

# CARACTERE PATOPLASTICE ALE SCHIZOFRENIEI

Inga Deliv

Catedra de Psihiatrie, Narcologie și Psihologie medicală  
USMF „Nicolae Testemițanu”

## Summary

### *Pathoplastic characteristics of schizophrenia*

After the prospective and retrospective clinico-catamnestic, clinico-psychological and laboratory analysis of 54 cases of schizophrenia, (from which 25 patients with organic deterioration and 29 patients associated with alcohol and drug abuse) were found certain pathoplastic characteristics in the clinico-evolutive picture of the morbid process. This paper describes some features of disease treatment in case of combination of schizophrenia with other mental, behavioral disorders and / or alcohol abuse.

## Rezumat

În rezultatul analizei clinico-catamnestic prospective și retrospective, clinico-psihologice și de laborator a 54 cazuri de schizofrenie, (dintre care 25 bolnavi cu schizofrenie pe fondal organic deteriorat și 29 pacienți cu schizofrenie agravată de consum de droguri sau alcool) au fost constatate anumite caractere patoplastice în tabloul clinico-evolutiv al procesului morbid. În lucrare sunt descrise anumite particularități de tratament în cazul asocierii maladiei de bază cu alte tulburări mintale, de comportament și/sau datorate consumului de alcool.

## Actualitatea

Noțiunea de patomorfoză – include modificări persistente în tabloul clinico-morfologic al bolilor, care apar sub influența diferitor factori cauzali. În sens larg patomorfoza reflectă modificările în structura morbidității și letalității în general, iar în sens restrâns - modificările clinico-morfologice a unei anumite boli (entități nosologice). Se distinge patomorfoza naturală (spontană), determinată de schimbările în condițiile de viață, mediul ambiant, constituția omului, proprietățile agenților patogeni etc. și patomorfoza indusă (terapeutică) care este cauzată de folosirea preparatelor medicamentoase [2].

Dacă, patomorfoza maladiei, inclusiv a schizofreniei este cauzată de realizarea patogeneziei bolii sub influența factorilor de mediu (sau condiții externe), atunci sub noțiunea de „patoplastică” se subînțelege modificarea tabloului clinic prin includerea unor factori suplimentari în mod direct în procesul de patogeneză.

Patoplastica bolii, cel mai frecvent este cauzată de diverse daune exogene (consum de alcool, droguri), substrat organic, factori de vârstă și gen, în plus, există combinații psihiatrice cauzistice (schizofrenie + epilepsie) [4].

Schizofrenia - este o tulburare ce durează cel puțin 6 luni, dintre care cel puțin o lună de manifestare activă a simptomatologiei (ex., delir, halucinații, vorbire dezorganizată, comportament catatonie sau dezorganizat, simptome negative). Este o boală psihică majoră, cu costuri economice substanțiale. Numeroase studii au arătat ca 1 din 100 de persoane din întreaga lume au această boală. Orice strategie apărută pentru scăderea morbidității asociată cu această boală trebuie considerată importantă [1; 3].

Această tulburare a fost descrisă de Kraepelin sub denumirea de „demența precoce” (având debutul în jurul vârstei de 20 de ani pentru bărbați și 30 de ani pentru femei). E. Bleuler este interesat de trăirile psihice din schizofrenie, identificând ca și simptome de bază: lipsa integrării afective, ambivalența și autismul, el este cel care va numi această tulburare „schizofrenie”. K Schneider insistă pe alte criterii diagnostice, el va propune o împărțire a acestora în: criterii de ordinul I - halucinații (mai ales auditive, care sunt și suficiente pentru diagnosticarea schizofreniei, acestea apar sub forma de „voci” care comentează comportamentul persoanei sau

discută între ele) și delir (bizar sau referențial), criterii de ordinul II - vorbire dezorganizată, simptome negative (aplatizare afectivă, alogie, abulie, anhedonie) [1; 3; 5].

Polimorfismul simptomelor schizofreniei reprezintă o problemă serioasă în stabilirea diagnosticului. Dacă, cazurile tipice a maladiei manifestate prin simptome ai rangul I-și și prin sindrom apato-abulic pronunțat, nu provoacă probleme esențiale în diagnosticare, atunci variantele atipice cu predominarea tulburărilor afective, dereglărilor comportamentale și simptomelor neurotice șterse necesită un diagnostic diferențial minuțios, deoarece perspectiva terapiei depinde de tratamentul ales.

