

# Tratamento do transtorno esquizoafetivo

Treatment of the Schizoaffective Disorder

LUCAS DE CASTRO QUARANTINI<sup>1</sup>

EDUARDO PONDÉ DE SENA<sup>2</sup>

IRISMAR REIS DE OLIVEIRA<sup>3</sup>

---

## Resumo

O tratamento farmacológico do transtorno esquizoafetivo (TE) é usualmente realizado com antipsicóticos, estabilizadores do humor e antidepressivos. Verifica-se a falta de estudos especificamente desenhados para avaliar a resposta de pacientes esquizoafetivos à medicação. Portanto, as informações sobre o tratamento de pacientes com TE são derivadas de bancos de dados de paciente com esquizofrenia e transtornos bipolares. Dados de pesquisa apóiam a idéia de um *continuum* entre os transtornos bipolares e a esquizofrenia. As duas condições podem ser tratadas com antipsicóticos, o que pode refletir uma base fisiopatológica comum para ambas.

Palavras-chave: Transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtornos bipolares, tratamento.

---

## Abstract

The pharmacological treatment of schizoaffective disorders (SD) is usually carried out with antipsychotics, mood stabilizers and antidepressants. There is a lack of clinical trials specifically designed to assess the clinical response of schizoaffective patients to medication. Therefore, data on the treatment of patients with SD is largely derived from datasets of patients with schizophrenia and bipolar disorders. Research data support the idea of a continuum between bipolar and schizophrenic disorders. Both disorders can be treated with antipsychotics and this may reflect a common pathophysiological diathesis.

Key words: Schizoaffective disorder, schizophrenia, bipolar disorders, treatment.

---

## Introdução

Historicamente, da Antigüidade até meados do século XIX, a melancolia e a mania eram consideradas condições completamente diferentes, de origem física, englobando desde os transtornos mentais orgânicos à esqui-

zofrenia (Angst, 2002). Entretanto, o conceito de transtorno bipolar está em constante processo de evolução. Marneros (2001) descreve a ocorrência de distintos marcos na construção deste conceito. O primeiro e original deve-se a Aretaeus da Capadócia, médico grego que vivia em Alexandria no final do século I a.C., que

---

Recebido: 17/11/2004 - Aceito: 07/01/2005

1 Mestre em Neurociências, Psiquiatra do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia.

2 Psiquiatra, Doutor, Professor Adjunto de Farmacologia, Universidade Federal da Bahia.

3 Professor Titular e Chefe do Serviço de Psiquiatria, Universidade Federal da Bahia.

Endereço para correspondência: Lucas de Castro Quarantini. Serviço de Psiquiatria, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, s/n, 3º andar, Canela - 40110-160 - Salvador - BA

realizou claras descrições e seguimentos observacionais do que hoje chamamos de esquizofrenia, *delirium*, mania, melancolia e outros transtornos mentais orgânicos. Diversos termos médicos ainda hoje utilizados podem ser considerados herança dele. Em sua obra *A etiologia e sintomatologia das doenças crônicas*, Aretaeus descreveu a melancolia como sendo início e parte da mania e, segundo a antiga teoria grega dos humores, as duas condições clínicas teriam origem comum na “bile negra” (Marneros, 2001).

O renascimento do transtorno bipolar na era moderna ocorreu em 1851 e é creditado a Jean-Pierre Falret, que cunhou o termo “*folie circulaire*”. Dois anos depois, Jules Baillarger descreveu a “*folie à double forme*”. Ambas as descrições correspondem ao conceito contemporâneo de transtorno bipolar. A aceitação por Kahlbaum do conceito de “*folie circulaire*” foi decisiva na adoção deste na Alemanha. Posteriormente, houve a expansão de sua utilização pelo continente europeu (Pichot, 1995).

Coube a Emil Kraepelin a junção da melancolia e da “*folie circulaire*”, formando entidade única, a qual denominou insanidade maniaco-depressiva. Seguiu-se, entretanto, grande resistência a essa formulação por quase toda a Europa. A mais importante frente de resistência foi levantada pela chamada Escola de Wernicke-Kleist-Leonhard, além de outras em diferentes países europeus (Marneros, 2001). O complicado sistema de Leonhard (Leonhard, 1957, citado por Marneros, 2001), constituído por excessivo número de subtipos de depressão, melancolia, euforia e mania, não conseguiu desbancar a definição simples e objetiva de Kraepelin (Marneros, 2001). Contudo, na classificação kraepeliniana, a depressão e o transtorno bipolar encontravam-se em uma única categoria. Kleist, por sua vez, considerava depressão e mania como sendo psicoses monopulares e o transtorno bipolar como a afiliação das duas. O conceito de bipolar de Kleist difere, entretanto, claramente, do utilizado atualmente, que teve seu delineamento nos estudos da década de 1960 do século passado (Angst, 2002).

Em 1966, dois trabalhos fortaleceram o conceito de transtorno bipolar. O primeiro, de Jules Angst, foi publicado em sua monografia *On the Aetiology and Nosology of Depressive Disorders*. O segundo foi escrito por Perris, intitulado *A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses*. Tanto Angst quanto Perris confirmaram e desenvolveram as idéias anteriores de Falret, Kahlbaum e Wernicke-Kleist-Leonhard, assumindo que os transtornos unipolar e bipolar são entidades distintas (Marneros, 2001). As classificações atualmente aceitas incluem a mania na categoria do transtorno bipolar (Angst, 2002).

## Breve histórico da esquizofrenia

Em 1896, na sexta edição de seu tratado de psiquiatria e nas edições subseqüentes, Emil Kraepelin descreveu

em detalhes os sintomas e o curso da doença que denominou de *dementia praecox*. Assim, ele reuniu as síndromes de catatonia, hebefrenia e paranóia numa única condição e observou que muitos pacientes progrediam para um estado de deterioração (Wyatt, 2001).

