

Adriana de Mello Ayres

**Disfunções cognitivas em sujeitos portadores de esquizofrenia no
Brasil: amplitude, gravidade e relação com a demora no acesso ao
tratamento médico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho

São Paulo

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ayres, Adriana de Mello

Disfunções cognitivas em sujeitos portadores de esquizofrenia no Brasil : amplitude, gravidade e relação com a demora no acesso ao tratamento médico. -- São Paulo, 2009.

**Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.**

Departamento de Psiquiatria.

Área de concentração: Psiquiatria.

Orientador: Geraldo Busatto Filho.

Descritores: 1.Transtornos psicóticos 2.Esquizofrenia 3.Cognição

4.Neuropsicologia.

USP/FM/SBD-154/09

Aos meus maravilhosos pais, pelo amor, educação e exemplo de batalhar sempre.

Ao Caco, meu marido, amigo e companheiro, pelo apoio e paciência.

Agradecimentos

Ao meu orientador **Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho** pela dedicação, seriedade e ética com que desempenhou esta função, além do respeito e cuidado constantes.

À Banca de Qualificação, composta pelo **Prof. Dr. Cássio Bottino**, **Dra. Cristiana Castanho de Almeida Rocca** e **Prof. Dr. Hélio Elkis** pela disponibilidade e importantes sugestões e orientações que foram dadas.

À **Dra. Cândida Helena Pires de Camargo**, neuropsicóloga, minha formadora e amiga, pelo apoio, orientação e por tê-la como exemplo de ética, conhecimento e respeito.

Aos **pacientes e grupo controle** por disponibilizarem seu tempo e esforço para a realização das avaliações, sem o que este trabalho não seria possível.

À **Dra. Maristela Schaufelberger Spangheros**, pela seriedade e dedicação na realização da avaliação clínica dos pacientes e controles, bem como pelas contribuições constantes.

Ao **Eduardo Yoshio Nakano**, pela paciência, disponibilidade e participação fundamentais na realização das análises estatísticas deste trabalho.

À neuropsicóloga e amiga, **Ana Carolina Brocanello Regina**, pela participação fundamental na realização das avaliações, organização dos dados, incentivo e apoio constante ao longo destes anos.

Ao **Dr. Fábio Duran** pela ajuda e amizade demonstradas ao longo destes anos.

À **Luciana Santos** e **Andréia Vieira** pela disponibilidade e ajuda constante.

À **Dra. Tânia Corrêa de Toledo Ferraz Alves** pelo carinho e pelos conselhos.

À **Prof^a. Dr^a. Márcia Scazufca**, **Prof. Dr. Paulo Rossi Menezes** e **Prof^a. Dr^a. Teresa Rushe**, pela parceria e contribuições.

À **D. Neide Monteiro Peluso**, minha sogra e revisora deste trabalho, pela disponibilidade e capricho.

À amiga **Dra. Camila Magalhães Silveira**, pelas leituras, opiniões e estímulo durante a realização deste trabalho.

Ao querido **Prof. Dr. Francisco Baptista Assumpção Junior**, que plantou a semente da vida acadêmica na minha história.

Aos meus **familiares** e **amigos**, pela compreensão e apoio constante.

À **Dra. Cintia de Azevedo Marques Périgo**, por ter me apresentado ao nosso orientador.

Ao **Prof. Dr. Arthur Guerra de Andrade**, pelo incentivo.

À **Eliza S. Fukushima**, secretária da pós-graduação, pelo auxílio constante.

Ao **CNPq**, pelo apoio financeiro concedido.

Lista de Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1	Conceitos e aspectos clínicos da esquizofrenia	2
1.1.1.	Evolução do conceito e classificações diagnósticas para a esquizofrenia	7
1.2.	Cognição e esquizofrenia	9
1.3.	Caracterização das alterações cognitivas encontradas em pacientes de primeiro episódio psicótico	10
1.4.	Estudos longitudinais investigando alterações cognitivas em pacientes com psicose de início recente	15
1.5.	Estudos longitudinais avaliando o desempenho cognitivo de pacientes com esquizofrenia crônica	19
1.6.	Cognição na esquizofrenia: déficits específicos ou generalizados	23
1.7.	Semelhanças e diferenças entre déficits cognitivos de pacientes com esquizofrenia e psicoses afetiva	26
1.8.	Influência do uso de medicamentos antipsicóticos no desempenho cognitivo de pacientes com quadros psicóticos	29
1.9.	Duração dos sintomas psicóticos não tratados e alterações cognitivas	36

2.	OBJETIVOS	41
2.1.	Objetivo geral	42
2.2.	Objetivos específicos	42
2.3.	Hipóteses	43
3.	MÉTODOS	45
3.1.	Seleção de pacientes com transtornos psicóticos	47
3.2.	Seguimento dos pacientes com transtornos psicóticos	48
3.2.1.	Critérios de inclusão	49
3.2.2.	Critérios de exclusão	49
3.3.	Seleção de controles	50
3.3.1.	Critérios de inclusão	50
3.3.2.	Critérios de exclusão	50
3.4.	Avaliação clínica e instrumentos utilizados	51
3.4.1.	Procedimentos realizados para avaliar o grupo de pacientes	51
3.4.2.	Procedimentos realizados para avaliar o grupo controle	51
3.5.	Casuística final	52
3.6.	Procedimentos relacionados à participação dos pacientes e dos controles na avaliação neuropsicológica	52
3.7.	Avaliação do funcionamento ocupacional	54
3.8.	Testes utilizados na avaliação neuropsicológica	54
3.8.1.	Provas de atenção	54
3.8.2.	Provas de memória	58
3.8.3.	Provas de função executiva	63
3.8.4.	Coeficiente intelectual estimado	67

3.9.	Análise estatística	71
4.	RESULTADOS	74
4.1.	Caracterização demográfica e clínica da amostra	75
4.2.	Resultados das provas neuropsicológicas	79
4.2.1.	Comparações do desempenho dos controles assintomáticos com o grupo das psicoses	79
4.2.1.1.	Eficiência intelectual	80
4.2.1.2.	Avaliação da função atencional	81
4.2.1.3.	Avaliação dos processos de memória	83
4.2.1.4.	Avaliação das funções executivas	87
4.2.1.5.	Comparação do desempenho dos pacientes com psicoses e controles por domínio cognitivo	90
4.2.2.	Comparações do desempenho entre os controles assintomáticos e os subgrupos esquizofrenia e psicoses afetivas	92
4.2.2.1.	Eficiência intelectual	92
4.2.2.2.	Comparação de desempenho entre os subgrupos esquizofrenia, psicoses afetivas e controles assintomáticos nas provas de atenção	94
4.2.2.3.	Avaliação dos processos de memória	96
4.2.2.4.	Avaliação das funções executivas	99
4.2.2.5.	Comparação do desempenho de pacientes com esquizofrenia, psicoses afetivas e controles por domínio cognitivo	102
4.3.	Investigação da associação entre o desempenho cognitivo e as variáveis clínicas e demográficas	104

4.3.1. Análise dos dados clínicos em relação às medidas de funcionamento cognitivo	104
4.3.2. Investigação da diferença do desempenho nas provas neuropsicológicas segundo influência do gênero, padrão de tratamento (contínuo ou descontínuo) e abuso/dependência de substâncias	111
4.3.3. Investigação do impacto das variáveis clínicas e demográficas sobre os resultados dos testes neuropsicológicos no grupo de pacientes como um todo	113
4.3.4. Investigação do impacto das variáveis clínicas e demográficas sobre os resultados dos testes neuropsicológicos no grupo de pacientes com esquizofrenia	122
5. DISCUSSÃO	128
5.1. Síntese geral dos resultados	129
5.2. Comparações do desempenho cognitivo dos pacientes com psicoses e controles, e dos grupos diagnósticos entre si e com os controles	130
5.2.1. Achados do funcionamento intelectual estimado	130
5.2.2. Medidas de atenção	132
5.2.2.1. Amplitude atencional	132
5.2.2.2. Velocidade de processamento da informação	133
5.2.3. Funções mnésticas	134
5.2.4. Memória de trabalho	136
5.2.5. Fluência verbal	137
5.2.6. Funções executivas	138
5.3. Diferenças entre sujeitos com esquizofrenia e psicoses afetivas	139

5.4.	Cognição na esquizofrenia: déficits específicos ou generalizados?	141
5.5.	Funcionamento cognitivo de pacientes com transtornos psicóticos em países em desenvolvimento	143
5.6.	Influência das variáveis demográficas e clínicas sobre o desempenho cognitivo	145
5.6.1.	Associação entre o desempenho nos testes cognitivos e as variáveis demográficas	145
5.6.1.1.	Idade atual	146
5.6.1.2.	Escolaridade	147
5.6.1.3.	Gênero	148
5.6.2.	Associação entre o desempenho cognitivo e variáveis clínicas	149
5.6.2.1.	Sintomas positivos e negativos	149
5.6.2.2.	Outras variáveis clínicas	151
5.6.2.3.	Padrão de tratamento	153
5.6.2.4.	Associação entre a gravidade dos déficits cognitivos e duração dos sintomas psicóticos não tratados	155
5.6.2.5.	Abuso ou dependência de substâncias	157
5.7.	Aspectos metodológicos	160
6.	CONCLUSÃO	162
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	164

CANTAB	Neurocognite Battery
CVLT	California Verbal Learning Test
CPT	Continuous Performance Test
DP	Desvio Padrão
DSM – IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4 th editon)
DUP	Duração dos sintomas psicóticos não tratados
IPq – HC	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GAF	Global Assessment Functioning
LIM -21	Laboratório de Neuroimagem
NART	National Adult Reading Test
QI	Coeficiente Intelectual
RAVLT	Ray Auditory Verbal Learning Test
SCID-I	Structural Clinical Interview for DSM IV - axis I – Patient Edition
SKT	Short Cognitive Test
TMT A e B	Trail Making Test A e B
WASI	Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WMS-III	Wechsler Memory Scale – Third Edition

Tabela 1 - Bateria neuropsicológica com todos os testes agrupados por domínio cognitivo	70
Tabela 2 - Dados demográficos do grupo de sujeitos com psicoses <i>versus</i> controles assintomáticos	75
Tabela 3 - Caracterização dos subgrupos esquizofrenia, psicoses afetivas e controles saudáveis quanto às variáveis gênero, idade, lateralidade, escolaridade e renda <i>per capita</i>	76
Tabela 4 - Frequência de abuso ou dependência de substâncias e comparações entre os grupos	77
Tabela 5 - Perfil dos subgrupos diagnósticos em relação às características do transtorno	78
Tabela 6 - Resultados obtidos através do teste WASI para obtenção do coeficiente intelectual estimado da amostra	80
Tabela 7 - Comparação de desempenho de pacientes e controles nos testes neuropsicológicos da função atencional	82
Tabela 8 - Desempenho de pacientes e controles em tarefas de memória verbal e visual	84
Tabela 9 - Comparação do desempenho de pacientes e controles nos testes de funções executivas	88
Tabela 10 - Comparações dos Z – escores do grupo de pacientes como um todo e controles	90

Tabela 11- Resultados das análises comparando escores dos testes neuropsicológicos de pacientes com esquizofrenia e psicoses afetivas	93
Tabela 12 - Comparações do desempenho dos subgrupos diagnósticos, com e sem os controles nos testes de funções atencionais	95
Tabela 13 - Desempenho dos subgrupos esquizofrenia, psicoses afetivas e controles assintomáticos nas tarefas de memória	97
Tabela 14 - Desempenho dos grupos diagnósticos com e sem os controles nas provas de funções executivas	100
Tabela 15 - Comparações dos Z – escores dos pacientes com esquizofrenia, psicoses afetivas e controles	102
Tabela 16 - Resultados da correlação de Spearman envolvendo variáveis clínicas, demográficas e resultados nos testes cognitivos	105
Tabela 17- Investigação da associação entre as variáveis gênero, abuso ou dependência de substância e padrão de tratamento com os resultados obtidos nos testes cognitivos	112
Tabela 18 - Resultados da regressão linear múltipla envolvendo o grupo de pacientes como um todo	115
Tabela 19- Regressão linear múltipla envolvendo o grupo de pacientes com esquizofrenia	123

- Figura 1** - Perfil cognitivo dos pacientes como um todo em comparação aos controles nos domínios avaliados com base no Z – score 91
- Figura 2** – Perfil neuropsicológico da esquizofrenia e psicoses afetivas em comparação com controles 104

AYRES, AM. **Disfunções cognitivas em sujeitos portadores de esquizofrenia no Brasil: amplitude, gravidade e relação com a demora no acesso ao tratamento médico.** São Paulo. Tese. (Doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2009.