**Scopul lucrării** a prevăzut analiza anumitor caractere patoplastice ale schizofreniei în cazul asocierii sau agravării acesteia de un substrat organic nefavorabil sau consum de substanțe psihoactive.

### **Obiectivele**

1. Evaluarea particularităților clinice ale schizofreniei comorbide cu tulburări organice și sau tulburări mentale și de comportament datorate consumului de substanțe psihoactive;
2. Studiarea evoluției procesului endogen, asociat de un substrat organic deteriorat sau de un consum de droguri sau alcool;
3. Evidențierea anumitor repere terapeutice în cazul asistenței medicale ale schizofreniei agravată de organicitate cerebrală sau utilizare de droguri sau alcool.

### **Material și metode**

Au fost investigați clinico-catamnestic prospectiv, retrospectiv (criteriile ICD-10), clinico-psihologic (scala PANSS) și paraclinic (EEG, analiza generală și biochimică a sângelui) 54 pacienți de sex masculin (lotul de bază) cu vârsta cuprinsă între 18 și 46 ani (vârsta medie  $38,5 \pm 3,7$  din cadrul secțiilor clinice a Spitalului Clinic de Psihiatrie, or. Chișinău, cu diagnosticul de schizofrenie (F 20.), dintre care 25 bolnavi (grupul I) cu schizofrenie pe fondal organic deteriorat și 29 (grupul II) pacienți cu schizofrenie agravată de consum de droguri sau alcool.

Rezultatele au fost comparate cu cele ale pacienților din lotul martor, constituit din 32 pacienți cu diagnosticul de Schizofrenie, la care nu au fost constatate asocieri de alte tulburări mintale, de comportament și / sau datorate utilizării de substanțe psihoactive.

Ținând, cont de faptul, că există diferite forme clinice de schizofrenie, fiecare dintre ele având, particularitățile sale, respectiv pentru a putea analiza cât mai veridic rezultatele constatate în studiul dat au fost incluși doar pacienți, de sex masculin, cu schizofrenie forma paranoidă și nediferențiată (F 20.0, F 20.3).

Criteriile de excludere au fost: alte forme clinice de schizofrenie (hebefrenă, catatonă, simplă), tulburarea schizoafectivă (F25), tulburarea schizofreniformă sau schizotipală (F21), tulburarea delirantă (F22), tulburarea psihotică scurtă (F23), tulburarea psihotică împărțită (F24 – tulburare delirantă indusă), tulburarea psihotică datorată unei afecțiuni somatice (F06), Psihoza Afectivă Bipolară, depresia de nivel psihotic; prezența simptomelor neurologice și somatice grave.

### **Rezultate și discuții**

În cadrul clasificărilor contemporane atât în ICD – 10, cât și DSM IV TR sunt stipulate criteriile de diagnostic pentru schizofrenie, în care se menționează că, pentru stabilirea diagnosticului dat, se necesită excluderea afecțiunilor clinice asemănătoare, dar cu etiologie clară – somatice, induse de substanțe, cele schizoafective și afective sau tulburările de dezvoltare pervasive. Din aceste motive diagnosticul diferențial al schizofreniei este necesar de efectuat cu: Psihozele delirante organice (epilepsie, traume, intoxicații, tumori, infecții, maladii degenerative); Tulburări mentale și comportamentale datorate utilizării substanțelor psihoactive (alcoolism, narcomanii, toxicomanii); Tulburările psihogene (paranoid reactiv, fantezii isterice pseudodelirante, neuroze); Psihoze afective endogene, Psihoza afectivă bipolară; Retardul

mental (oligofrenii); Tulburarea schizofreniformă și tulburarea psihotică scurtă; Tulburarea delirantă; Tulburările de personalitate de tip schizoid, schizotipal, paranoid; Tulburarea de identitate disociativă (de personalitate multiplă – F44.81).