Em 1911, Eugen Bleuler introduziu o termo esquizofrenia, acreditando que este refletia de forma mais adequada a doença do que o termo *dementia praecox*, proposto por Kraepelin. Bleuler descreveu a esquizofrenia como grupo de transtornos caracterizados por alucinações, delírios e desorganização do pensamento em pacientes jovens previamente saudáveis. Ele não aceitava a designação “demência”, uma vez que muitos pacientes não apresentavam deterioração, ou, quando isso ocorria, dava-se tardiamente na evolução do transtorno (Wyatt, 2001).

Bleuler também propôs quatro sintomas primários para a esquizofrenia (conhecidos como os 4 ‘A’): distúrbio da associação, ambivalência (idéias, desejos e impulsos contraditórios), perturbação do afeto (afeto embotado ou incongruente) e autismo. Essas distorções psíquicas poderiam ser vistas em qualquer ponto no curso da doença. Ademais, Bleuler acrescentou um quarto tipo de esquizofrenia aos três anteriormente descritos por Kraepelin: a esquizofrenia simples. Esta não se associaria a delírios, alucinações ou distúrbio do pensamento, e tais sintomas não seriam necessários para diagnosticá-la. Os pacientes experimentavam enfraquecimento afetivo e intelectual, parecendo perder suas forças, a capacidade de trabalho e de cuidar de si próprios. Evoluíam para um estado de deterioração psíquica (Wyatt, 2001).

Kurt Schneider, em meados do século XX, enfatizou a importância de sintomas específicos, os quais denominou de sintomas de primeira ordem, e os considerava característicos e diagnósticos, incluindo: eco do pensamento, inserção do pensamento, sentimentos e atos como sendo impostos por forças externas (Wyatt, 2001). Estudos subseqüentes, contudo, demonstraram que os sintomas schneiderianos de primeira ordem ocorriam em outros transtornos psicóticos, não sendo exclusivos da esquizofrenia (Carpenter e Strauss, 1974).

## O *continuum* das psicoses

Um *continuum* entre as síndromes afetivas e esquizofrênicas foi postulado por diferentes autores a partir de evidências proporcionadas por estudos clínicos e genéticos. A contribuição essencial ao modelo do *continuum* das psicoses, que iria da síndrome esquizofrênica às afetivas, veio de Hoche, em 1912, criticando a idéia de que a esquizofrenia seria um transtorno (Angst, 2002). Este autor fazia uma distinção entre transtornos e síndromes e acreditava que transtornos psiquiátricos como a *dementia praecox* seriam meramente uma analogia a doenças somáticas, possuindo como característica uma sintomatologia caótica. Segundo Angst (2002), a visão sindrômica de Hoche, contestando

o modelo dicotômico kraepeliniano, deu início ao conflito entre a classificação etiológica das doenças mentais e a nosologia psiquiátrica sindrômica.

Em 1982, Gershon *et al.* encontraram uma associação clínica entre transtorno esquizoafetivo e transtorno afetivo. Posteriormente, em 1988, os mesmos autores encontraram relação familiar entre transtorno esquizoafetivo e esquizofrenia, concluindo que esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar eram transtornos psicóticos distintos e que o transtorno esquizoafetivo relacionava-se com ambos. Crow (1990), analisando os dados dos referidos trabalhos, apresentou em um artigo de revisão a consideração de que tais dados seriam indício da existência de um *continuum* entre o transtorno afetivo bipolar e a esquizofrenia.

Outros estudos que dão suporte à idéia de *continuum* entre essas psicoses foram conduzidos por Angst e Scharfetter (1990a). Angst *et al.* (1983, citado por Crow, 1990) estudaram 250 probandos com diagnósticos cobrindo o espectro desde depressão unipolar, passando pelo transtorno bipolar, transtorno esquizoafetivo com predominância de sintomas afetivos e sintomas esquizofrênicos, até a esquizofrenia. Foi avaliada a proporção esquizofrenia/transtorno afetivo nos parentes de primeiro grau dos probandos. Observou-se uma elevação gradual da proporção nos familiares ao afastar-se dos transtornos afetivos, até chegar à esquizofrenia.

Existem três argumentos contra o conceito dicotômico das psicoses. O primeiro, fenomenológico, no qual a separação bimodal dos sintomas afetivos e esquizofrênicos não foi encontrada (Kendell e Gourlay 1970). Segundo, não foi demonstrada separação clara em termos de resposta ao tratamento. O uso de neurolépticos pode ser um suporte para a visão unificada das psicoses, pois estes medicamentos são utilizados de maneira eficaz nos transtornos unipolar e bipolar e na esquizofrenia (Johnstone, 1988; Bobon, 1972). Um terceiro e último argumento é o de que estudos de famílias não demonstraram ponto de corte em relação ao risco de parentes de primeiro grau de pacientes esquizofrênicos apresentarem transtorno bipolar (Gershon, 1982; Henn, 1995). O mesmo ocorre para familiares de portadores de transtorno bipolar (Weissman *et al.*, 1984).

### O transtorno esquizoafetivo *versus* transtorno bipolar e esquizofrenia

O termo “transtorno esquizoafetivo” foi utilizado pela primeira vez por Kasanin em 1933 (Kasanin, 1994) para descrever um subgrupo de psicose esquizofreniforme, com bom prognóstico e sintomas esquizofrênicos e afetivos (Angst, 2002), apesar de já não corresponder exatamente à descrição atualmente em uso. Os anos seguintes foram seguidos de discussões sobre se o transtorno esquizoafetivo pode ser simplesmente considerado uma forma de esquizofrenia

ou de transtorno afetivo, se está situado em um *continuum* entre os dois transtornos ou se se trata de uma entidade clínica distinta (Benabarre *et al.*, 2001).