Introdução: As psicoses funcionais são transtornos psiquiátricos cuja principal característica é a perda da capacidade de julgar apropriadamente a realidade em decorrência de alterações na esfera do pensamento, percepção, emoção, movimento e comportamento. A esquizofrenia é o principal destes quadros, com curso crônico e/ou deteriorativo nas esferas social e ocupacional, gerando enormes custos pessoais e financeiros para os pacientes e cuidadores em todo o mundo. Estudos prévios têm mostrado a existência de prejuízos cognitivos em pacientes com transtornos psicóticos já no início da doença, sendo estes mais graves na esquizofrenia. Há evidências de que estes prejuízos são tanto inerentes aos próprios processos da doença quanto secundários ao tratamento. O presente estudo procurou caracterizar o perfil cognitivo de pacientes com psicoses de início recente (n=56), até 3 anos após o primeiro contato com serviços de saúde mental, sendo 34 com esquizofrenia e 22 com psicoses afetivas. Tais grupos de pacientes tiveram seu desempenho cognitivo comparado com o de um grupo controles saudável (n=70), recrutados a partir das mesmas áreas geográficas de São Paulo, Brasil. Até o momento, a maioria dos estudos foi realizada em países em desenvolvimento. *Metodologia:* A investigação utilizou ampla bateria de testes neuropsicológicos composta por 12 testes agrupados em 8 domínios cognitivos destinados a avaliar respectivamente amplitude atencional, velocidade de processamento da informação, memória verbal, memória visual, memória de trabalho, fluência verbal, funções executivas e funcionamento intelectual. O nível de significância foi de $p < 0.05$. *Resultados:* O desempenho do grupo de pacientes com psicoses foi pior do que o dos controles em todas as tarefas cognitivas, com diferenças estatisticamente significativas nas tarefas de velocidade de processamento da informação, memória verbal, fluência verbal e funcionamento intelectual, sendo os déficits mais graves no domínio da memória verbal ($p < 0.001$). Os grupos esquizofrenia e psicoses afetivas não diferiram significativamente quando comparados entre si. A inclusão do grupo controle na comparação mostrou que os pacientes com esquizofrenia tiveram desempenho significativamente pior do que os controles, o que não ocorreu entre os controles e as psicoses afetivas. A investigação da influência das variáveis demográficas e clínicas mostrou que o desempenho cognitivo foi beneficiado pela escolaridade, na maioria das funções; a idade atual maior teve associação negativa com a memória visual e fluência verbal; gênero masculino teve correlação positiva com a memória de trabalho, tempo de latência para produção de resposta não-convencional, e negativa com a quantidade de erros

frente à necessidade de controle de respostas impulsivas. O padrão de tratamento descontínuo beneficiou o desempenho em tarefas de memória verbal, e prejudicou o desempenho na tarefa de antecipação espacial. O abuso/dependência de substâncias não mostrou correlação com nenhuma tarefa, o que ocorreu na análise de regressão. O início do transtorno em idades mais precoces não mostrou prejudicar o desempenho dos pacientes na maioria das tarefas. O tempo de duração de psicose não tratada (*duration of untreated psychosis*, DUP) mostrou correlação negativa com o tempo de latência para respostas não-convencionais no grupo das psicoses, influenciando negativamente o desempenho nas tarefas de vocabulário, memória verbal imediata e tardia, e a quantidade de respostas impulsivas. No grupo da esquizofrenia, a maior DUP esteve associada a piores resultados nas tarefas de raciocínio não-verbal, memória verbal imediata e tardia, e quantidade de erros no teste de antecipação espacial. Os sintomas negativos influenciaram negativamente os resultados em várias provas, o que não ocorreu com os sintomas positivos.

Conclusão: Pacientes com psicoses funcionais de início recente apresentaram prejuízos cognitivos evidentes em comparação aos controles saudáveis. Confirmou-se também a existência de funcionamento cognitivo semelhante entre amostras de países desenvolvidos e em desenvolvimento através de bateria cognitiva ampla. Os prejuízos cognitivos estenderam-se a várias funções, configurando tendência a perfil de déficits generalizados. Embora tenha havido tendência a maior gravidade de déficits no grupo da esquizofrenia, não encontramos diferenças significativas entre os subgrupos diagnósticos, confirmando a presença de déficits cognitivos nas psicoses de início recente, particularmente nas de natureza não-afetiva.

Descritores: transtornos psicóticos; esquizofrenia; cognição; neuropsicologia

AYRES, AM. **Cognitive dysfunctions in subjects with schizophrenia in Brazil: extent, severity and association with delay in the access to medical treatment.** São Paulo. Tese. (Doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2009.

Background and Purpose: Functional psychoses are psychiatric disorders which have as their main characteristic a loss of the ability to properly judge the reality due to alterations of thought, perception, emotion, movement and behavior. The main psychotic disorder is schizophrenia, which usually has a chronic and / or deteriorating course in social and occupational relationships, generating enormous personal and financial costs for the patients and their caretakers all over the world. Previous studies have shown the presence of cognitive deficits in patients at the onset of psychoses, more severely in schizophrenia. There are evidences that those deficits are both related to disease processes and to treatment effects. The present work sought to characterize the neuropsychological profile of patients with recent onset psychoses (n=56), up to 3 years after their first contact with Mental Health Service Care – 34 with schizophrenia and 22 with affective psychoses. These patient groups had their results compared to a healthy control group (n=70) recruited from the same geographic area of São Paulo City, Brazil. So far, most studies of neuropsychological functioning in patients with recent onset psychoses have been conducted in high-income countries. *Method:* The cognitive assessment was conducted using a neuropsychological battery comprising 12 tests, grouped into 8 cognitive domains aimed at assessing respectively intellectual functioning, attentional span, information processing speed, verbal memory, visual memory, working memory, verbal fluency and executive functioning. The significance level was set at $p < 0.05$. *Results:* The performance of the psychosis group was worse than that of controls in all cognitive tasks, with statistically significant differences detected in information processing speed, verbal memory, verbal fluency and intellectual functioning tasks, most seriously in the verbal memory domain ($p < 0.001$). When compared against each other, the schizophrenia and affective psychoses subgroups were not significantly different. The inclusion of the control

group in the analysis showed that patients with schizophrenia had significantly worse performance than controls, while such difference was not noticed when controls and affective psychoses groups were compared against. The influence of demographic variables and clinic data showed that cognitive performance was significantly associated with level of schooling in most cognitive tasks; visual memory and verbal fluency were negatively affected by age (deficit increased with age); male gender showed a positive relationship to executive memory and lag time for non-conventional answers, and a negative relationship to mistakes in impulsive answer control needs. Treatment discontinuity was related to better performance in tasks such as verbal memory, but with worse performance in the anticipation space test. Substance abuse or dependence did not influence significantly the performance in any of the tasks individually, but this occurred in the regression analysis. Earlier age of psychosis onset was non significantly related to performance of patients in any of the tasks. The duration of untreated psychoses (DUP) showed negative correlation with the lag time for non-conventional answers in the psychoses' group, influencing the performance in tasks as vocabulary, immediate and delayed verbal memory, and the amount of impulsive responses negatively. In schizophrenia group, DUP was associated to worse results in 'non-verbal reasoning', immediate and late verbal memory, and error quantity in anticipation space test. Several activities were negatively influenced by negative symptoms, what did not occurred with positive symptoms. *Conclusion:* Patients with recent onset psychosis clearly display cognitive deficits when compared to healthy controls. The existence of similar cognitive functioning between samples studied in developed and developing countries was confirmed – through wide cognitive test sets. Cognitive impairment was detected in multiple tasks, showing a widespread trend of deficit profiles. Although there was a tendency towards high severity deficits in the schizophrenia group, we could not find major differences amongst diagnoses subgroups. Our results reinforce the view that there are generalized cognitive deficits in association with recent-onset psychoses, particularly of non-affective nature.

Descriptors: psychotic disorders; schizophrenia; cognition; neuropsychology

1. Introdução

1. 1. Conceito e aspectos clínicos da esquizofrenia

As psicoses funcionais são transtornos psiquiátricos cuja principal característica é a perda da capacidade de julgar apropriadamente a realidade em decorrência de alterações na esfera do pensamento, percepção, emoção, movimento e comportamento. A esquizofrenia é o principal destes quadros, tendo um curso muitas vezes crônico e/ou deteriorativo nas esferas social e ocupacional e gerando enormes custos pessoais e financeiros para os pacientes e seus cuidadores em todo o mundo (Davies et al., 1994). Trata-se de importante problema de saúde pública, acometendo principalmente adultos jovens. Estimativas epidemiológicas indicam incidência de 15.8/100.000 para quaisquer transtornos psicóticos na cidade de São Paulo, índice mais baixo do que o esperado para uma grande metrópole (Menezes et al., 2007). Já o índice de incidência de esquizofrenia no Brasil é de 1.9 a 3.9/10.000 para homens e 1.8 a 3.9/10.000 para mulheres (Caetano, 1982). Quanto à prevalência de esquizofrenia na população geral, estudos mostram índice de aproximadamente 1% nas diferentes raças e culturas (Sartorius et al., 1986), sendo também de aproximadamente 1% o índice de prevalência de esquizofrenia no Brasil e na América Latina (Almeida et al., 1992; Vicente et al., 1994; Mari et al., 2000).

Investigações sobre a taxa de mortalidade na esquizofrenia e outras psicoses funcionais não afetivas no Brasil têm mostrado índices maiores do que os encontrados na população geral, sendo o suicídio, a principal causa deste aumento, ocorrendo em média 20 vezes mais do que na população geral (Menezes e Mann,

1996). Palmer et al. (2005) realizaram estudo de meta-análise envolvendo 632 trabalhos relacionados ao risco de suicídio na esquizofrenia e estimaram que 4.9% dos pacientes cometeriam suicídio ao longo da vida, sendo este mais freqüente nos primeiros anos de doença (Palmer et al., 2005). Este índice indica risco menor do que os 10 a 13% apresentados em estudos anteriores (Bleuler, 1978; Tsuang, 1978). Estudo populacional realizou seguimento de pacientes que receberam alta de hospital psiquiátrico ao longo de quatro anos e encontrou taxa de mortalidade aproximadamente quatro vezes maior do que na população geral. Os óbitos por causas não-naturais envolviam acidentes no grupo mais jovem, e alto nível de suicídio em mulheres mais jovens. Óbitos por causas naturais foram mais prevalentes na população estudada do que na geral (Sohlman e Lehtien, 1999).

Embora haja atualmente maior otimismo quanto ao prognóstico das psicoses funcionais, uma parcela considerável dos pacientes ainda apresenta evolução desfavorável, particularmente quando o quadro clínico é de esquizofrenia. Hegarty et al. (1994) realizaram meta-análise de 320 estudos selecionados sobre o curso da esquizofrenia, publicados entre os anos de 1895 a 1992, abrangendo um total de 51.800 pacientes. Apenas 40,2% dos pacientes apresentaram uma melhora em um período médio de seguimento de 5,6 anos. Os poucos dados empíricos sobre o prognóstico das psicoses funcionais no Brasil sugerem que o curso da esquizofrenia aproxima-se do observado em países desenvolvidos (Chaves et al., 1993; Menezes et al., 1997).

