínica própria. As limitações deste estudo, sobretudo no que diz respeito ao reduzido número de artigos utilizados, podem também estar implicadas na ausência de artigos que analisem esta problemática.

Fica assim evidente a necessidade de realizar novos estudos que demonstrem qual a relação existente entre o transtorno de personalidade paranóide e as psicoses delirantes, e ainda de mais estudos que esclareçam se existe algum envolvimento genético causal nas psicoses delirantes.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor José Luís Pio Abreu, meu orientador, pela orientação deste trabalho, pelo seu apoio e total disponibilidade, e pelo seu contributo no meu crescimento na área da Psiquiatria, e na evolução das minhas competências na elaboração de uma Tese de Mestrado.

Agradeço ao Professor Doutor Carlos Mota Cardoso, pela disponibilidade e apoio na elaboração deste trabalho.

Agradeço à Dra. Helena Donato, pela insubstituível e importantíssima ajuda prestada na realização da pesquisa bibliográfica.

Agradeço aos meus Pais, pela honestidade, pela força, pelas críticas construtivas prestadas durante a realização deste trabalho, e por me apoiarem e ajudarem em todas as etapas da minha vida. Agradeço por todos os valores que me transmitem. São sem dúvida o meu exemplo de vida, a nível pessoal e profissional.

Agradeço à minha irmã gémea Ana Paula, pelo pensamento positivo constante, pelas palavras de encorajamento, por estar sempre disponível, e pelo facto de acreditar sempre em mim.

Agradeço ao meu namorado João Matias, por toda a ajuda prestada na elaboração deste trabalho, pelos seus incentivos e pela sua presença sempre tão importante e reconfortante em todos os momentos.

Agradeço às minhas colegas de curso, e amigas, Ana Georgina Castro, Emília Fraga, Inês Gonçalves, Inês Melo e Joana Aidos, pelo ótimo companheirismo, por todas as palavras de incentivo, pela importante partilha de ideias e de informação importante, quer para a realização deste trabalho, quer no decorrer de todo o curso.

Agradeço à Marta Pereira e à Michelle Silva, por todo o apoio, pela sincera e insubstituível amizade, e por estarem sempre presentes e disponíveis em todos os momentos, principalmente nos de maior necessidade.

Agradeço aos meus Avós pelas palavras de apoio sempre tão agradáveis, e pela constante preocupação.

Agradeço ainda à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra pelo ensino de excelência e por possibilitar um progresso integrado do meu conhecimento.

Referências bibliográficas

American Academy of Family Physicians. and American Psychiatric Association. Work Group on DSM-IV-PC. (1995). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition : primary care version. Washington, DC, American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. and American Psychiatric Association. Work Group to Revise DSM-III. (1987). Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-III-R. Washington, DC, American Psychiatric Association.

Appels, M. C., M. M. Sitskoorn, et al. (2004). "Elevated levels of schizotypal features in parents of patients with a family history of schizophrenia spectrum disorders." Schizophr Bull **30**(4): 781-790.

Appels, M. C., M. M. Sitskoorn, et al. (2003). "Cognitive dysfunctions in parents of schizophrenic patients parallel the deficits found in patients." Schizophr Res **63**(3): 285-293.

Brans, R. G., N. E. van Haren, et al. (2008). "Heritability of changes in brain volume over time in twin pairs discordant for schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **65**(11): 1259-1268.

Cardoso, C. (2002). "Os Caminhos da Esquizofrenia." Climepsi Editores.

de Portugal, E., N. Gonzalez, et al. (2008). "A descriptive case-register study of delusional disorder." Eur Psychiatry **23**(2): 125-133.

Ellett, L., D. Freeman, et al. (2008). "The psychological effect of an urban environment on individuals with persecutory delusions: the Camberwell walk study." Schizophr Res **99**(1-3): 77-84.

Fogelson, D. L., K. H. Nuechterlein, et al. (2004). "Validity of the family history method for diagnosing schizophrenia, schizophrenia-related psychoses, and schizophrenia-spectrum personality disorders in first-degree relatives of schizophrenia probands." Schizophr Res **68**(2-3): 309-317.

Foster, C., H. Startup, et al. (2010). "A randomised controlled trial of a worry intervention for individuals with persistent persecutory delusions." J Behav Ther Exp Psychiatry **41**(1): 45-51.

Freeman, D., K. Pugh, et al. (2008). "Jumping to conclusions and paranoid ideation in the general population." Schizophr Res **102**(1-3): 254-260.

Goldman, A. L., L. Pezawas, et al. (2009). "Widespread reductions of cortical thickness in schizophrenia and spectrum disorders and evidence of heritability." Arch Gen Psychiatry **66**(5): 467-477.

Goldman, A. L., L. Pezawas, et al. (2008). "Heritability of brain morphology related to schizophrenia: a large-scale automated magnetic resonance imaging segmentation study." Biol Psychiatry **63**(5): 475-483.

Jang, K. L., T. S. Woodward, et al. (2005). "The genetic and environmental basis of the relationship between schizotypy and personality: a twin study." J Nerv Ment Dis **193**(3): 153-159.

Lincoln, T. M., J. Lange, et al. (2010). "The effect of state anxiety on paranoid ideation and jumping to conclusions. An experimental investigation." Schizophr Bull **36**(6): 1140-1148.

Lysaker, P. H., L. W. Davis, et al. (2009). "Suspiciousness and low self-esteem as predictors of misattributions of anger in schizophrenia spectrum disorders." Psychiatry Res **166**(2-3): 125-131.

Mata, I., C. M. Gilvarry, et al. (2003). "Schizotypal personality traits in nonpsychotic relatives are associated with positive symptoms in psychotic probands." Schizophr Bull **29**(2): 273-283.

Ozeki, Y., B. S. Pickard, et al. (2011). "A novel balanced chromosomal translocation found in subjects with schizophrenia and schizotypal personality disorder: altered l-serine level associated with disruption of PSAT1 gene expression." Neurosci Res **69**(2): 154-160.

Paul-Samojedny, M., A. Owczarek, et al. (2011). "Association study of interferon gamma (IFN-gamma) +874T/A gene polymorphism in patients with paranoid schizophrenia." J Mol Neurosci **43**(3): 309-315.

Sadock, B. J., H. I. Kaplan, et al. (2007). Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry : behavioral sciences/clinical psychiatry. Philadelphia ; London, Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.

Schothorst, P. F., C. Emck, et al. (2006). "Characteristics of early psychosis." Compr Psychiatry **47**(6): 438-442.

Takahashi, T., S. Y. Zhou, et al. (2011). "Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **35**(1): 177-183.

Thabet, S., M. Ben Nejma, et al. (2011). "Association of the Met-196-Arg variation of human tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) with paranoid schizophrenia." J Mol Neurosci **43**(3): 358-363.

Torgersen, S., J. Edvardsen, et al. (2002). "Schizotypal personality disorder inside and outside the schizophrenic spectrum." Schizophr Res **54**(1-2): 33-38.

Zhang, B., Y. Yuan, et al. (2005). "An association study between polymorphisms in five genes in glutamate and GABA pathway and paranoid schizophrenia." Eur Psychiatry **20**(1): 45-49.