Durante os estágios iniciais do transtorno esquizoafetivo, ou quando avaliado em um corte transversal, seu diagnóstico diferencial com outras psicoses pode ser tarefa complexa (González-Pinto, 1998). Um dos mais importantes critérios para a validação do diagnóstico desta psicose é a sua evolução, devendo-se considerar tanto a história quanto o seguimento (Benabarre *et al.*, 2001). A valorização excessiva dos sintomas aferidos em um corte transversal pode facilmente conduzir a uma falha da identificação de psicoses afetivas, pois a ocorrência de delírios e alucinações ocultaria sua ocorrência. Alguns estudos têm sugerido que os pacientes portadores de transtorno esquizoafetivo e esquizofrenia têm mais em comum com aqueles portadores de esquizofrenia do que com pacientes com transtorno bipolar, principalmente nas fases iniciais. Entretanto, distúrbios cognitivos e da percepção foram mais pronunciados nos esquizofrênicos do que nos esquizoafetivos e bipolares (Ricca *et al.*, 1997). Os trabalhos de Angst e Scharfetter (1990ab) e Grossman *et al.* (1991), por outro lado, indicaram que o transtorno esquizoafetivo deveria estar situado em uma categoria entre a esquizofrenia e os transtornos afetivos. Estudos genéticos confirmam este posicionamento intermediário (Bertelsen e Gottesman, 1995), assim como aqueles que avaliaram o funcionamento no trabalho e a autonomia (Benabarre *et al.*, 2001).

O estudo realizado por Benabarre *et al.* (2001) indica que variáveis de evolução clínica dos três grupos demonstram que o transtorno esquizoafetivo encontra-se mais próximo do transtorno bipolar. Por outro lado, a sintomatologia psicótica aguda encontra-se mais estreitamente relacionada à da esquizofrenia. A percentagem de hospitalização foi semelhante nos três grupos. Esses dados contradizem os primeiros estudos que consideravam o transtorno esquizoafetivo em termos de seguimento semelhante à esquizofrenia (Williams e McGlashan, 1987), especialmente tratando-se de transtorno esquizoafetivo depressivo (Taylor e Amir, 1994).

Akiskal (2000) cita alguns elementos que podem conduzir ao diagnóstico errôneo de esquizofrenia em portadores de transtorno bipolar: valorização exclusiva da avaliação transversal; remissão interepisódica parcial interpretada como defeito esquizofrênico; características bizarras; associar a irritabilidade e agressividade a delírios paranóides; não diferenciar anedonia de embotamento e fuga de idéias de associação frouxa de idéias, bem como valorizar excessivamente os sintomas schneiderianos.

Utilizando-se do modelo de sensibilização temporolímbica proposto por Post (1992), que avalia de que forma os estímulos geram o fenômeno *kindling* e, portanto, proporcionaria permanentes mudanças

comportamentais, Atre-Vaidya e Taylor (1997) conduziram um estudo no qual foram comparadas as prevalências de características psicossensoriais entre pacientes esquizofrênicos, esquizoafetivos e bipolares. As características psicossensoriais consistiam em fenômenos sensoriais, emocionais e cognitivos (por exemplo: alucinações, euforia ou tristeza). Os indivíduos com mania esquizoafetiva apresentaram prevalência de maior ocorrência de características psicossensoriais que os bipolares, o que poderia constituir-se em indicador de maior gravidade da primeira (Atre-Vaidya e Taylor, 1997).

### História familiar de esquizofrenia no transtorno bipolar

Desde a separação da insanidade maníaco-depressiva da *dementia praecox* como entidades clínicas diferentes, proposta por Kraepelin, diversos estudos genéticos têm testado esta hipótese. Evidências que dão suporte ao modelo dicotômico derivam de estudos envolvendo famílias e gêmeos (Kendler, 1993). Um estudo conduzido por Somnath *et al.* (2002), abrangendo 90 probandos com esquizofrenia, 90 probandos com transtorno bipolar e 60 controles, demonstrou que familiares de pacientes com esquizofrenia têm maior risco de ter esquizofrenia e familiares de bipolares têm maior risco de ter transtorno bipolar. Entretanto, não foi observada evidência favorável à ocorrência de agregação familiar compartilhada pelos dois grupos. Outros estudos controlados confirmam o achado de que o transtorno esquizofrênico e o transtorno bipolar são transmitidos de maneira independente (Kendler, 1993; Maier, 1993; Kelsoe, 2003) e confrontam as críticas ao modelo kraepeliniano (Somnath *et al.*, 2002).

Em direção contrária, opondo-se à dicotomia que sugere esquizofrenia e transtorno bipolar como entidades clínicas distintas e não-relacionadas, estudos envolvendo famílias dão suporte à hipótese de que há sobreposição entre as duas. Algumas regiões são relacionadas como positivas para *linkage* em relação à esquizofrenia sobreposta a regiões de positividade para transtornos afetivos: 18p11.2 (Schwab, 1998); 13q32 (Blouin, 1998), 22q11 (Kelsoe, 2001) e 3q (Bailer, 2002). Existem relatos de *linkage* tanto da esquizofrenia quanto do transtorno bipolar para o cromossomo 6, mas com a limitação da possibilidade de comparação dos resultados em razão do uso de marcadores e modelos diferentes (Cao *et al.*, 1997; Bailer *et al.*, 2000).

Em estudo familiar conduzido por Angst *et al.* (1980), envolvendo os parentes de primeiro grau (N = 617) de probandos bipolares (N = 95), a ocorrência de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo foi maior que o esperado, com proporções de 1,9% e 1,5%, respectivamente. Tsuang *et al.* (1985) encontraram o risco de 2,5% em familiares de bipolares com sintomas psicóticos de apresentarem esquizofrenia em comparação com 1% no grupo de controles normais (P < 0,05).

Em pesquisas de biologia molecular avaliando DNA, a repetição de citosina-adenina-guanina (CAG) pode ser encontrada em familiares de bipolares e esquizofrênicos, sugerindo uma etiopatogenia comum (Mendlewicz, 1997), apesar de essas alterações em famílias de esquizofrênicos e bipolares estarem na mesma localização cromossômica.