As bases cerebrais dos transtornos psicóticos não foram, até hoje, esclarecidas. Estudos de neuroimagem de indivíduos com esquizofrenia utilizando, principalmente, a técnica de ressonância magnética (RM), têm mostrado que em

comparação com controles normais, sujeitos com esquizofrenia apresentam, já desde o início da doença: diminuição de volume cerebral total (Andreasen et al., 1994), diminuições de substância cinzenta em regiões corticais e subcorticais, sobretudo em áreas frontais e temporais, e aumento do volume dos ventrículos (Elkis et al., 1995; Buckley, 1998; Lawrie e Abukmeil, 1998). Populações de indivíduos com alto risco de desenvolver psicoses têm sido foco de estudos. Um deles mostrou anormalidades de substância cinzenta, em pacientes com sintomas prodrômicos para o desenvolvimento de psicoses, principalmente em estruturas do lobo temporal medial, lobo frontal e giro do cíngulo. Este achado sugere que as alterações anatômicas sejam as primeiras manifestações dos transtornos psicóticos (Pantelis et al., 2007).

A investigação de influências causais tem sugerido que a interação de fatores genéticos e ambientais é responsável pelo desenvolvimento tanto das alterações cerebrais quanto pela manifestação dos sintomas da esquizofrenia.

A influência genética tem sido confirmada por estudos epidemiológicos que mostram ter o transtorno um padrão de transmissão familiar, e por estudos com gêmeos e de adoção. Enquanto os gêmeos monozigóticos apresentam 50% de concordância para o desenvolvimento de esquizofrenia, os dizigóticos têm apenas 15%. Entretanto, filhos de pais com esquizofrenia adotados por pais sem o transtorno, apresentaram maior taxa de esquizofrenia que os controles adotivos (Busatto, 2006).

Já com relação aos fatores biológicos importantes no início do desenvolvimento fetal, como complicações na gestação e no parto têm desempenhado importante papel na etiologia da esquizofrenia, incluindo a prematuridade, a pré-eclampsia, o baixo peso ao nascer (Dalman et al., 1999;

Hultman et al., 1999; Rifkin et al., 1994; e exposição prenatal à infecção viral (Brown et al., 2006; Susser et al., 1996). Dentre os fatores tardios que exercem importante influência no desenvolvimento da esquizofrenia está o uso intenso de *cannabis* (Andreasson et al., 1987; Veen et al., 2004), embora não se tenha ainda muita informação de como esta relação se dá (McGuire et al., 1995). Fatores estressantes como desemprego e ausência de parceiros foi maior em sujeitos que desenvolveram a doença alguns anos depois, do que na população geral, porém ainda não está claro se a relação é consequência ou fator desencadeante do transtorno (Bebbington et al., 1993; Agerbo et al., 2004).

Em síntese, os fatores genéticos parecem ser fatores relevantes, porém não suficientes para explicar o desenvolvimento da esquizofrenia. Portanto, este transtorno aparenta ser o resultado da combinação de fatores genéticos e ambientais.

Até hoje, não há prevenção para a esquizofrenia, já que não se sabe sua causa específica. Entretanto, o tratamento precoce e contínuo, bem como trabalhos de reabilitação continuam sendo o foco principal da abordagem do transtorno no sentido de melhorar o prognóstico. O tratamento com drogas neurolépticas ou antipsicóticas, apesar de não-curativas, continuam sendo a intervenção primária em todos os estágios do transtorno (Pádua et al., 2005).

Os antipsicóticos existentes atualmente são divididos em duas categorias distintas: antipsicóticos típicos e atípicos. A escolha por um dos tipos de drogas envolve questões individuais como eficácia, tolerabilidade, custo e efeitos colaterais. Os antipsicóticos típicos, como por exemplo o haloperidol, podem provocar efeitos colaterais extrapiramidais e necessitar, portanto, da introdução de medicamentos anticolinérgicos para a redução destes (Pádua et al., 2005). Tanto os antipsicóticos

convencionais quanto as medicações anticolinérgicas têm efeitos colaterais negativos sobre a cognição (Kumari et al., 1999; Strauss et al., 1990; Brébion et al., 2004). A literatura mostra claras indicações a respeito das vantagens dos antipsicóticos atípicos sobre os típicos, tanto em relação à menor incidência de efeitos colaterais motores quanto em relação aos efeitos sobre a cognição (Keefe et al., 1999; Harvey et al., 2005; Schooler et al., 2005).

Ainda com relação ao tratamento, fatores de possível influência, tanto em sua procura quanto em sua resposta, têm sido investigados. Estudo mostrou a tendência à duração mais longa dos sintomas psicóticos não tratados quando o surgimento dos quadros foi insidioso (Morgan et al, 2006) e ao tratar-se de psicoses não-afetiva (Craig et al., 2000). O início do tratamento também demorou mais nos sujeitos que se encontravam desempregados ou sem estudar no momento (Barnes et al., 2000), talvez pela menor visibilidade dos sintomas psicóticos e prejuízos no funcionamento social. As redes familiar e social mostraram associação com a agilidade na busca do tratamento (Morgan et al., 2005).

Finalizando, o funcionamento pré-mórbido foi um fator que mostrou ter valor importante para o prognóstico, pois os pacientes que mais tarde desenvolveram esquizofrenia e tinham melhor nível de funcionamento anterior precisaram de doses menores para atingir um estado de tratamento satisfatório (Rabinowitz et al., 2006).

1.1.1. Evolução do Conceito e Classificações Diagnósticas para esquizofrenia

A história da esquizofrenia teve sua origem nas descrições clínicas de Kraepelin (1919) com a introdução do conceito de *dementia praecox*, desordem cognitiva originada no início da idade adulta e com progressão funcional e declínio cognitivo na grande maioria dos casos. Sua formulação descritiva caracterizou-a por prejuízos da motivação, atenção, aprendizado, resolução de problemas e de outras tarefas cognitivas, bem como do funcionamento social, de tarefas de vida independente e habilidade para o auto-cuidado. Apesar de ter colocado, inicialmente, a demência precoce entre os processos degenerativos, depois passou a incluí-la dentre os metabólicos. A distinção entre demência precoce e doença maníaco-depressiva foi constante nas descrições de seu trabalho, o que originou a noção de “dicotomia kraepeliniana” (Elkis, 2000).

Bleuler (1950) renomeou a *dementia praecox* como *esquizofrenia*, expressando divergências de opinião ligadas ao conceito inicial. Os principais pontos de discordância foram a idade de início da doença e seu curso, pois se observava que nem sempre a esquizofrenia ocorria no início da idade adulta e nem sempre progredia para o estado terminal de demência.

Além disso, Bleuler propôs a divisão dos sintomas da esquizofrenia entre fundamentais e acessórios e colocou como característica central da doença, os prejuízos nas conexões associativas entre idéias e pensamentos, o que denominou perda da linha associativa.

Atualmente, as psicoses são diagnosticadas pela presença de delírios e alucinações, sintomas que mais caracterizam tais quadros. Na fase aguda da doença, além destes, podem surgir sintomas como alterações de curso e conteúdo de pensamento (perda da lógica na associação de idéias, dificultando a compreensão do discurso), incongruência na expressão de afetos e emoções e agitação psicomotora, denominados “sintomas positivos” da esquizofrenia. Há também os “sintomas negativos”, que surgem com a evolução da doença e são caracterizados pelo isolamento social, falta de motivação, apatia, pensamento empobrecido, redução da capacidade de expressão e da resposta emocional e, ainda, prejuízos ocupacionais.

Os critérios diagnósticos utilizados atualmente para o diagnóstico de esquizofrenia têm como base a CID – 10 (OMS, 1993) e o DSM-IV (APA, 1994).

Segundo os critérios atuais, os aspectos essenciais da esquizofrenia são a combinação de sinais e sintomas característicos (tanto positivos quanto negativos) que estiverem presentes por tempo significativo (um mês ou menos, se tratados com sucesso), com alguns sinais do transtorno persistindo por pelo menos seis meses. Esses sinais e sintomas estão associados com acentuada disfunção social ou ocupacional. As alterações não são melhor explicadas por um transtorno esquizoafetivo ou transtorno do humor com características psicóticas, nem devem-se aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou uma condição médica geral. Em indivíduos com diagnóstico prévio de transtorno autista (ou outro transtorno invasivo do desenvolvimento), o diagnóstico adicional de esquizofrenia aplica-se somente se delírios ou alucinações proeminentes estiverem presentes por pelo menos um mês.

Os sintomas característicos da esquizofrenia envolvem uma faixa de disfunções cognitivas e emocionais que acometem a percepção, o pensamento inferencial, a linguagem e a comunicação, o monitoramento comportamental, o afeto, a fluência e produtividade do pensamento e do discurso, a capacidade hedônica, a volição, o impulso e a atenção. Nenhum sintoma isolado é patognomônico de esquizofrenia; o diagnóstico envolve o reconhecimento de uma constelação de sinais e sintomas associados com prejuízo no funcionamento ocupacional ou social.

1.2. Cognição e esquizofrenia

O interesse pelo estudo da cognição e as primeiras descrições dos prejuízos na esquizofrenia existem desde o final do século XIX. Desde as propostas de Bleuler caracterizando a perda de conexões associativas como aspecto de importância crítica na esquizofrenia, passou-se a considerar que os déficits nos processos cognitivos seriam a causa central dos prejuízos neste transtorno mental, levando a um rompimento ou perda da integridade do *self*. A partir desta hipótese, Bleuler começou a realizar estudos para avaliar os déficits nas conexões associativas. Kent e Rosanoff (1910) avaliaram tal questão através do teste de associação de palavras.

Muitos outros estudos foram realizados durante o início do século XX, enfocando o desempenho de pacientes com esquizofrenia nos testes de funcionamento cognitivo. Hunt e Cofer (1944) publicaram uma revisão dos estudos realizados até meados de 1940, pesquisando os “déficits cognitivos” na esquizofrenia.

Nas últimas décadas do século XX e início do século XXI tem ocorrido a explosão de pesquisas nessa área. Estudos têm procurado descrever mais precisamente os déficits neuropsicológicos com o objetivo de possibilitar maior compreensão das bases neurobiológicas das psicoses e auxiliar na construção de novos modelos de tratamento e intervenção (Dickinson et al., 2004; Keefe et al., 2006).

Por serem transtornos muito heterogêneos, as psicoses são investigadas através da compreensão do desempenho de pacientes psicóticos em testes padronizados em comparação com controles normais e entre categorias diagnósticas (Riley et al., 2000; Keefe et al., 2006). As análises são baseadas em comparações com parâmetros confiáveis do que é considerado desempenho “normal”, da correção por idade, nível educacional, funcionamento pré-mórbido e comparação com controles saudáveis com características semelhantes aos pacientes. Uma síntese dos resultados desses estudos é fornecida nos itens abaixo.

1.3. Caracterização das alterações cognitivas encontradas em pacientes de primeiro episódio psicótico

A ampla maioria dos estudos de neuropsicologia da esquizofrenia encontrados na literatura entre os anos 1970 e 1980 foram realizados com pacientes cronicamente doentes, o que era facilitado pelas longas internações. No entanto achados de tais estudos traziam consigo os efeitos da longa duração da doença, exposição a diferentes tratamentos medicamentosos, além da heterogeneidade da própria desordem, fatores de possível confusão dos resultados.