Însă, realitatea clinică este de așa natură, încât există cazuri de schizofrenie, în care nu este posibil de exclus prezența substratului organic deteriorat, sau consumul de droguri ori alcool. În rezultat, survin anumite modificări în tabloul clinic, evolutiv al procesului endogen, ceea ce redă în final un caracter de relativitate celorlalte criterii de diagnostic stipulate în cadrul clasificărilor contemporane a tulburărilor mintale și de comportament. Anume aceste particularități și vor forma caracterele patoplastice ale schizofreniei, modificând tactica terapeutică ulterioară, care adeseori creează anumite dificultăți în selectare și administrare de remedii medicamentoase.

Analizând, rezultatele din **grupul I** de studiu (25 bolnavi de schizofrenie pe fondal organic deteriorat, confirmat anamnestic și/sau la investigațiile paraclinice) au fost constatate următoarele particularități (caractere patoplastice) comparativ cu pacienții din lotul martor:

- prezența în anamnestic a multiplelor traume cranio-cerebrale, (în 3 cazuri - suportarea meningitei);
- deteriorare cognitivă mai pronunțată;
- memorie redusă atât la evenimentele curente, cât și cele îndepărtate, comparativ cu lotul martor;
- prezența frecventă în tabloul clinic a halucinațiilor propriu-zise; deteriorarea în igiena personală a avut o manifestare mai intensă;
- prezența depresiei de o severitate mai mică;
- comportament bizar mai pronunțat;
- doar în 2 (8%) cazuri au fost constatate elemente de automatisme psihice, comparativ cu 11 (37,9%) cazuri în grupul de control;
- idei delirante de relație, cu un conținut mai primitiv, frecvent limitat la necesități fiziologice sau activități habituale care rapid preluau un colorit de parafrenizare;
- insomnie accentuată (la 24 pacienți a fost unul din simptomele de bază ce au precedat spitalizarea);
- probleme sociale majore, dar cu o manifestare de izolare mai puțin intensă;
- ostilitate neașteptată frecventă;
- deteriorare semnificativă a relațiilor sociale;
- mai frecvent hiperactivitate ;
- inabilitate pronunțată în concentrare sau în depășirea unor probleme minore;
- preocupări excesive pentru activități habituale și interrelaționale, comparativ cu lotul martor, la care preocupările, frecvent au fost orientate spre religie sau ocultism;
- indiferență mai puțin severă;
- tulburări de activitate frecvente;
- modificări accentuate ale personalității de bază;
- reacții extreme la critică;
- incapacitate de a-și reține emoțiile;
- o neobișnuită sensibilitate pentru stimuli (zgomot, lumină, transport, soare);
- abuz de droguri/alcool;
- agitație;
- sensibilitate sau iritabilitate când sunt atinși de alții;
- folosirea cuvintelor necenzurate;
- auto și sau heteroagresivitate;
- remisuni necalitative, de durată mai scurtă și respectiv recăderi frecvente.

Evaluând, scala PANSS s-au constatat scoruri crescute la cei 7 itemi pozitivi, iar la 7 itemi negativi scoruri mai reduse, comparativ cu lotul martor.

Tratamentul pacienților cu schizofrenie pe fondal de un substrat organic deteriorat, constituie o provocare enormă, având și cele mai înalte rate de eșecuri.

Pacienții din grupul I de studiu, au manifestat reacții adverse mult mai severe, comparativ cu pacienții lotului martor. În final, particularitatea de tratament constând, în administrarea dozelor reduse de remedii neuroleptice pentru cuparea stărilor psihotice, reducerea tulburărilor cognitive, frecvent asociere de remedii timostabilizante pentru echilibrarea reacțiilor afective, comportamentului impulsiv, hetero- și autoagresiv și nu în ultimul rând administrarea atentă de remedii vasculante, nootrope, vitaminoterapie, pentru ameliorarea deteriorării organice.

La pacienții din **grupul II** de studiu (29 cazuri de schizofrenie agravată de consum de drog (cannabinoizi – 3 cazuri) sau alcool (26 cazuri)) mai frecvent (20 cazuri (68,9%)) procesul endogen a precedat alcoolismul, iar în 6 cazuri s-a constatat succesiunea inversă, ca și la pacienții la care utilizarea cannabisului a precedat dezvoltarea schizofreniei. Utilizarea drogurilor, de regulă, nu s-a conturat într-o drogdependență evidentă, ci s-a limitat la episoade de consum de diferită intensitate și durată. După manifestarea procesului endogen, consumul de drog își pierde actualitatea.