Diante de dados conflitantes quanto à sobreposição entre transtorno afetivo bipolar e esquizofrenia, principalmente quanto à implicação genética e familiar, algumas considerações devem ser feitas. Primeiro, as dos que defendem a correlação entre as duas condições clínicas, de que a maioria dos estudos que não encontraram ligação entre as psicoses apresentava problemas metodológicos comprometedores, por exemplo: diagnóstico do probando feito sem cegueira, ausência de grupos de comparação e história familiar incompleta. Outros estudos negativos para a correlação simplesmente omitem tais dados (Taylor, 1992). Contudo, estudos com boa metodologia e tamanho amostral adequado apresentaram resultados semelhantes (Frangos *et al.*, 1985; Weissman *et al.*, 1984). Alguns autores sugerem que a esquizofrenia e o transtorno bipolar são realmente entidades clínicas distintas, mas relacionadas à depressão unipolar e ao transtorno esquizoafetivo (Gershon *et al.*, 1988).

O transtorno bipolar e a esquizofrenia, por serem geneticamente complexos, não implicam no envolvimento de um único gene. Um modelo alternativo pode ser o de que genes de menor efeito atuando em conjunto poderiam provocar um resultado de maior impacto (Bailer *et al.*, 2002).

A dificuldade em demarcar os limites entre o papel genético e o ambiental é preponderante nos transtornos afetivo bipolar, esquizoafetivo e esquizofrênico e também nas possíveis correlações entre eles. Isto é típico no estudo dos transtornos mentais que têm sua origem provavelmente multifatorial.

### Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico do transtorno esquizoafetivo repousa na utilização de drogas antipsicóticas, estabilizadores de humor e antidepressivos. Ensaios clínicos tratando em geral dessa população envolvem pacientes com transtorno de humor e esquizofrenia, sendo difícil achar na literatura estudos clínicos com o objetivo de avaliar unicamente indivíduos esquizoafetivos.

### Estabilizadores do humor

Entre os estudos que investigam a eficácia do lítio na mania esquizoafetiva, encontram-se trabalhos com diferentes níveis de evidência. Biederman *et al.* (1979) examinaram em um estudo controlado duplo-cego, sem descrever métodos de randomização, em que utilizaram os critérios do RDC, 36 pacientes com transtorno esquizoafetivo, tipo maníaco. Os autores concluíram



que o haloperidol associado ao lítio era mais eficaz do que o lítio isoladamente em pacientes com transtorno esquizoafetivo, subtipo afetivo, mas não em pacientes com transtorno esquizoafetivo, subtipo esquizofrênico. Entretanto, o lítio não beneficiou os pacientes que teriam o diagnóstico de transtorno esquizoafetivo, segundo os critérios do DSM-III.

Mattes & Nayak (1984) randomizaram pacientes com transtorno esquizoafetivo (RDC), subtipo esquizofrênico (tipo maníaco), que já se encontravam estabilizados com flufenazina. Os pacientes foram divididos em dois grupos: os que permaneceram com flufenazina e os que foram trocados para lítio. Nesse estudo, o tratamento com flufenazina foi estatisticamente superior.

Em estudo prospectivo conduzido por Maj (1988), avaliou-se o uso do lítio na profilaxia do transtorno esquizoafetivo. O autor concluiu que o lítio foi eficaz na prevenção de recaídas, exceto na depressão esquizoafetiva. Nesse trabalho, demonstra-se que o único preditor de resposta foi um curso clínico prévio caracterizado por apresentação bipolar. Níveis de lítio plasmático na faixa de 0,45 a 0,60 mEq/l não apresentaram eficácia na profilaxia.

Um estudo naturalístico avaliando 49 portadores de transtorno esquizoafetivo, segundo os critérios da CID-10, dividiu os pacientes em dois grupos e os acompanhou. O primeiro, constituído de 41 indivíduos tratados com lítio e o segundo de 8 pacientes tratados com carbamazepina. Do total de pacientes, 39 cursaram com recaídas. A média de tempo da recaída foi de 2,4 anos. Após o tratamento de manutenção, o número de recaídas reduziu, assim como o tempo médio de internação, que diminuiu de 71 para 11 dias (teste  $t$ :  $P < 0,001$ ). Os autores concluem que tanto lítio quanto carbamazepina são eficazes no tratamento de manutenção em pacientes com transtorno esquizoafetivo (Baethge *et al.*, 2004).

### Anticonvulsivantes

Okuma *et al.* (1989) realizaram um ensaio clínico duplo-cego envolvendo 127 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e 35 pacientes com transtorno esquizoafetivo segundo os critérios do DSM-III, com duração de quatro semanas, divididos em dois grupos: neurolépticos e carbamazepina e neurolépticos e placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa nos escores da escala BPRS entre os dois grupos, com vantagem exclusivamente para a melhora mais acentuada nos sintomas de excitabilidade no grupo da carbamazepina.

O valproato tem mostrado eficácia em relação ao tratamento do transtorno esquizoafetivo (Keck, 1994). O uso do valproato tem crescido gradualmente no transtorno esquizoafetivo, paralelamente à redução da prescrição do lítio, como evidência um estudo naturalístico realizado nos Estados Unidos. Um estudo retrospectivo testando a hipótese de se o divalproex

seria eficaz como terapia adjuvante do transtorno esquizoafetivo foi realizado por Bogan *et al.* (2000). Os registros do total de 20 pacientes com a forma bipolar da doença foram avaliados, sendo observada melhora nos escores da escala de impressão clínica global em 15 pacientes e manutenção dos mesmos escores basais em cinco.

O divalproex foi avaliado em estudo piloto naturalístico, com seis semanas de duração, no qual foram incluídos oito pacientes com TAB e quatro com transtorno esquizoafetivo, segundo critérios do DSM-IV. O estudo objetivava comparar a forma convencional de divalproex com a forma de liberação lenta. Não foi observado prejuízo com a troca da primeira para a segunda preparação (Centorrino, 2003).