Com o objetivo de tentar minimizar a influência de tais fatores, houve, nas últimas décadas, grande aumento de estudos realizados com pacientes de primeiro episódio de esquizofrenia, embora estes envolvam, em sua maioria, amostras consideradas pequenas dada a grande heterogeneidade de desempenho entre os pacientes com esquizofrenia (Wilk et al., 2004). Os achados provenientes destes estudos têm mostrado que os prejuízos neuropsicológicos nas psicoses podem se manifestar já durante as fases iniciais da doença, no primeiro episódio psicótico. Pacientes de primeiro episódio de esquizofrenia têm mostrado déficits cognitivos semelhantes aos vistos em pacientes crônicos (Addington et al., 2002), diferindo apenas no nível de gravidade (Hoff et al., 1992a; Saykin et al., 1994). A comparação do desempenho de pacientes de primeiro episódio psicótico com controles saudáveis tem revelado diferenças significativas confirmando a presença de prejuízos já no início do transtorno (Bilder et al., 2000; Mohamed et al., 1999; Hoff et al., 1992a; Hutton et al., 1998, Riley et al., 2000).

Dentre os muitos estudos que vem sendo realizados, são poucos os que examinam o funcionamento intelectual dos pacientes de primeiro episódio ao compará-los com controles saudáveis ou com os dados normativos fornecidos pelas escalas de inteligência. Quando feitos, tais estudos acabam por realizar comparações da medida de inteligência verbal ou cálculo de coeficiente intelectual estimado obtidos através de subtestes das escalas Wechsler, medidas de testes de leitura como o *National Adult Reading Test* (NART) (Nelson e Willison, 1991) ou outras medidas de linguagem. Os resultados dos estudos têm mostrado, em sua maioria, desempenho significativamente mais pobre dos pacientes de primeiro episódio psicótico quando comparados com controles saudáveis (Albus et al., 1996a; Bilder et al., 2000;

Mohamed et al., 1999; Saykin et al., 1994). Entretanto, quando comparado aos dados normativos, o desempenho dos pacientes de primeiro episódio psicótico mostram-se dentro da média (Amminger et al., 2002; Addington et al., 2003).

As funções executivas têm recebido grande atenção nos estudos de primeiro episódio por investigarem a integridade funcional das funções frontais. Estas funções têm se mostrado prejudicadas em amostras de pacientes com quadros de esquizofrenia, sugerindo o envolvimento desta região na neurobiologia das psicoses e vêm sendo avaliadas através de diferentes testes. A variação dos testes utilizados nos estudos tem trazido diferentes resultados nas medidas executivas, pois envolvem diferentes tarefas e, portanto, recrutam funções e circuitos distintos. O teste mais usado para avaliar as funções executivas é o *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) e, nos estudos em que é a única medida de função executiva, tem mostrado que o desempenho dos pacientes é equivalente tanto ao dos controles quanto ao dos dados normativos (Saykin et al., 1994; Albus et al., 1996a; Addington et al., 2003). Mas quando a bateria de funções executivas envolveu outros testes como medida (fluência verbal, Stroop test, CANTAB, Trail Making, Arranjo de Figuras), os pacientes de primeiro episódio foram significativamente pior que os controles em todos os estudos (Hutton et al., 1998; Mohamed et al., 1999; Bilder et al., 2000; Ayres et al., 2007).

Além de medida de função executiva, a fluência verbal também é forma de avaliação da linguagem. A maioria dos estudos têm mostrado que a performance dos pacientes de primeiro episódio, nesta tarefa, é significativamente pior que a dos controles (Hutton et al., 1998; Riley et al., 2000; Friis et al., 2002; Addington et al., 2003; Ayres et al., 2007). Em estudo realizado por Bilder et al. (2000), onde a

fluência foi utilizada tanto como medida de linguagem quanto de produção verbal associativa, o desempenho dos pacientes foi equivalente ao dos controles saudáveis.

Muitas pesquisas têm se dedicado a estudar as funções de aprendizagem e memória verbal em pacientes de primeiro episódio psicótico, sendo encontrado, na maioria, a presença de déficits de memória verbal quando comparados com voluntários saudáveis ou com os dados normativos (Mohamed et al., 1999; Sayking et al., 1994; Addington et al., 2003). Em alguns testes, como os subtestes de memória verbal da Escala Wechsler de Memória – 3ª. Edição e na recuperação imediata e tardia do *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT), o desempenho dos pacientes de primeiro episódio mostraram desempenho normal ou semelhante aos controles saudáveis (Rubin et al., 1995; Riley et al., 2000). Já em outros, os prejuízos de memória são graves mesmo nos pacientes mais preservados em comparação com os controles (Hutton et al., 1998) e com subgrupos diagnósticos com funcionamento mais alto (Bilder et al., 2000).

Os achados referentes às funções de memória visual ainda trazem resultados bastante contraditórios com relação ao quanto são afetadas no primeiro episódio psicótico. Enquanto há estudos mostrando a presença de prejuízos significativos em tarefas de reprodução visual, reconhecimento de faces, retenção da *gestalt* visual e memória de trabalho espacial em comparação com controles (Saykin et al., 1994; Mohamed et al., 1999; Addington et al., 2003; Joyce et al., 2005), outros não encontram tais diferenças em medidas como reconhecimento de faces, reprodução visual imediata, reprodução de figura complexa e memória de trabalho espacial (Hutton et al., 1998; Riley et al., 2000; Holthausen et al., 2002).

A investigação da velocidade psicomotora ou visomotora foi investigada em muitos estudos e através de diferentes testes (p. e.: Códigos; *Trail Making test A e B*; *Stroop Test* e “*finger tapping*”). Os achados foram bastante consistentes, mostrando que o desempenho dos pacientes de primeiro episódio psicótico tiveram desempenho significativamente abaixo dos controles e também dos escores normativos (Bilder et al., 2000; Mohamed et al., 1999; Saykin et al., 1994; Addington et al. 2003; Friis et al., 2002). Portanto, fica evidente que a velocidade psicomotora ou visomotora é claramente afetada nos transtornos psicóticos.

O processamento da atenção e da informação foi avaliado na maioria dos estudos através da versão dos pares idênticos do *Continuous Performance Test* (CPT) como medida primária (Albus et al., 1996a; Mohamed et al., 1999; Riley et al., 2000; Friis et al., 2002). Quase todos estes mostraram prejuízos no processamento da atenção e informação nos pacientes de primeiro episódio psicótico quando comparados aos controles. Apenas em um dos estudos o desempenho no CPT foi equivalente ao dos controles (Riley et al., 2000). Mesmo quando outros testes de atenção foram utilizados (p.e.: dígitos diretos; aritmética, códigos), os prejuízos dos pacientes de primeiro episódio permaneceram quando comparados aos controles saudáveis (Bilder et al., 2000; Ayres et al., 2007).

Os resultados obtidos nas tarefas de organização visual/espacial pelos pacientes de primeiro episódio psicótico mostraram-se contraditórios. Enquanto alguns estudos descreveram prejuízos dos pacientes quando comparados aos controles (Albus et al., 1996a; Albus et al., 1996b), outros apontaram níveis de desempenho semelhantes (Sayking et al., 1994; Riley et al., 2000).

A síntese dos resultados obtidos em provas cognitivas realizadas por pacientes de primeiro episódio psicótico sugere a existência de prejuízos em diversas esferas cognitivas, como a memória/aprendizagem, a linguagem, as funções executivas, o processamento psicomotor e atenção. Estes, porém, parecem mais graves e consistentes nas tarefas de memória/aprendizagem, funções executivas (particularmente na habilidade de planejamento e utilização de estratégias), processamento psicomotor e atenção. Já as funções espaciais e de funcionamento intelectual, mostram-se relativamente preservadas em alguns estudos. Desta forma, fica evidente a presença de prejuízos neuropsicológicos nos pacientes de primeiro episódio psicótico desde o início do transtorno.

1.4. Estudos longitudinais investigando alterações cognitivas em pacientes com psicose de início recente

Os estudos longitudinais têm sido utilizados para investigar se os prejuízos cognitivos encontrados na esquizofrenia são estáveis ou progressivos. Algo bastante variável nos estudos é o intervalo entre as avaliações e a diferença de duração da doença. Chamamos aqui de estudos longitudinais em pacientes com início recente de sintomas psicóticos aqueles que realizaram seguimento de até 3 anos depois do início da doença.

Tem se mantido consistente a evidência de que mesmo nas psicoses de início recente, o desempenho cognitivo dos pacientes de primeiro episódio psicótico continuam tendo rendimento pior do que os controles na grande maioria das funções (Censits et al., 1997; Hill et al., 2004b). Contudo, há estudos mostrando que

enquanto o desempenho em algumas funções melhoram, outras pioram no seguimento precoce.

Bilder et al. (1991) avaliaram 28 pacientes de primeiro episódio e reavaliaram-nos 1 ano depois. As funções motora, atencional, executivas e de linguagem revelaram-se bastante prejudicadas no início do estudo, mas, depois de 1 ano, mostraram melhora nas provas de funções motoras e piora nas funções atencionais. Todavia, alguns estudos têm mostrado estabilidade do prejuízo atencional (Sweeney et al., 1991; Hill et al., 2004b), enquanto outros revelam melhora (Hoff et al., 1992a; Hoff et al., 1992b; Nopoulos et al., 1994) no seguimento precoce. Mais especificamente, a melhora atencional ocorreu nos aspectos de controle de respostas impulsivas (Stroop Test) e atividade de atenção complexa (Trail Making B) na reavaliação de pacientes de primeiro episódio depois de 1 e de 2 anos de seguimento (Sweeney et al., 1991; Nopoulos et al., 1994). Há evidências de que as alterações de desempenho não são homogêneas dentro de um mesmo domínio cognitivo, podendo variar em aspectos específicos desta função.

Sweeney et al. (1991) encontraram melhora de desempenho em tarefa de atenção complexa, monitoração de atividade e velocidade de processamento de informação, porém não na amplitude atencional, que se manteve estável no seguimento de 1 ano. A recuperação cognitiva das funções atencionais foi compreendida como consequência da recuperação das funções cerebrais após surto psicótico agudo.

No que tange as funções motoras e velocidade motora, descritas como severamente prejudicadas no primeiro episódio, tiveram melhora, tanto depois de um ano quanto depois de dois anos de seguimento (Bilder et al., 1991; Hoff et al., 1992a;

Albus et al., 2002). Outros estudos revelam persistência do prejuízo motor ao longo dos anos que seguem o início do transtorno (Nopoulos et al., 1994; Censits et al., 1997; Hill et al., 2004a). Algumas pesquisas, além de constatarem melhora do funcionamento motor encontraram associação entre a melhora cognitiva e a clínica (Albus et al., 2002).

As funções de memória e aprendizagem verbal, que também mostram certa consistência nos prejuízos de primeiro episódio psicótico, revelaram-se estáveis no seguimento precoce. Embora o desempenho funcional da memória verbal se mostre mais severamente prejudicado que as outras funções em alguns estudos de primeiro episódio, seus resultados mostram-se estáveis até o segundo ano de seguimento (Sweney et al., 1991; Nopoulos et al., 1994; Censits et al., 1997; Albus et al., 2002; Hill et al., 2004a). A estabilidade da aprendizagem verbal apresentou associação com a estabilidade clínica no segundo ano de seguimento (Albus et al., 2002). Outro estudo de seguimento precoce mostrou certo declínio da memória verbal seis semanas depois do início do tratamento medicamentoso, porém, na avaliação feita seis meses após, teve melhora nas medidas de memória verbal, que se manteve estável ao longo de 2 anos, porém sempre abaixo do desempenho dos controles (Hill et al., 2004a).

Os achados relacionados à memória visual, que se mostram bastante contraditórios nos achados de primeiro episódio, trazem maior consistência quanto à estabilidade nos primeiros anos da doença (Hoff et al., 1992a; Nopoulos et al., 1994; Albus et al., 2002).

As funções executivas continuam a receber atenção também nos estudos de psicoses de início recente, trazendo informações consistentes com relação à ausência

de deterioração no seguimento precoce. Entretanto, os resultados não mostram a mesma coerência com relação à melhora ou estabilidade no seguimento precoce. Enquanto alguns estudos mostram melhora de desempenho de funções executivas em amostra de pacientes no seguimento precoce quando comparados a seu desempenho no primeiro episódio (Sweney et al., 1991; Hoff et al. 1992a; Hoff et al., 1992b; Nopoulos et al., 1994; Albus et al., 2002), outros mostram estabilidade, ainda que esteja abaixo dos controles (Hill et al., 2004a).