Excesele alcoolice se referă către factorii cu impact mai important în sens de patoplastică a bolii. Episoadele premorbide și premanifeste de alcoolizare de regulă purtau un caracter masiv și

brutal, fiind manifestate sub variante complicate de ebrietate cu agitație stereotipă și agresivitate, cel mai des, simptome necaracteristice anterior persoanei și statutului acesteia.

Manifestarea procesului, uneori, a preluat forma tipică de delirium tremens sau a paranoidului acut, cu un tablou clinic de apartenență alcoolică, dar ulterior s-au constatat dezvoltarea procesului schizofren. Un debut similar al bolii a fost descris, pentru prima dată de elvețianul K. Graeter (1909), în numele căruia, ulterior, nu tocmai corect, erau numite formele de schizofrenie cu colorit alcoolic. În cazul evoluției procesului endogen cu manifestarea ciclică a depresiei, s-au constatat episoade de dipsomanie clasică, care sunt mai caracteristice pentru bolnavii cu tulburări de personalitate sau epilepsie. În variantele mai puțin brutale, episoadele alcoolice în schizofrenie pot acompania toate tulburările distimice – de remisiune și cele procesuale. În ultimul caz alcoolizarea a fost evaluată ca o circumstanță, ce a declanșat psihoza. Dar mai frecvent alcoolizarea schizofrenilor se manifestă sub formă de tulburări psihopatiforme a perioadei de remisiune.

În cazul evoluției lente a procesului schizofren, treptat s-a modificat personalitatea subiectului, manifestând apariția trăsăturilor necaracteristice anterior persoanei, inclusiv tulburări ale impulsurilor, neadecvanță emoțională, senzație de încordare. Aceste particularități au determinat un șir întreg de dereglări comportamentale, care pot fi observate la bolnavii schizofreni în cadrul defectului psihopatiform. Apariția pulsivității compulsive față de alcool, dereglarea mecanismelor de autocontrol comportamental, inadecvanța volițională - toate de fapt reprezintă consecința unei asemenea reconstrucții procesuale.

Pentru pacienții schizofrenici, disponibilitatea substanțelor (accesibilitate, preț de cost), a prezentat mai multă relevanță motivațională, decât efectul propriu-zis asupra stării psihice a pacientului. Uneori s-a constatat o anumită motivație specifică orientată spre alcoolizare. Consumând alcool, unii bolnavi conștient se euforizează pentru a micșora senzația de încordare, iritabilitate, tristețe, anxietate, indiferență față de anturaj cauzată de procesul schizofren. Este necesar de menționat că în asemenea situații frecvent este obținut rezultatul dorit, ceea ce conduce rapid la formarea dependenței patologice.

O altă condiție patopsihologică favorizantă în dezvoltarea dependenței de SPA în cadrul schizofreniei reprezintă prezența infantilismului și predispunerea către un comportament de imitație caracteristic acestor bolnavi. Asemenea indivizi, cu ușurință nimeresc sub influența negativă a străzii, a companiei corespunzătoare și neavând capacitate de a prognoza desinestătător sau de a corectea comportamentul, foarte rapid însușesc stereotipele comportamentale specifice unui asemenea mediu. Aceleași cauze, în principiu, determinau alcoolizarea bolnavilor schizofreni în cadrul remisiunii.

În timpul recidivei simptomatice schizofrene, uneori, beția prelua un caracter de dipsomanie propriu-zisă. Acest fenomen poate fi legat atât de particularitățile psihopatologice a accesului schizofren (încordare paranoidă, perversiunea pasiunilor și impulsurilor, depresie, ș.a.), cât și de conținutul ideilor delirante și halucinațiilor.

Către particularități definitorii ale alcoolismului și consumului de canabis, în cadrul schizofreniei se referă absența cauzelor exterioare ale exceselor alcoolice și beția în singurătate. Frecvent se poate observa modificarea tabloului ebrietății. Ea poate decurge de tip disforic cu explozivitate, acțiuni impulsive, comportament isteric. Ebrietatea poate fi acompaniată de afect anxios sau răutăcios cu ură, puerilism, dezinhibiție sexuală. Uneori, starea de agitație irațională include exprimări delirante și afect de groază. Totodată se pot observa memorizări parțiale sau complete a evenimentelor, iar starea în general amintind ebrietatea patologică.