Gupta *et al.* (2000) realizaram estudo retrospectivo utilizando registros de 5 pacientes com TAB e transtorno esquizoafetivo tratados com topiramato, sugerindo que esta droga pode ser eficaz como tratamento adjuvante dos portadores destes dois diagnósticos, com a vantagem de produzir perda de peso.

Em relação ao uso da lamotrigina, foram relatados três casos de pacientes do sexo feminino com transtorno esquizoafetivo que remitiram de sintomas psicóticos e obtiveram estabilização do humor com doses desta droga acima de 400 mg ao dia (Erfurth, 1998).

### Lítio para transtorno esquizoafetivo, tipo maníaco

Alguns estudos investigaram a eficácia do lítio na mania esquizoafetiva. Brockington *et al.* (1978) estudaram 19 pacientes que preenchiam os critérios para esquizofrenia ou psicose paranóide e mania e concluíram que clorpromazina associada a placebo eram tão eficazes quanto clorpromazina administrada com lítio. Biederman *et al.* (1979) estudaram, utilizando os critérios do RDC, 36 pacientes com transtorno esquizoafetivo, tipo maníaco, e concluíram que haloperidol associado ao lítio eram mais eficazes do que o lítio isoladamente em pacientes com transtorno esquizoafetivo, subtipo afetivo, mas não em pacientes com transtorno esquizoafetivo, subtipo esquizofrênico.

Mattes e Nayak (1984) randomizaram pacientes com transtorno esquizoafetivo (RDC), subtipo esquizofrênico (tipo maníaco), que já se encontravam estabilizados com flufenazina. Os pacientes foram divididos em dois grupos: os que permaneceram com flufenazina e os que foram trocados para lítio. Nesse estudo, o tratamento com flufenazina foi superior.

### Antipsicóticos

O manejo clínico dos pacientes com transtorno esquizoafetivo inclui uso de medicações antipsicóticas. Os antipsicóticos convencionais foram durante muito tempo as medicações neurolépticas mais utilizadas no tratamento do transtorno esquizoafetivo. Os antipsicóticos atípicos, contudo, oferecem várias vantagens

em relação aos medicamentos convencionais, incluindo maior eficácia no tratamento dos sintomas negativos e afetivos, além de menor risco de sintomas extrapiramidais. Muitos estudos preliminares demonstraram que os antipsicóticos atípicos, incluindo risperidona (Ghaemi *et al.*, 1997), olanzapina (McElroy *et al.*, 1998), clozapina (Frye *et al.*, 1998), quetiapina (Apter *et al.*, 1997) e ziprasidona (Keck *et al.*, 1998) são eficazes no tratamento dos transtornos bipolar e esquizoafetivo.

Um estudo mostrou ser eficaz a utilização de risperidona em baixas doses para indivíduos com primeiro episódio de esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme e esquizoafetivo (Huq ZU; RIS-GBR-32 Investigators, 2004). Vieta *et al.* (2001) concluíram que a risperidona é efetiva e bem tolerada quando combinada com estabilizadores do humor em pacientes bipolares e esquizoafetivos bipolares. Janicak *et al.* (2001), em estudo envolvendo 62 pacientes esquizoafetivos (29 do tipo depressivo e 33 do tipo bipolar) concluíram por eficácia similar nos sintomas psicóticos e maníacos entre risperidona e haloperidol; em indivíduos com escores basais mais elevados na HAM-D (> 20), a risperidona produziu melhor resultado do que o haloperidol.

Em estudo retrospectivo que comparou antipsicóticos atípicos no tratamento de transtornos bipolar e esquizoafetivo, Masand *et al.* (2002) concluíram que a risperidona e a olanzapina eram igualmente eficazes. Csernansky *et al.* (2002) concluíram, em estudo multicêntrico prospectivo, randomizado, duplo-cego, que indivíduos com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo tinham menor risco de recaída se utilizassem risperidona, ao invés de haloperidol. Outro estudo aberto-randomizado (Mahmoud *et al.* 1999) demonstrou apresentar a risperidona melhores resultados clínicos e na qualidade de vida do que os antipsicóticos convencionais.

Em um ensaio clínico multicêntrico realizado na Europa e na América do Norte, envolvendo 1996 pacientes com esquizofrenia, transtornos esquizoafetivo e esquizofreniforme, Tollefson *et al.* (1997) concluíram pela melhor eficácia e melhor tolerabilidade da olanzapina em relação ao haloperidol. Outro estudo mostrou, igualmente, superioridade da olanzapina sobre o haloperidol no tratamento de pacientes esquizoafetivos bipolares (Tohen *et al.*, 2001). Comparando clozapina, olanzapina, risperidona e haloperidol no tratamento da esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo, Volavka *et al.* (2002) concluíram, nesse estudo duplo-cego, que os antipsicóticos atípicos eram superiores ao haloperidol nessa população de pacientes. Consideraram que a clozapina e a olanzapina teriam eficácia geral ligeiramente superior à da risperidona. Para os sintomas negativos, a clozapina foi levemente mais efetiva.

Dados sobre a eficácia da ziprasidona no tratamento do transtorno esquizoafetivo foram retirados de dois estudos duplo-cegos e analisados (Keck *et al.*, 2001). Os autores concluíram que a droga pode ser útil tanto no tratamento dos sintomas afetivos quanto dos aspectos psicóticos desse transtorno, com boa tolerabilidade.

Alguns estudos assinalaram a eficácia clínica do aripiprazol no tratamento de pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo. Kane *et al.* (2002) concluíram que o aripiprazol e o haloperidol são mais eficazes no tratamento de pacientes esquizofrênicos e esquizoafetivos, em comparação com placebo. Potkin *et al.* (2003) compararam aripiprazol, risperidona e placebo no tratamento de pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo, tendo observado, na primeira semana de tratamento, separação entre aripiprazol e risperidona *versus* placebo na PANSS positiva e de psicopatologia geral, e efeito superior do aripiprazol *versus* placebo na PANSS negativa.