Outro ponto bastante investigado é a eventual associação entre a melhora cognitiva e o início do tratamento medicamentoso e/ou redução dos sintomas psicóticos nos quadros recentes de transtornos psicóticos (Hoff et al., 1992a; Hoff et al., 1992b; Nopoulos et al., 1994; Censits et al., 1997; Hill et al., 2004a).

Com base nos achados de melhora nas funções de atenção complexa e funções executivas depois do início do tratamento, Nopoulos et al. (1994) concluíram que, estas estariam associadas à gravidade dos sintomas psicóticos e não à dose medicamentosa. Já as funções de memória verbal e visual, aprendizagem verbal e velocidade motora seriam traços da própria doença.

Os achados de Albus et al. (2002) mostraram que enquanto as funções de memória visual e processamento visomotor/atenção revelam associação com o tratamento medicamentoso, a aprendizagem verbal mostrou associação com a estabilidade clínica.

Ainda são poucos os estudos buscando associação do desempenho cognitivo com a melhora clínica ou realização de tratamento medicamentosos nos primeiros anos do transtorno, o que dificulta a compreensão destas relações até o momento.

Novos estudos nesta linha são importantes para se compreender a interação entre cognição e tratamento no início do quadro.

De maneira geral, os achados mostram a presença de déficits amplos e persistentes no seguimento precoce (até 3 anos após o início do transtorno), embora menos graves do que no primeiro episódio em algumas esferas cognitivas.

1.5. Estudos longitudinais avaliando o desempenho cognitivo de pacientes com esquizofrenia crônica

Com o objetivo de caracterizar o funcionamento cognitivo dos pacientes com esquizofrenia crônica, (referindo-se nesta tese, àqueles com mais de 3 anos de história do transtorno) bem como investigar a presença de prejuízos progressivos ao longo do tempo, estudos de seguimento de pacientes de primeiro episódio têm sido realizados. Os estudos citados abaixo envolvem pacientes com 3 anos ou mais de história de transtorno psicótico.

Estudo realizado por Rund et al. (1993) comparou o desempenho de 22 pacientes com esquizofrenia, 8 com transtornos não-esquizofrênicos e 14 controles saudáveis em tarefas de processamento de informação através de três avaliações realizadas com intervalo de 1 ano entre cada uma. Nos três momentos os pacientes com esquizofrenia foram significativamente pior do que os controles nas provas de processamento da informação e os prejuízos se mostraram estáveis ao longo do período das avaliações. Tais resultados foram replicados em estudo de seguimento de amostra de primeiro episódio nos primeiros 3 a 5 anos de doença, que mostrou estabilidade do processamento de informação ao longo dos anos, porém sempre

significativamente pior do que os controles (Hoff et al., 1999). No entanto, a reavaliação realizada depois de 5 anos do início do quadro de esquizofrenia mostrou melhora em tarefas de atenção e processamento da informação quando comparada ao desempenho no início do estudo (Gold et al., 1999).

Quanto ao domínio da memória verbal, a avaliação do desempenho de pacientes depois de 5 anos do primeiro episódio de esquizofrenia, mostrou não só que a melhora dos controles foi significativamente maior, mas também que os pacientes não melhoraram seu desempenho através da prática, o que foi considerado indício de deterioração da função ao longo do tempo (Hoff et al., 1999). Tal evidência dá suporte à existência de um déficit específico de memória verbal na esquizofrenia (Sayking et al., 1991), que se revelou contínuo no quinto ano de seguimento (Hoff et al., 1999). O mesmo não foi confirmado por Gold et al. (1999) que encontraram melhora da memória verbal após 5 anos de existência do transtorno. Os pacientes com 10 anos de história de esquizofrenia melhoraram menos ou deterioraram mais do que os controles na porcentagem total de retenção da memória lógica e na prova de aprendizagem verbal (CVLT) (Hoff et al., 2005). Embora haja consistência com relação ao pior desempenho dos pacientes crônicos quando comparados aos controles, não há para as mudanças ocorridas na memória verbal ao longo dos anos.

Nas tarefas de memória visual, os pacientes com esquizofrenia continuam tendo desempenho significativamente abaixo do esperado em comparação com os controles, depois de 3, 5 e 10 anos de existência do transtorno (Hoff et al., 1999; Stirling et al., 2003; Hoff et al., 2005). No entanto, a comparação entre o desempenho deles no início e nos seguimentos ainda traz inconsistência. Hoff et al. (1999)

descreveram certa melhora das medidas de memória visual com o passar dos seguimentos seqüenciais, o que sugeriu ser efeito da prática. Gold et al. (1999), no seguimento de 5 anos após início do tratamento, mostraram estabilidade da memória visual quando comparada ao *baseline* e Stirling et al. (2003) mostraram declínio da memória visual no seguimento de 10 a 12 anos. Dois estudos compararam medidas de memória visual/ memória espacial de pacientes de primeiro episódio com pacientes com esquizofrenia crônica e encontraram desempenho superior no grupo de primeiro episódio apesar dos testes utilizados serem diferentes (Saykin et al., 1994; Albus et al., 1996b).

A avaliação de funções executivas mostrou que os pacientes com 5 anos de história de esquizofrenia, considerados em remissão, melhoraram mais do que os controles quando tiveram seu desempenho comparado ao *baseline* (Hoff et al., 1999). Já no seguimento de 10 anos os pacientes revelaram melhora das funções executivas, mais especificamente, na redução significativa de erros perseverativos no WCST, que significa melhora do monitoramento da atividade no início do transtorno para o seguimento, ainda que a melhora seja significativamente menor que a dos controles (Hoff et al., 2005). Stirling et al. (2003) constataram melhora da capacidade de abstração dos pacientes no quinto ano de seguimento em comparação com o início do estudo. Estudos compararam a performance de pacientes de primeiro episódio com pacientes crônicos através do WCST e verificaram que os pacientes de primeiro episódio tiveram melhor desempenho do que os crônicos (Saykin et al., 1994; Addington et al., 2002). Outro estudo avaliou as funções executivas através do WCST, fluência verbal e trilhas, encontrando semelhança do desempenho dos grupos de primeiro episódio e dos crônicos (Rubin et al., 1995). O perfil de

funcionamento executivo dos pacientes crônicos tem se mostrado distinto dos de pacientes de primeiro episódio. Pacientes de primeiro episódio revelam-se mais ágeis para iniciar respostas do que os controles, mas levam o mesmo tempo para concluir as tarefas (Joyce et al., 2002). Os crônicos levam um tempo normal para pensar e iniciar a resposta, mas demoram o mesmo tempo para concluir a tarefa (Pantelis et al. 1999). Joyce et al., (2002) sugere a existência de processos patofisiológicos pré-existent no córtex pré-frontal que embasam os processos executivos já no início da doença e que pioram ao longo do tempo. Em síntese, não há evidência de declínio cognitivo nas funções executivas de pacientes crônicos, mas de melhora menor do desempenho ao longo do tempo quando comparados aos controles.

O funcionamento intelectual dos pacientes crônicos não é tão enfatizado como outras funções cognitivas. O potencial intelectual global, avaliado através do QI (coeficiente intelectual) verbal da escala Wechsler mostrou desempenho abaixo de 1 a 2 DP (desvio padrão), abaixo dos controles no quinto ano de doença. O funcionamento global mostrou forte associação com a melhora dos sintomas positivos, o que não ocorreu com os sintomas negativos e nem com a dose de neurolépticos administrada (Hoff et al., 1999). Também depois do quinto ano de doença, Gold et al. (1999) encontraram melhora do funcionamento intelectual global, medido através do QI global da escala Wechsler em comparação com a primeira avaliação. O funcionamento intelectual verbal (QI verbal), que também fornece medida de funcionamento pré-mórbido, também mostrou estabilidade no quinto ano, quando comparado à avaliação inicial.

O funcionamento executivo (QI executivo) em comparação com a avaliação inicial também mostrou melhora nos crônicos (Gold et al., 1999). Já Stirling et al.

(2003) mostraram piora do funcionamento executivo (QI executivo) dos pacientes no seguimento de 10 a 12 anos, quando comparado à avaliação no início do tratamento (Stirling et al., 2003). A medida do QI de execução envolve tarefas cujo bom desempenho depende diretamente da velocidade motora, que pode ser um dos fatores de influência negativa já que outros estudos apontam para sua piora ao longo do tempo (Gold et al., 1999; Stirling et al., 2003).

O fato dos controles melhorarem mais do que os pacientes com esquizofrenia nos estudos de seguimento seqüencial, poderia apontar para a existência de processo degenerativo. No entanto, tal hipótese não foi confirmada em função dos achados de estabilidade dos prejuízos dos pacientes com esquizofrenia ao longo dos anos. Outro ponto que fala contra a natureza degenerativa da esquizofrenia é o fato de haver estudos apontando para a melhora ou estabilidade da memória verbal, função que se mostra prejudicada em grande parte dos estudos, desde o início do transtorno.

1.6. Cognição na esquizofrenia: déficits específicos ou generalizados ?

Com o objetivo de compreender melhor a neurobiologia da esquizofrenia, uma questão que tem recebido grande atenção por parte dos pesquisadores está relacionada à amplitude dos prejuízos cognitivos, procurando investigar se ocorrem em funções circunscritas ou em todas elas. Embora a busca deste esclarecimento seja antiga, muitos dos achados ligados à questão ainda são contraditórios (Chapman e Chapman, 1973; Bilder et al., 2000).

As incoerências dos achados têm sido freqüentes na literatura, provavelmente em função de diferenças relacionadas às amostras estudadas, tratamento

farmacológico empregado, gravidade dos sintomas, comorbidade com abuso/dependência de substâncias, diferentes estágios de evolução da doença e tarefas cognitivas utilizadas (Bilder et al., 2000; Hill et al., 2004a; Bowie et al., 2005).

Para excluir os fatores de confusão, amostras de primeiro episódio passaram a ser investigadas. Hutton et al. (1998) realizaram estudo com pacientes de primeiro episódio focando nas funções executivas e de memória. Seus resultados mostraram que os pacientes foram pior em todas as tarefas quando comparados aos controles. Apesar dos prejuízos em tarefas de memória verbal, os pacientes estavam particularmente prejudicados em aspectos específicos das funções executivas: a habilidade de planejamento e a utilização de estratégias. Sendo assim, os prejuízos de memória estariam sendo exacerbados pelas dificuldades de funções executivas.

Saykin et al. (1994) realizaram o primeiro estudo com pacientes de primeiro episódio nunca expostos ao uso de neurolépticos. Avaliaram 37 pacientes de primeiro episódio de esquizofrenia através de bateria de testes neuropsicológicos e encontraram déficits generalizados, com prejuízos graves nas tarefas de aprendizagem verbal e memória, velocidade do processamento visomotor e sustentação atencional, e prejuízos relativos nas funções de linguagem, organização espacial, tarefas de função motora fina e inteligência verbal.

Mais tarde, outros estudos também mostraram prejuízos neuropsicológicos globais, se comparados aos controles; sendo eles mais graves nas tarefas de memória verbal e aprendizagem verbal (Albus et al., 1996b; Censits et al., 1997).

Riley et al. (2000) avaliaram 40 pacientes de primeiro episódio psicótico e 22 controles através de testes cognitivos envolvendo tarefas de memória verbal e visual,

funções executivas, memória de trabalho, atenção, velocidade psicomotora e habilidades espaciais. Os pacientes foram pior do que os controles em todas as tarefas. Porém, os resultados mostraram prejuízos graves em funções executivas (incluindo a habilidade de criar e utilizar estratégias, inibir respostas impulsivas e flexibilidade mental), na esfera da memória, tiveram prejuízos apenas na aprendizagem verbal e memória visual tardia, e em tarefas psicomotoras ficou evidente a lentificação cognitiva global. Os resultados sugerem que os déficits graves localizem-se nas funções executivas, que acabam mediando os prejuízos de memória.