Alcoolizarea se răsfrânge asupra evoluției procesului schizofren, inițial ea conduce după sine la o activare continuă a tulburărilor procesuale, adică provoacă manifestările inițiale a bolii, agravează simptomatologia schizofreniei, sau precipitează expresia clinică, micșorează calitatea remisiunii, crește frecvența acutizărilor, creează dificultăți în acțiunile terapeutice. Ulterior, odată cu dezvoltarea simptomatice productive se poate observa o atenuare a trăsăturilor de personalitate caracteristice defectului schizofren sub influența alcoolizării. Bolnavii devin mai practici, contactivi, iar tulburările psihotice observate la acești bolnavi au trăsături atât de

maladie endogen-procesuală, cât și de exogen-organică. Conținutul trăirilor patologice se deosebesc de schizofrenia clasică prin faptul că sunt mult mai concrete și înțelese. Mai frecvent se observă halucinații propriu-zise și dereglări de conștiință.

Folosirea alcoolului și a drogurilor pot contracara stările afective negative, incluzând anxietatea socială, evitarea contactelor sociale, tensiunile, disforia, depresia și sentimentele de vid sufletesc și de plictis.

La bolnavii, grupului II substanțele de abuz (alcool, droguri) au produs atât o exacerbare a simptomelor psihotice, cât și o creștere a riscului decompensării, cu compromiterea eficienței medicației neuroleptice în curs de efectuare. Aceleași cauze au produs o compromitere a complianței terapeutice și declanșarea unor stări de conflict intrafamiliar, ce a reactualizat un feedback pernicios de ostilitate față de cei motivați să-i ajute și alimentarea unor stări haotice de revoltă și ostilitate față de societate – obiectivată în comportamente rebele și delictuale – ca urmare a unei exacerbate vulnerabilități la stres și hipersensitivitate interpretativă, caracteristică gândirii idiosincrasice a bolnavului schizofrenic. Uzul și abuzul de substanțe prezintă efecte cognitive nocive, înregistrând tulburări cognitive de deficit, ca urmare a compromiterii sistemului de procesare informațională datorată bolii de bază.

Evaluând, scala PANSS, la fel ca și în grupul I de studiu, s-au constatat scoruri crescute la cei 7 itemi pozitivi, la 7 itemi negativi scoruri mai reduse, comparativ cu lotul martor.

Tratamentul acestor stări reprezintă o provocare greu de rezolvat, chiar și pentru terapeuții cu înalte abilități profesionale.

În cazul tratamentului schizofreniei, agravată de alcoolism un rol deosebit este necesar de a acorda terapie de dezintoxicare, totodată absența criticii acestor bolnavi față de starea sa împiedică efectuarea terapiei de sensibilizare față de alcool, deoarece probabilitatea reînțelegerii alcoolizării rămâne destul de înaltă.

Folosirea excesivă a substanțelor de abuz de către indivizi cu diverse forme de schizofrenie, duce la aceleași consecințe adverse de ordin social, economic, psihiatric, ca și pentru alte categorii de indivizi. Mai mult, efectele nocive adiționale au consecințe cu un surplus de gravitate la acești indivizi, accentuând handicapurile lor preexistente, conducând la precipitarea apariției unor trăsături de comportament antisocial și chiar la comiterea unor acte de violență criminală.

Primul demers și cel mai important este ca acești pacienți necesită să fie supuși unor programe speciale care integrează și coordonează elemente, vizând atât tratamentul psihiatric al schizofreniei, cât și tratamentul abuzului de substanțe. O obiecție concomitentă este evitarea stilului afectiv – confrunțational – tradițional pentru abordările în relația terapeutică cu drogdependenții, total contraindicată la pacienții schizofrenici ce consumă alcool sau droguri.

## **Concluzii**

Polimorfismul simptomelor schizofreniei reprezintă o problemă serioasă în stabilirea diagnosticului, mai ales în cazurile de apariție a caracterelor patoplastice.

Alcoolizarea, consumul de droguri, prezența substratului organic cerebral deteriorat se răsfrânge asupra evoluției procesului schizofrenic, inițial conducând, după sine la o activare continuă a tulburărilor procesuale, adică, provocând manifestările inițiale a bolii, agravând simptomatologia schizofreniei, sau precipitând, expresia clinică. În final se micșorează calitatea remisiunii, crește frecvența acutizărilor.