Numa revisão da literatura, Masan (2004) avaliou o papel dos antipsicóticos atípicos no tratamento de sintomas afetivos e concluiu que os estudos clínicos apóiam a utilização desses fármacos no tratamento do transtorno esquizoafetivo. Em parte, com base em estudos controlados, pode-se concluir que olanzapina, risperidona e outros modernos antipsicóticos podem tornar-se preferíveis no tratamento do transtorno esquizoafetivo. (Mensik e Sloof, 2004).

## Referências bibliográficas

- AKISKAL, H.S. - Modd Disorders: *Introduction and Overview*. In: *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Williams & Wilkins, Linpicott, 2000.
- ANGST, J. - Historical Aspects of the Dichotomy between Manic-depressive Disorders and Schizophrenia. *Schizophr Res* 1(57): 5-13, 2002.
- ANGST, J.; FREY, R.; LOHMEYER, B. *et al.* - Bipolar Manic-Depressive Psychoses: Results of a Genetic Investigation. *Hum Gent* 55: 237-254, 1980.
- ANGST, J.; SCHARFFETTER, C. - Familial Aspects of Bipolar Schizoaffective Disorder. Affective Disorders, World Psychiatric Association Symposium, Athens, abstract S 104. WPA, 1985. 1990a.
- ANGST, J.; SCHARFFETTER, C. - Schizoaffective Psychosen. Ein Nosologisches Aergernis In: Lungershausen, E.; Kaschka, W & Witkowski, R.J (eds.). *Affektive Pstuttgartar*. Stuttgart, Schattauer Verlag, 1990b.
- ANGST, J.; SCHARFFETTER, C.; STASSEN, H.H. - Classification of Schizoaffective Patients by Multidimensional Scaling and Cluster Analysis. *Psychiatria Clinica* 16, 254-264, 1983.
- APTER, J.T.; CANTILLON, M.; GOLDSTEIN, J.M. *et al.* - Efficacy, Safety and Tolerability of Seroquel (quetiapine fumarate) In: *Elderly Patients with Psychotic Disorders*. Presented at the 36th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology 8-12, Waikoloa, Hawaii, 1997.
- ATRE-VAIDYA, N.; TAYLOR, M.A. - Differences in the Prevalence of Psychosensory Features Among Schizophrenic, Schizoaffective, and Manic Patients. *Compr Psychiatry* 38(2): 88-92, 1997.
- BAETHGE, C.; GRUSCHKA, P.; BERGHOFER, A. *et al.* - Prophylaxis of Schizoaffective Disorder with Lithium or Carbamazepine: Outcome After Long-term Follow-up. *J Affect Disord* 79(1-3): 43-50, 2004.
- BAILER, U.; LEISCH, F.; MESZAROS, R. *et al.* - Genome Scan for Susceptibility Loci for Schizophrenia. *Neuropsychobiology* 42(4): 175-182, 2000.
- BAILER, U.; LEISCH, F.; MESZAROS, K. *et al.* - Genome Scan for Susceptibility Loci for Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 1; 52(1): 40-52, 2002.
- BENABARRE, A.; VIETA, E.; COLOM, F.; *et al.* - Bipolar Disorder, Schizoaffective Disorder and Schizophrenia: Epidemiologic, Clinical and Prognostic Differences. *Eur Psychiatry* 16(3): 167-172, 2001.
- BERTELSEN, A.; GOTTESMAN, I. - Schizoaffective Psychoses: Genetical Clues to Classification. *Am J Med Genet* 27; 60(1): 7-11, 1995.
- BIEDERMAN, J.; LERNER, Y.; BELMAKER, R.H. - Combination of Lithium Carbonate and Haloperidol in Schizoaffective Disorder: a Controlled Study. *Arch Gen Psychiatry* 36(3): 327-333, 1979.
- BLOUIN, J.L.; DOMBROSKI, B.A.; NATH, S.K. *et al.* - Schizophrenia Susceptibility Loci on Chromosomes 13q32 and 8p21. *Nat Genet* 20(1): 70-73, 1998.
- BOBON; PINCHARD, A.; COLLARD, J. - Clinical Classification of Neuroleptics with Special reference to their Antimanic, Antiautistic and Ataraxic Properties. *Compr Psychiatry* 13(2): 123-131, 1972.
- BOGAN, A.M.; BROWN, E.S.; SUPPES, T. - Efficacy of Divalproex Therapy for Schizoaffective Disorder. *J Clinical Psychopharmacology* 20(5): 520-522, 2000.
- BROCKINGTON, I.F.; KENDELL, R.E.; KELLET, J.M. *et al.* - Trials of Lithium, Chlorpromazine and Amitriptyline in Schizoaffective Patients. *Br J Psychiatry* 133: 162-168, 1978.
- CAO, Q.; MARTINEZ, M.; ZHANG, J. *et al.* - Suggestive Evidence for a Schizophrenia Susceptibility Locus on Chromosome 6q and a Confirmation in an Independent Series of Pedigrees. *Genomics* 43(1): 1-8, 1997.
- CARPENTER Jr., W.T.; STRAUSS, J.S. - Cross-cultural Evaluation of Schneider's First Rank Symptoms of Schizophrenia: a Report from the International Pilot Study of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 131: 682-687, 1974.
- CENTORRINO, F.; KELLEHER, J.P.; BERRY, J.M. *et al.* - Pilot Comparison of Extended-release and Standard Preparations of Divalproex Sodium in Patients with Bipolar and Schizoaffective Disorders. *Am J Psychiatry* 160(7): 1348-1350, 2003.
- CROW, T.J. - The Continuum of Psychosis and its Genetic Origins. The Sixty-fifth Maudsley Lecture. *Br J Psychiatry* 156: 788-797, 1990.
- CERNANSKY, J.G.; MAHMOUD, R.; BRENNER, R. - Risperidone-USA-79 Study Group. A Comparison of Risperidone and Haloperidol for the Prevention of Relapse in Patients with Schizophrenia. *N Engl J Med* 346(1): 16-22, 2002.
- ERFURTH, A.; WALDEN, J.; GRUNZE, H. - Lamotrigine in the Treatment of Schizoaffective Disorder. *Neuropsychobiology* 38(3): 204-5, 1998.
- FRANGOS, E.; ATHANASSENAS, G.; TSITOURIDES, S. *et al.* - Prevalence of DSM III Schizophrenia Among the First-degree Relatives of Schizophrenic Proband. *Acta Psychiatr Scand* 72(4): 382-386, 1985.
- FRYE, M.A.; KETTE, T.A.; ALTSHULER, L.L. *et al.* - Clozapine in Bipolar Disorder: Treatment Implications for Other Atypical Antipsychotics. *J Affect Disord* 48: 91-104, 1998.
- GERSHON, E.S.; DELISI, L.E.; HAMOVIT, J. *et al.* - A Controlled Family Study of Chronic Psychoses. Schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 45(4): 328-336, 1988.
- GERSHON, E.S.; HAMOVIT, J.; GUROFF, J.J. *et al.* - A Family Study of Schizoaffective, Bipolar I, Bipolar II, Unipolar, and Normal Control Proband. *Arch Gen Psychiatry* 39(10): 1157-1567, 1982.
- GHAEMI, S.N.; SACHS, G.S.; BALDASSANO, C.F. *et al.* - Acute treatment of bipolar disorder with Adjunctive Risperidone in Outpatients. *Can J Psychiatry* 42(2): 196-199, 1997.