Outros grupos realizaram investigação com ampla bateria cognitiva e encontraram prejuízos cognitivos globais envolvendo funções de atenção, memória e aprendizado, funções executivas e linguagem já em estágios iniciais (Mohamed et al., 1999; Bilder et al., 2000; Addington et al., 2003; Keefe et al., 2006a).

Em síntese, os achados são consistentes com a existência de prejuízos cognitivos generalizados, se comparados aos controles saudáveis. Entretanto, quando a amplitude dos prejuízos foi avaliada através do mapeamento da gravidade dos déficits (número de desvios padrão) em cada função, os resultados mostraram conclusões distintas. Enquanto alguns estudos apontam para déficits generalizados, outros sugerem prejuízos específicos, sendo que a especificidade em alguns esteve circunscrita às funções de memória verbal e aprendizagem verbal, enquanto em outros, em funções executivas.

1.7. Semelhanças e diferenças entre déficits cognitivos de pacientes com esquizofrenia e psicoses afetivas

Apesar dos prejuízos cognitivos serem comuns na esquizofrenia, não são específicos deste transtorno. Sujeitos com psicoses afetivas também têm mostrado desempenho pior do que os controles normais, bem como funcionamento abaixo da média em várias medidas de funcionamento cognitivo (Taylor et al., 1986; Brown et al., 1994; Elliott et al., 1996; Schretlen et al., 2007). Entretanto, enquanto alguns estudos sugerem que os pacientes com psicoses afetivas têm desempenho melhor do que os com esquizofrenia em provas cognitivas (Goldberg et al., 1993a; Addington e Addington, 1997; Liu et al., 2002), outros não encontram diferenças (Jeste et al., 1996; Albus et al., 1996a).

Investigação realizada com pacientes crônicos, avaliou a eficiência cognitiva de pacientes com esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar com sintomas psicóticos e controles saudáveis. O grupo com transtorno afetivo bipolar teve rendimento melhor do que o grupo com esquizofrenia crônica e pior que os controles (Rossi et al., 2000).

Estudo realizado por Addington e Addington (1997) comparou o desempenho de pacientes com esquizofrenia e com transtorno afetivo bipolar com ou sem características psicóticas em tarefas de atenção sustentada. Os grupos com esquizofrenia foi significativamente pior do que os grupos dos afetivos, tanto com quanto sem sintomas psicóticos.

Liu et al. (2002) avaliaram 41 pacientes com esquizofrenia, 22 com depressão maior sem sintomas psicóticos, 22 com transtorno afetivo bipolar sem sintomas

psicóticos, 46 bipolares com sintomas psicóticos e 345 controles em tarefa de atenção sustentada através do CPT. Os resultados mostraram que o grupo de pacientes com esquizofrenia teve resultado significativamente pior que os outros. O grupo de pacientes com transtorno afetivo com sintomas psicóticos foi pior do que o sem sintomas psicóticos.

Mojtabai et al. (2000) realizaram seguimento de dois anos em pacientes com esquizofrenia e psicoses afetivas no primeiro contato médico e avaliaram-nos em vários domínios cognitivos. Já no início do curso da doença, encontraram perfil neuropsicológico diferente entre os pacientes com esquizofrenia e os com transtornos afetivos psicóticos, tanto nos déficits específicos quanto nos globais. Sujeitos com esquizofrenia foram consistentemente piores em tarefas de atenção, processamento da informação/concentração, memória visual, fluência verbal, e memória verbal não-semântica de curto prazo. Além disto, pacientes com esquizofrenia mostraram evolução pior quando comparados aos pacientes com psicoses afetivas.

Dickinson et al. (2004) aplicaram ampla bateria em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo e controles saudáveis e, embora não tenham comparado o desempenho dos pacientes das diferentes categorias diagnósticas, os resultados mostraram que o grupo de pacientes como um todo, teve déficits cognitivos generalizados quando comparados aos controles.

Hill et al. (2004c) verificaram que o perfil de déficits cognitivos encontrados nos sujeitos com depressão psicótica unipolar é mais parecido com o visto na esquizofrenia, do que o da depressão não-psicótica, o que marca a associação entre o funcionamento cognitivo e os sintomas psicóticos.

Em estudo anterior à presente tese, Ayres et al. (2007) aplicaram bateria restrita envolvendo três testes cognitivos destinados a avaliar as funções de atenção, memória de trabalho e fluência verbal em amostra epidemiológica envolvendo 179 controles e 383 pacientes de primeiro episódio psicótico, sendo 98 com esquizofrenia, 41 com transtorno afetivo bipolar e 31 com depressão maior, com o objetivo de comparar o desempenho cognitivo das diferentes categorias diagnósticas. As comparações do desempenho das categorias diagnósticas separadamente com o grupo controle mostraram diferenças significativas nos três testes cognitivos, embora esta diferença entre subgrupos e controles não tenha estado presente em todas as tarefas. Apesar do grande número de pacientes avaliados no primeiro episódio psicótico, Ayres et al. (2007) não encontraram diferenças significativas quando os grupos de pacientes com esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar e depressão maior foram comparados entre si. Tais achados indicam que os transtornos psicóticos podem ter características patofisiológicas comuns que se manifestam no perfil cognitivo, enquanto a depressão não-psicótica teve perfil mais parecido com os controles (Albus et al., 1996a; Liu et al., 2002; Hill et al., 2004c).

Schretlen et al. (2007) realizaram estudo comparando o desempenho de 106 pacientes com esquizofrenia, 66 com transtorno afetivo bipolar, sendo 49 com sintomas psicóticos, e 316 controles. Todos foram submetidos à bateria neuropsicológica envolvendo 19 medidas cognitivas individuais. Os resultados mostraram que os dois grupos de pacientes foram significativamente piores do que os controles em todas as tarefas, mostrando um perfil de déficits semelhante. Entretanto, os subgrupos diagnósticos diferiram quanto à gravidade dos déficits. Desta forma, este estudo dá suporte à noção de que a esquizofrenia e o transtorno

afetivo bipolar, com e sem características psicóticas, mostram semelhanças maiores quanto ao perfil de prejuízos cognitivos do que quanto à gravidade destes. Ao investigarem se alguma função específica teria uma diferença de gravidade ainda maior ao compararem os subgrupos esquizofrenia e afetivos, verificaram que as funções executivas e memória verbal mostraram gravidade de prejuízos mais marcantes quando comparados ao perfil global de déficits, o que embasa achado de Heinrichs e Zakzanis (1998). Pesquisadores ressaltam a importância da separação dos grupos de transtorno afetivo bipolar com e sem características psicóticas, pois trata-se de transtornos com características genéticas e com anormalidades cerebrais distintas (Pearlson et al., 1995; Glahn et al., 2006).

Em síntese, os resultados sugerem que as psicoses estejam relacionadas a uma disfunção neuropsicológica global semelhante apesar da presença ou ausência dos sintomas afetivos, e da gravidade da disfunção, que parece menor nos transtornos afetivos.

1.8. Influência do uso de medicamentos antipsicóticos no desempenho cognitivo de pacientes com quadros psicóticos

O desempenho cognitivo de pacientes com quadros psicóticos tem mostrado maior associação com o empobrecimento do funcionamento global do indivíduo do que qualquer outro tipo de sintoma (Green et al, 2000) e, em função disto, passaram a ser alvo de estudos de tratamentos medicamentosos. A eficiência cognitiva é condição básica para que o indivíduo possa se beneficiar de intervenções como os programas de reabilitação psico-social, que requerem habilidade para estabelecer

uma conversa, manter-se atento, aprender coisas novas, solucionar problemas, monitorar a própria rotina, habilidades que dependem de funções de memória verbal imediata, memória de trabalho, vigilância ou atenção sustentada, velocidade psicomotora, fluência verbal (Green et al., 2000).

Os antipsicóticos têm sido muito estudados, pois têm se mostrado uma possibilidade importante de intervenção sobre a cognição. Enquanto os antipsicóticos típicos têm mostrado resultados consistentes quanto ao efeito restrito, seja ele benéfico ou não, sobre o funcionamento cognitivo na esquizofrenia (Medalia et al., 1988), os atípicos revelam melhora tanto na esquizofrenia (Bilder et al., 2002; Velligan et al., 2002; Harvey et al., 2003), quanto nas psicoses afetivas de início recente (Harvey et al., 2005; Keefe et al. 2006b).

A ação dos neurolépticos típicos se restringe a algumas funções neuropsicológicas específicas, como as funções motoras, incluindo aprendizagem motora ou memória procedural (Kern et al., 1998; Blyler e Gold, 2000) e um pequeno subgrupo de funções atencionais que são beneficiadas por estes (Serper et al., 1994).

Os pacientes com esquizofrenia mostram lentificação no processo de aprendizagem de tarefas motoras, além de cometerem mais erros do que os controles saudáveis (Kern et al., 1998). Apesar de tal prejuízo ser característico do próprio transtorno, pode ser desfavoravelmente afetado pela ação dos antipsicóticos típicos, que bloqueiam os receptores de dopamina nos gânglios basais, prejudicando a memória procedural, que depende do bom funcionamento da região. Tal dado também foi mostrado por Kumari et al. (1999), ao verificar que pacientes tratados

com antipsicóticos típicos apresentaram maiores prejuízos em tarefas de memória procedural, quando comparados ao seu desempenho na avaliação inicial.

Outro fator que não favorece o uso dos antipsicóticos convencionais é a necessidade do uso de medicação anticolinérgica para redução dos sintomas extrapiramidais. Apesar do benefício trazido por esta medicação, com frequência tem sido associada à piora do desempenho nos testes de memória (Strauss et al., 1990; Brébion et al., 2004).

Goldberg et al. (1993b) avaliou os sintomas psiquiátricos e o desempenho cognitivo em 13 pacientes com esquizofrenia, 1 com psicose não especificada quando recebiam tratamento com neurolépticos típicos e depois de 15 meses de tratamento com clozapina. Embora tenha ocorrido melhora dos sintomas psiquiátricos, o desempenho em tarefas de atenção, memória e solução de problemas não mudou. Este achado sugere que alguns deficits cognitivos são relativamente independentes da sintomatologia psiquiátrica na esquizofrenia, sendo sugerido que sejam, provavelmente, características centrais e duradouras do transtorno.

Liu et al. (2000) investigaram a influência dos antipsicóticos típicos e atípicos sobre a função atencional de pacientes com esquizofrenia, mais especificamente, atenção sustentada/vigilância. Para isso, comparou o desempenho de grupos de pacientes com esquizofrenia em tratamento com haloperidol ou risperidona em tarefa de atenção sustentada através do CPT. Nenhum dos medicamentos mostrou melhora das medidas cognitivas, sugerindo que os déficits da atenção sustentada não são beneficiados por nenhum dos dois neurolépticos, apesar da visível redução dos sintomas psicóticos ocorrida nos dois grupos. Fica clara a evidência de independência entre sintomas clínicos e prejuízo atencional, compatível

com outros estudos e sugere que o prejuízo cognitivo seja uma característica fenotípica da esquizofrenia e não uma vulnerabilidade em função dos sintomas psicóticos (Goldberg et al., 1993b; Epstein et al., 1996; Cornblatt et al., 1997).

Achados distintos são encontrados na literatura, postulando a existência de associação entre a redução da velocidade motora e o uso de medicamentos típicos. Os resultados mostraram tanto a redução do nível de distraibilidade e o aumento da habilidade de focar nos estímulos relevantes e ignorar os irrelevantes, quanto a diminuição da capacidade de responder rapidamente quando o estímulo alvo era visualizado (Harvey et al., 1990a). Outras pesquisas reforçaram tais achados (Walker and Green, 1982; Earle-Boyer et al., 1991; Blyler and Gold, 2000).