Tratamentul pacienților cu schizofrenie pe fondal de un substrat organic deteriorat, sau agravate de consum de alcool sau drog, constituie o provocare enormă, greu de rezolvat, chiar și pentru terapeuții cu înalte abilități profesionale, având și cele mai înalte rate de eşecuri.

## **Bibliografie**

1. Ciobanu Adela. Diagnosticul precoce al schizofreniei. // *Revista psihiatru.ro*, nr.1/2005.
2. Dicționar medical. // [http://www.sfatmedical.ro/Dictionar\\_medical/Patomorfoza](http://www.sfatmedical.ro/Dictionar_medical/Patomorfoza).

3. DSM IV TR. Manual de statistică a tulburărilor mentale. Asociația Psihiatrică Americană // *Ediția a cincea*, București, 2000, 813 p
4. ICD-10. Clasificarea tulburărilor mintale și de comportament (Simptomatologie și diagnostic clinic) // *București, Ed. ALL*, 1998, 419 p
5. АГУН И. Я. Причинность шизофрении. // [Электронный ресурс]: конспект-анализ - Липецк: Ориус, 2008.– Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/sections.php?op=listarticles&secid=91>

## EFICIENȚA TRATAMENTULUI SCHIZOFRENIEI

**Grigore Garaz, Alisa Crețu**

(Coordonator științific – dr. în medicină, asistent universitar Inga Deliv)

Catedra Psihiatrie, Narcologie și Psihologie medicală, U.S.M.F. „Nicolae Testemițanu”

### Summary

#### *Efficiency of treatment in schizophrenia*

The need of objectification in the treatment efficiency was always a challenge for psychiatrists; the following study highlights the way and the practical advantage of the scales (PANSS, BPRS, CGI-S) as efficient and valid tools in achieving this goal. Thus it was possible to prove the need of psychotherapeutic work after achieving a score of 30-40% reduction in the PANSS dynamics and discovering the dilemma of difference in treatment efficiency of patients from different backgrounds (rural vs urban).

### Rezumat

Necesitatea obiectivizării eficienței tratamentului mereu a fost o provocare pentru psihiatri; lucrarea dată elucidând atât modul de utilizare cât și importanța practică a scalelor (PANSS, BPRS, CGI-S) ca instrumente eficiente și valide în atingerea scopului dat. Astfel a fost posibil de elucidat necesitatea lucrului psihoterapeutic după atingerea a unui scor de 30-40% reducere în dinamică după PANSS și apariția dilemei diferenței de eficiență în tratament a pacienților din diferite localități (rural vs urban).

### Actualitatea și gradul de studiere a temei investigate

Schizofrenia este o afecțiune psihică cronică, plurietiologică, cu rezonanță bio-psiho-socială în tabloul clinic a căreia predomină disocierea procesului asociativ (disocierea activității psihice), având în general un pronostic nefavorabil.

Conform opiniei lui E. Kreapelin (1896) „dementia praecox” făcea parte din grupul „psihozelor în urma proceselor patologice somatice interne, a afecțiunilor neurologice, bolilor cerebrale ereditare, arteriosclerozei, presenilității și senilității”. S-a estimat o rată de aproximativ 1% a prevalenței schizofreniei indiferent de zona geografică sau cultură, cu alte cuvinte exista 1% șanse ca o persoană să sufere cel puțin un episod psihotic etichetat drept schizofrenie, pe parcursul vieții sale. Incidența anuală este de 0,2 la 1000 (numărul de cazuri noi diagnosticate într-un an).

Se acceptă o proporție relativ egală a tulburării la ambele sexe. Prevalența printre adulți este raportată adesea a se situa între 0,5% și 1,5%. Incidența anuală se situează cel mai frecvent între 0,5 și 5 la 10.000. Estimări ale incidenței peste acest domeniu au fost raportate pentru unele grupuri populaționale - de ex., o incidență foarte ridicată la cea de a doua generație de afrocaribieni stabiliți în Regatul Unit. Studiile efectuate pe cohorta nașterii sugerează unele variații geografice și istorice în incidență. De exemplu, un risc crescut a fost constatat printre indivizii născuți în mediul urban comparativ cu cei născuți în mediul rural, precum și un declin gradual al incidenței la cei din cohortele de naștere mai recente [2,4].