- GONZÁLEZ-PINTO, A.; GUTIERREZ, M.; MOSQUERA, F. *et al.* - First Episode in Bipolar Disorder: Misdiagnosis and Psychotic Symptoms. *J Affect Disord* 50(1):41-44, 1998.
- GROSSMAN, L.S.; HARROW, M.; GOLDBERG, J.F.; FICHTNER, C.G. - Outcome of Schizoaffective Disorder at two Long-Term Follow-ups: Comparisons with Outcome of Schizophrenia and Affective Disorders. *Am J Psychiatry* 148(10): 1359-65, 1991.
- GUPTA, S.; MASAND, P.S.; FRANK, B.L. *et al.* - Topiramate in Bipolar and Schizoaffective Disorders: Weight Loss and Efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2(3): 96-100, 2000.
- HENN, S.; BASS, N.; SHIELDS, G. *et al.* - Affective Illness and Schizophrenia in Families with Multiple Schizophrenic Members: Independent Illnesses or Variant Gene(s)? *Eur Neuropsychopharmacol* 5(suppl): 31-36, 1995.
- HUO, Z.U.; RIS-GBR-32 Investigators. - A trial of Low Doses of Risperidone in the Treatment of Patients with First Episode Schizophrenia, Schizophreniform Disorder, or Schizoaffective Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 24(2): 220-224, 2004.
- JANICAK, P.G.; KECK Jr., P.E.; DAVIS, J.M. *et al.* - A Double-blind, Randomized, Prospective Evaluation of the Efficacy and Safety of Risperidone Versus Haloperidol in the Treatment of Schizoaffective Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 21(4): 360-368, 2001.
- JOHNSTONE, E.C.; CROW, T.J.; FRITH, C.D. - The Northwick Park Functional Psychosis Study: *Diagnosis and Treatment Response*. *Lancet* 2: 119-126, 1988.
- KANE, J.M.; CARSON, W.H.; SAHA, A.R. *et al.* - Efficacy and Safety of Aripiprazole and Haloperidol versus Placebo in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *J Clin Psychiatry* 63(9): 763-771, 2002.
- KASANIN, J. - The Acute Schizoaffective Psychoses. 1933. *Am J Psychiatry* 151(Suppl 6): 144-154, 1994.
- KECK Jr., P.E.; REEVES, K.R.; HARRIGAN, E.P. - Ziprasidone Study Group. Ziprasidone in the Short-term Treatment of Patients with Schizoaffective Disorder: Results From two Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Studies. *J Clin Psychopharmacol* 21(1): 27-35, 2001.
- KECK, P.; BUFFESTEIN, A.; FERGUNSON, J. *et al.* - Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the Acute Exacerbation of Schizophrenia and Schizoaffective Disorder: a 4-week Placebo-Controlled Trial. *Psychopharmacology* 140: 173-184, 1998.
- KECK Jr., P.E.; McELROY, S.L.; STRAKOWSKI, S.M. *et al.* - Pharmacologic Treatment of Schizoaffective Disorder. *Psychopharmacology* 114(4): 529-538, 1994.
- KELSOE, J.R. Arguments for the Genetic Basis of the Bipolar Spectrum. *J Affect Disord* 73(1-2): 183-197, 2003.
- KELSOE, J.R.; SPENCE, M.A.; LOETSCHER, E. *et al.* - A Genome Survey Indicates a Possible Susceptibility Locus for Bipolar Disorder on Chromosome 22. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(2): 585-590, 2001
- KENDELL, R.E.; GOURLAY, J. - The Clinical Distinction Between the Affective Psychoses and Schizophrenia. *Br J Psychiatry* 117(538): 261-266, 1970.
- KENDLER, K.S.; MCGUIRE, M.; GRUENBERG, A.M. *et al.* - The Roscommon Family Study. IV. Affective Illness, Anxiety Disorders, and Alcoholism in Relatives. *Arch Gen Psychiatry* 50(12): 952-960, 1993.
- LEONHARD, K. - *Aufteilung Der Endogenen Psychosen*. Akademie Verlag. Akademie Verlag, Berlin, 1957.
- MAIER, W.; LICHTERMANN, D.; MINGES, J. *et al.* - Continuity and Discontinuity of Affective Disorders and Schizophrenia. Results of a Controlled Family Study. *Arch Gen Psychiatry* 50(11): 871-883, 1993.
- MAJ, M. - Lithium Prophylaxis of Schizoaffective Disorders: a Prospective Study. *J Affect. Disorders* 14: 129-135, 1988.
- MARNEROS, A. - Expanding the group of bipolar disorders. *J Affect Disord* 62(1-2): 39-44, 2001.
- MASAN, P.S. - A typical Antipsychotics in the Treatment of Affective Symptoms: a Review. *Ann Clin Psychiatry* 16(1): 3-13, 2004.
- MASAND, P.S.; WANG, X.; GUPTA, S. *et al.* - Comparison of Risperidone and Olanzapine in Bipolar and Schizoaffective Disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 4(2): 70-73, 2002.
- MATTES, J.A, NAYAK, D. - Lithium versus Fluphenazine for Prophylaxis in Mainly Schizophrenic Schizo-affectives. *Biol Psychiatry* 19: 445-449, 1984.
- MAHMOUD, R.; ENGELHART, L.; OLLENDORF, D.; OSTER, G. - The Risperidone Outcomes Study of Effectiveness (ROSE): a Model for Evaluating Treatment Strategies in Typical Psychiatric Practice. *J Clin Psychiatry* 60(Suppl 3):42-7, 1999.
- McELROY, S.L.; FRYE, M.; DENICOFF, K. *et al.* - Olanzapine in Treatment-Resistant Bipolar Disorder. *J Affect Disord* 49: 119-122, 1998.
- MENDLEWICZ, J.; LINDBALD, K.; SOUERY, D. *et al.* - Expanded Trinucleotide CAG Repeats in Families with Bipolar Affective Disorder. *Biol Psychiatry* 42(12): 1115-1122, 1997.
- MENSINK, G.J.; SLOOFF C.J. - Novel Antipsychotics in Bipolar and Schizoaffective Mania. *Acta Psychiatr Scand* 109(6): 405-419, 2004.
- OKUMA, T.; YAMASHITA, I.; TAKAHASHI, R. *et al.* - A Double-blind Study of Adjunctive Carbamazepine versus Placebo on Excited States of Schizophrenic and Schizoaffective Disorders. *Acta Psychiatr Scand* 80(3): 250-259, 1989.
- PICHOT, P. - The Birth of the Bipolar Disorder. *Eur Psychiatry* 10: 1-10, 1995.
- POST, R.M. - Transduction of Psychosocial Stress into the Neurobiology of Recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 149(8): 999-1010, 1992.
- POTKIN, S.G.; SAHA, A.R.; KUJAWA, M.J. *et al.* - Aripiprazole, an Antipsychotic with a Novel Mechanism of Action, and Risperidone vs. Placebo in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60(7): 681-690, 2003.
- RICCA, V.; GALASSI, F.; La MALFA, G. *et al.* - Assessment of Basic Symptoms in Schizophrenia, Schizoaffective and Bipolar Disorders. *Psychopathology* 30(1): 53-58, 1997.
- SCHWAB, S.G.; HALLMAYER, J.; LERER, B.; *et al.* - Support for a Chromosome 18p Locus Conferring Susceptibility to Functional Psychoses in Families with Schizophrenia, by Association and Linkage Analysis. *Am J Hum Genet* 63(4): 1139-1152, 1998.