Com o surgimento dos antipsicóticos atípicos, estudos tiveram início e mostraram melhora no desempenho cognitivo de pacientes de primeiro episódio psicótico (Meltzer et al, 1999; Harvey e Keefe, 2001). A clozapina (Bilder et al., 2002), a risperidona (Bilder et al, 2002; Harvey et al., 2005), a olanzapina (Keefe et al., 2004; Keefe et al., 2007) e a quetiapina (Velligan et al., 2002; Keefe et al., 2007) mostraram associações com o progresso cognitivo de pacientes com esquizofrenia. Estudo realizado por Serper e Chou (1997) com ziprazidona e aripiprazol mostrou melhora da velocidade de início da resposta e da amplitude atencional, achado que deve ser considerado com ressalvas, pois envolveu amostra muito pequena de sujeitos.

Harvey et al. (2005) investigaram as diferenças entre o funcionamento cognitivo de pacientes tratados com antipsicóticos típicos e atípicos ao comparar as mudanças cognitivas encontradas em pacientes de primeiro episódio sob uso de baixas doses de risperidona ou haloperidol. A avaliação envolveu as funções de

memória verbal e visual, vigilância, velocidade de processamento, fluência verbal e funcionamento executivo e foi realizada no início do tratamento e depois de 3 meses de seguimento. Os pacientes tratados com risperidona mostraram melhora em todas as funções avaliadas em comparação com os resultados na primeira avaliação. Já os que recebiam haloperidol melhoraram apenas nas funções de memória, vigilância e velocidade visomotora, o que não ocorreu nas funções executivas e fluência verbal. A magnitude das mudanças cognitivas foi maior no grupo tratado com risperidona, além de não terem mostrado associação com a melhora dos sintomas clínicos, o que ocorreu com o grupo tratado com haloperidol.

A correlação entre as melhoras cognitiva e sintomatológica no tratamento com haloperidol tem sugerido que o aumento das medidas neuropsicológicas estejam ligadas à variação do estado clínico geral e não à melhora cognitiva específica. Esta hipótese parece compatível com evidências de que a melhora cognitiva inicial não continua ao longo do tempo nos pacientes tratados com antipsicóticos típicos (Schooler et al., 2005) e não levam ao aumento de seus resultados funcionais, o que ocorre no tratamento com antipsicóticos atípicos (Keefe et al., 2004; Keefe et al., 2007).

A utilização da clozapina mostrou de forma consistente a melhora do desempenho dos pacientes com esquizofrenia crônica nas tarefas verbais (Hagger et al., 1993), velocidade psicomotora e funções executivas (Lee et al., 1994), que parecem persistir ao longo do tempo e aumentar em tratamentos mais extensos (Buchanan et al., 1994). Apesar disto, no curto prazo, a clozapina parece estar associada à piora do desempenho da memória visual e memória de trabalho (Lee et al., 1994). Deve ser levado em conta, que vários destes estudos foram realizados com

populações de pacientes refratários que já apresentam déficits cognitivos importantes.

Keefe et al. (2004) realizaram estudo com pacientes de primeiro episódio psicótico tratados com olanzapina ou baixas doses de haloperidol, com o objetivo de comparar as mudanças do desempenho cognitivo entre os grupos. A avaliação foi realizada no início do primeiro tratamento e depois de 12 semanas, através de ampla bateria neuropsicológica. O escore composto por medidas cognitivas de fluência verbal, funções motoras, memória de trabalho, memória verbal e vigilância teve melhora significativa tanto no grupo tratado com olanzapina quanto no tratado com haloperidol, sendo significativamente maior a melhora no grupo da olanzapina. Novamente a melhora cognitiva mostrou associação com as mudanças nas características clínicas (Harvey et al., 2005) e efeitos colaterais no grupo que recebeu haloperidol, o que não ocorreu com os pacientes em tratamento com olanzapina.

Quando os antipsicóticos típicos foram utilizados em doses tradicionais, forneceram pequeno benefício no tratamento das disfunções cognitivas dos pacientes com esquizofrenia (Blyler e Gold, 2000). Estudo com pacientes com psicose de início recente nunca medicados, mostrou que o desempenho cognitivo dos pacientes tratados com baixas doses de haloperidol melhorou significativamente menos do que os tratados com olanzapina (Keefe et al., 2004; Keefe et al., 2006b) ou risperidona (Harvey et al., 2005).

Um dos estudos mais recentes realizados por Keefe et al. (2007) comparou o efeito da olanzapina, da quetiapina e da risperidona sobre o funcionamento neurocognitivo ao avaliar 400 pacientes no início do curso (< 5 anos) de transtornos psicóticos no *baseline*, e depois de 12 e 52 semanas. As funções cognitivas avaliadas

foram velocidade de processamento da informação, flexibilidade mental e solução de problemas, memória verbal, memória de trabalho e vigilância. Na 12ª semana de tratamento, os três grupos (olanzapina, quetiapina e risperidona) melhoraram significativamente nas tarefas de fluência verbal, memória de trabalho, velocidade de processamento e vigilância. O grupo tratado com quetiapina melhorou mais do que o da olanzapina em medidas de fluência verbal, velocidade de processamento e vigilância. Já o grupo da risperidona teve maior aumento nas medidas de fluência verbal e velocidade de processamento do que o grupo da quetiapina na 12ª semana. A melhora foi maior no grupo da risperidona do que no da olanzapina na tarefa de memória de trabalho na 12ª semana. A relação entre o progresso cognitivo e os resultados funcionais foi significativa na 52ª semana de tratamento.

De maneira geral, a maioria dos estudos mostra que os antipsicóticos atípicos beneficiam mais as funções cognitivas do que os típicos, o que quando ocorre, é em menor escala e em funções específicas. Além disto, os efeitos colaterais negativos dos neurolepticos típicos têm se mostrado importantes nas funções motoras e memória procedural, tanto por suas propriedades quanto pela associação com anticolérgicos, o que prejudica os resultados funcionais dos pacientes. Outro ponto que mostrou consistência, foi a evidência de que a melhora do desempenho cognitivo de pacientes tratados com antipsicóticos típicos ocorreu mais no início do tratamento e mostrou associação com a melhora clínica. Já os pacientes utilizando atípicos, mostraram melhora cognitiva sem associação com a diminuição dos sintomas psicóticos e associadas à melhora funcional do indivíduo ao longo do tempo.

1.9. Duração dos sintomas psicóticos não tratados e alterações cognitivas

Há diversas questões ainda não esclarecidas na área da neuropsicologia da esquizofrenia. Dentre elas, a hipótese de associação entre a duração dos sintomas psicóticos não tratados (*duration of untreated psychosis; DUP*) e a gravidade dos déficits cognitivos. Investiga-se também a associação entre a DUP e os resultados clínicos como resposta ao tratamento com neurolépticos. A razão para esta questão ter se tornado grande foco de atenção, é o potencial das psicoses não-tratadas serem tóxicas ao cérebro (Wyatt, 1991; Wyatt, 1995).

A hipótese da toxicidade das psicoses não tratadas sugere que o hipofuncionamento dos receptores do ácido N-metil-D-aspartato possa induzir à psicose e produzir danos glutamato excitotóxico nos neurônios ao mesmo tempo (Olney e Farber, 1995). Outra possibilidade foi levantada por McEwen (2000) que sugeriu que a exposição ao estresse prolongado, incluindo estresse causado pela presença dos sintomas psicóticos não-tratados, possa ativar o eixo hipotalâmico-adrenal-pituitário, gerando um aumento da produção de glucocorticóide e danos neuronais.

Nesta direção, acredita-se que, quanto mais longo o tempo de exposição à sintomatologia psicótica não-tratada, maiores serão os prejuízos e pior o prognóstico do transtorno (Loebel et al., 1992; Haas et al., 1998; Tsuang, 2001).

Estudos vêm buscando elucidar tal hipótese, mas são escassos e têm produzido resultados inconsistentes. O longo tempo da DUP é bastante comum, enquanto alguns estimam uma média de 1 ano (Johnstone et al., 1986; Loebel et al.,

1992; Beiser et al., 1993; McGorry et al., 1995; Larsen et al., 1996), outros têm médias entre 1 e 2 anos (Ho et al., 2003).

Dois estudos encontraram associação (Barnes et al., 2000; Amminger et al., 2002), enquanto outros não reproduziram tais achados (Hoff et al., 2000; Ho et al., 2003; Rund et al., 2004; Ayres et al., 2007).

Amminger et al. (2002) identificaram a DUP, como importante fator preditivo de deterioração cognitiva em 42 pacientes de primeiro episódio psicótico, com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizofreniforme. Os resultados mostram que a DUP não afeta igualmente todos os domínios cognitivos. As funções visomotora, velocidade de processamento da informação e aspectos da cognição social, mostraram-se mais sensíveis à deterioração. Indivíduos com QI pré-mórbido mais elevado tiveram prejuízos maiores, argumentando-se que teriam mais recursos para perder. Em contrapartida, a DUP mais longa mostrou correlação com QI pré-mórbido mais elevado, dado compatível com os achados de Barnes et al. (2000), que levantaram a hipótese de pacientes com QI mais elevado desenvolverem estratégias para administrar os sintomas e, portanto, postergar o início do tratamento.

Em concordância com os achados acima, Barnes et al. (2000) relataram associação significativa entre déficits de atenção e a DUP em 53 pacientes no primeiro episódio de esquizofrenia. Os grupos foram divididos em DUP longa e DUP curta, com média de 59 semanas, e os resultados das provas cognitivas comparados entre eles. Os resultados mostraram que o grupo de DUP longa apresentou dificuldades em tarefas executivas específicas, recrutando habilidade de formar conceitos abstratos baseados em dimensões perceptuais e gerenciar o que foi previamente aprendido. Os prejuízos encontrados no grupo de DUP longa envolvem

funções cruciais para a resolução de problemas sociais, adaptativos e de funcionamento na comunidade, colocando este grupo em risco para um pior prognóstico do funcionamento de vida pessoal e social.

Outros estudos não replicaram achados de associação entre déficits cognitivos e duração dos sintomas psicóticos não tratados (Hoff et al., 2000; Ho et al., 2003; Rund et al., 2004; Ayres et al., 2007).

Estudo realizado por Hoff et al. (2000) não forneceu suporte para a hipótese de que a exposição aos sintomas não-tratados seja tóxica às estruturas cerebrais e funções cognitivas. A investigação envolveu pacientes de primeiro episódio de esquizofrenia ou transtorno esquizofreniforme nunca expostos a tratamento medicamentoso, submetidos à avaliação neuropsicológica e medidas de volume cerebral no início do acompanhamento. Os resultados não mostraram correlação estatisticamente significativa entre a DUP, que teve média de 45.6 semanas ou 11.4 meses, e medidas de volume cerebral, e nem para DUP e medidas cognitivas de linguagem, funções executivas, memória verbal, memória espacial, concentração, percepção sensorial e funcionamento global.

Na mesma direção que o estudo acima, Ho et al. (2003) também investigaram se a DUP mostrava relação com o funcionamento cognitivo e medidas de imagem cerebral. Avaliaram 156 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme ou transtorno esquizoafetivo durante o primeiro episódio. A média de duração da DUP foi de 74.3 semanas. As correlações entre DUP, funcionamento cognitivo e medidas volumétricas não encontraram significância. Mesmo quando a medida da DUP foi dividida em longa e curta, não foram encontradas diferenças, com exceção da medida de memória verbal que mostrou

correlação significativa com a espessura de sulcos corticais. A ausência de fortes correlações sugere que a psicose não-tratada não tem efeito tóxico sobre estruturas e funções neurais.

Rund et al. (2004) procuraram investigar tanto a existência de correlações entre a DUP e os déficits cognitivos, quanto com o ajustamento pré-mórbido. Os pacientes foram submetidos à avaliação envolvendo funções de memória, atenção e funções executivas. A mediana da DUP foi de 10.5 semanas. Os resultados evidenciaram importante correlação entre o funcionamento escolar prévio e as medidas de QI, aprendizagem verbal e de memória de trabalho.