- SOMNATH, C.P.; JANARDHAN REDDY, Y.C.; JAIN, S. - Is There a Familial Overlap Between Schizophrenia and Bipolar Disorder? *J Affect Disord* 72(3): 243-247, 2002.
- TAYLOR, M.A. - Are Schizophrenia and Affective Disorder Related? A Selective Literature Review. *Am J Psychiatry* 149(1): 22-32, 1992.
- TAYLOR, M.A.; AMIR, N. - Are Schizophrenia and Affective Disorder Related?: The Problem of Schizoaffective Disorder and the Discrimination of the Psychoses by Signs and Symptoms. *Compr Psychiatry* 35(6): 420-429, 1994.
- TOHEN, M.; ZHANG, F.; KECK, P.E. *et al.* - Olanzapine versus Haloperidol in Schizoaffective Disorder, Bipolar Type. *J Affect Disord* 67(1-3): 133-140, 2001.
- TOLLEFSON, G.D.; BEASLEY Jr., C.M.; TRAN, P.V. *et al.* - Olanzapine versus Haloperidol in the Treatment of Schizophrenia and Schizoaffective and Schizophreniform Disorders: Results of an International Collaborative Trial. *Am J Psychiatry* 154(4): 457-465, 1997.
- TSUANG, M.T.; KENDLER, K.K.; GRUENBERG, A.M. - DSM-III Schizophrenia: is there Evidence for Familial Transmission. *Acta Psychiatr Scand* 319(Suppl): 77-83, 1985.
- VIETA, E.; GOIKOLEA, J.M.; CORBELLA, B. *et al.* - Group for the Study of Risperidone in Affective Disorders (GSRAD). Risperidone Safety and Efficacy in the Treatment of Bipolar and Schizoaffective Disorders: Results from a 6-month, Multicenter, Open Study. *J Clin Psychiatry* 62(10): 818-825, 2001.
- VOLAVKA, J.; CZOBOR, P.; SHEITMAN, B. *et al.* - Clozapine Olanzapine, Risperidone, and Haloperidol in the Treatment of Patients with Chronic Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Am J Psychiatry* 159(2): 255-262, 2002.
- WEISSMAN, M.M.; GERSHON, E.S.; KIDD, K.K. *et al.* - Psychiatric Disorders in the Relatives of Proband with Affective Disorders. The Yale University – National Institute of Mental Health Collaborative Study. *Arch Gen Psychiatry* 41(1): 13-21, 1984.
- WILLIAMS, P.V.; MCGLASHAN, T.H. - Schizoaffective Psychosis. I. Comparative Long-Term Outcome. *Arch Gen Psychiatry* 44(2): 130-137, 1987.
- WYATT, R.J. - Diagnosing Schizophrenia. In: Lieberman, J.A. & Murray, R.M. (eds.). *Comprehensive Care of Schizophrenia. A Textbook of Clinical Management*. Martin Dunitz, London, 2001.