No nosso estudo anterior a esta tese (Ayres et al., 2007) a duração média dos sintomas psicóticos antes do tratamento foi de 37.8 semanas e o desempenho cognitivo dos pacientes nas três tarefas não mostrou associação com a DUP. Mesmo quando as análises foram feitas entre os grupos de DUP longa e DUP curta, não foram encontradas associações com as provas cognitivas.

Algumas pesquisas têm mostrado que a precocidade do início do tratamento com neurolépticos pode alterar o curso da doença, pois verificaram melhores resultados de resposta ao tratamento em pacientes com menor DUP (Wyatt, 1991; Wyatt, 1998). Pacientes com DUP mais longa demoraram mais para ter a remissão dos sintomas (Loebel et al., 1992), tiveram funcionamento social e ocupacional mais pobre antes do início do transtorno, o início era insidioso com maior frequência e apresentaram maior gravidade dos sintomas negativos no primeiro episódio (Larsen et al., 1996; Haas et al., 1998). Tais achados mostraram que a DUP mais longa pode acarretar uma série de prejuízos para o indivíduo, tanto no tratamento quanto na cognição e funcionamento social.

Sintetizando, apesar de alguns achados apontarem para a associação entre o tempo de duração dos sintomas e o desempenho cognitivo, a maioria dos estudos mostra a inexistência desta associação. A continuidade dos estudos relacionados à questão continua sendo de grande importância, pois trata-se de questão crucial de tratamento, com influência sobre a evolução da doença e seu prognóstico.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Investigar o funcionamento cognitivo de pacientes com esquizofrenia de início recente através de comparações com indivíduos portadores de psicoses afetivas e com o grupo de controles assintomáticos.

2.2. Objetivos Específicos

1. Avaliar a existência de déficits cognitivos nos pacientes com esquizofrenia e sua amplitude em comparação com os grupos de psicoses afetivas e controles quanto ao:

- (a) Funcionamento intelectual global
- (b) Desempenho em tarefas de amplitude atencional
- (c) Desempenho em tarefa envolvendo a velocidade de processamento da informação
- (d) Rendimento nos processos de memória visual e verbal
- (e) Desempenho em tarefas de memória de trabalho
- (f) Desempenho das funções executivas

2. Verificar a presença de associações significativas entre o desempenho nos testes neuropsicológicos e variáveis demográficas e clínicas, como idade, gênero, escolaridade, idade de início do transtorno, tempo de história do transtorno, duração

dos sintomas psicóticos não tratados, gravidade dos sintomas positivos e dos negativos, padrão de tratamento medicamentoso de forma contínua ou descontínua e abuso ou dependência de substâncias.

2.3. Hipóteses

2.3.1. O desempenho dos subgrupos da esquizofrenia e das psicoses afetivas será pior do que o dos controles, embora o primeiro vá ainda pior do que o segundo nas provas de:

- (a) Funcionamento intelectual global atual
- (b) Amplitude atencional
- (c) Velocidade de processamento da informação
- (d) Processos de memória visual e verbal
- (e) Memória de trabalho
- (f) Funções executivas

2.3.2. Com relação à associação entre aspectos clínicos e as provas neuropsicológicas:

- (a) O desempenho cognitivo será pior em indivíduos cujo transtorno teve início em idades mais precoces
- (b) Indivíduos expostos por mais tempo aos sintomas psicóticos não-tratados terão desempenho pior
- (c) O desempenho nas provas estará mais prejudicado em indivíduos com mais tempo de história do transtorno

- (d) A gravidade dos sintomas positivos não terá associação com os resultados nas provas neuropsicológicas
- (e) A gravidade dos sintomas negativos terá associação negativa com o desempenho nas provas neuropsicológicas

3. Métodos

O presente trabalho foi desenvolvido em parceria com o Laboratório de Neuroimagem (LIM 21) do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e o Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP, entre 2002 e 2005. O estudo foi submetido à avaliação do Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 29 de junho de 2005, sob o protocolo de pesquisa nº 985/00, intitulado “Disfunções cognitivas em sujeitos portadores de esquizofrenia no Brasil: amplitude, gravidade e relação com a demora no acesso ao tratamento médico”, apresentado pelo Departamento de Psiquiatria. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento após terem sido amplamente informados sobre o estudo.

A autora da tese realizou a maior parte das avaliações neuropsicológicas, bem como a correção dos protocolos, preparo do banco de dados no SPSS e o levantamento de informações clínicas sobre os pacientes a partir dos protocolos de pesquisa e do banco de dados do LIM, sendo estas: medicação em uso no momento da avaliação, tempo de uso desta, diagnóstico de abuso ou dependência de álcool ou outras substâncias através do DSM-IV (APA, 1994), avaliação da presença e gravidade dos sintomas psicóticos com base na escala “*Positive and Negative Syndrome Scale*” (PANSS) (Kay et al., 1987), dos sintomas depressivos (Hamilton, 1960) e de mania (Young et al., 1978), idade de início da doença, DUP e data de início dos sintomas psicóticos para cálculo do tempo de história da doença.

3.1. Seleção de pacientes com transtornos psicóticos

Os pacientes que participaram de nosso estudo vieram de uma coorte de pacientes cadastrados num estudo epidemiológico que avaliou a incidência de primeiro episódio psicótico em diversos bairros da cidade de São Paulo – Brasil, de Julho/ 2002 a Fevereiro/2005, realizado em parceria entre o Departamento de Medicina Preventiva e o Instituto de Psiquiatria da FMUSP e em colaboração com profissionais do Instituto de Psiquiatria da Universidade de Londres, Reino Unido, com financiamento do *Wellcome Trust* daquele país. O estudo, intitulado “Estudo de Casos Incidentes (Primeiro Contato com serviços de saúde) de Psicoses Funcionais no Brasil” e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da FMUSP (protocolo de Pesquisa nº 985/00) foi um estudo caso-controle de base populacional envolvendo áreas geográficas definidas da cidade de São Paulo (regiões do Alto de Pinheiros, Lapa e Pinheiros; Casa Verde, Mandaqui e Santana; e Bela Vista, Consolação e Santa Cecília), onde os sujeitos deveriam residir há, no mínimo, 6 (seis) meses e ter feito contato pela primeira vez com o serviço de saúde mental nestas regiões em função da presença de sintomas psicóticos. A amostra epidemiológica constituiu-se de 200 pacientes e 400 controles, havendo 2 controles para cada paciente pareados por gênero e idade (no máximo 5 anos de diferença) e residentes na mesma região que o paciente também por no mínimo 6 meses. A seleção dos controles foi feita baseada nestes critérios. Já a amostra do presente estudo foi formada a partir de contatos telefônicos aleatórios com sujeitos da amostra epidemiológica e aceitação para realização da avaliação cognitiva e/ ou de exames de neuroimagem. Trata-se, portanto, de estudo epidemiológico proveniente de

amostra populacional, possibilitando a caracterização do funcionamento cognitivo de sujeitos provenientes da população geral e não de amostra clínica ou ambulatorial.

3.2. Seguimento dos pacientes com transtornos psicóticos

As avaliações neuropsicológicas dos pacientes e voluntários assintomáticos incluídos no presente estudo foram iniciadas a partir de um ano depois de os pacientes terem sido identificados no primeiro contato médico para tratar dos sintomas psicóticos. Ao mesmo tempo, estava sendo realizado o estudo de seguimento “Alterações longitudinais de pacientes portadores de esquizofrenia e transtorno esquizofreniforme utilizando ressonância magnética estrutural de crânio”, como projeto de pós-graduação da Dra. Maristela Schaufelberger junto à área de concentração em Psiquiatria da FMUSP, sob orientação do Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho. Constava deste projeto a confirmação do diagnóstico psiquiátrico realizado no primeiro contato dos sujeitos com serviços de saúde mental, obtenção de dados relacionados ao sujeito, sua doença e tratamento, e encaminhamento para a avaliação neuropsicológica.

Nessa ocasião, também foram confirmados, pela equipe médica, os dados obtidos no primeiro contato dos pacientes com a equipe de pesquisadores, a respeito do início do quadro psicótico. A data de início dos sintomas psicóticos foi definida como aquela em que os seguintes critérios foram preenchidos pela primeira vez:

- 1) Presença de pelo menos um entre os seguintes sintomas: alucinações, delírios, transtorno grave do pensamento, comportamento ou alterações de psicomotricidade bizarros; ou ,

2) Mudança clara de personalidade ou comportamento, manifestados por deterioração séria do funcionamento geral, isolamento social e/ou falta marcante de auto-cuidado.

3.2.1. Critérios de Inclusão:

- a) Diagnóstico psiquiátrico de Transtorno Psicótico, segundo o “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, fourth edition*” (DSM – IV) (APA, 1994), incluindo esquizofrenia e psicoses afetivas
- b) Idade entre 18 e 50 anos
- c) Residência por um período mínimo de 6 (seis) meses na região geográfica de captação de casos definida para o estudo epidemiológico.

3.2.2. Critérios de Exclusão:

- a) Presença de transtorno neurológico ou outras condições médicas gerais que possam afetar a estrutura e/ou a função cerebral
- b) História prévia de trauma craniano com perda de consciência e/ou amnésia pós - traumática
- c) Deficiência mental de moderada a severa
- d) Presença de sintomas psicóticos atribuíveis à intoxicação por substâncias psicoativas ou ativos apenas durante abstinência da substância

3.3. Seleção de Controles

O grupo controle para o presente estudo também foi formado por participantes do projeto “Estudos de Casos Incidentes (Primeiro Contato com serviços de saúde) de Psicoses Funcionais no Brasil”, anteriormente mencionado.

3.3.1. Critérios de Inclusão:

- a) Vizinhos saudáveis, residindo por um período mínimo de 6 (seis) meses na mesma região geográfica que os pacientes
- b) Diferença de idade de, no máximo, 5 (cinco) anos dos pacientes com psicoses

3.3.2. Critérios de Exclusão:

Os critérios de exclusão para os controles foram os mesmos que para os pacientes, tendo sido acrescentados os seguintes:

- a) História pessoal de transtornos psicóticos, obsessivo-compulsivo, do humor ou do comportamento alimentar
- b) Presença de transtorno neurológico ou outras condições médicas gerais que possam afetar a estrutura e/ou a função cerebral
- c) História prévia de trauma craniano com perda de consciência e/ou amnésia pós-traumática
- d) Deficiência mental de moderada a severa

3.4. Avaliação Clínica e Instrumentos Utilizados

3.4.1. Procedimentos Realizados para Avaliar o Grupo de Pacientes

- a) Anamnese: Entrevista para obtenção dos dados demográficos, tais como: idade, gênero, estado civil, escolaridade, faixa salarial, atividade profissional, informações relacionadas ao histórico da sintomatologia, diagnóstico, antecedentes familiares de transtornos psiquiátricos.
- b) Entrevista Clínica Estruturada do DSM-IV – Transtorno do Eixo I (APA, 1994) para confirmação do diagnóstico de esquizofrenia ou psicoses afetivas.
- c) Escala de Avaliação dos Sintomas Psicóticos – PANSS (Kay et al., 1987).
- d) Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (HAM-D) (Hamilton, 1960).
- e) Escala de Mania de Young (Young et al., 1978).

3.4.2. Procedimentos Realizados para Avaliar o Grupo Controle

- a) Anamnese: As entrevistas para obtenção dos dados demográficos, tais como: idade, gênero, estado civil, escolaridade, atividade profissional, informações relacionadas ao histórico da sintomatologia, diagnóstico, antecedentes familiares de transtornos psiquiátricos, foram realizadas pelos psiquiatras envolvidos no projeto.
- b) Questionário para avaliação sócio-econômica (ABIPEME, 1978)
- c) Entrevista Clínica Estruturada do DSM-IV – Transtorno do Eixo I (First et al., 1995)
- d) Questionário de dominância lateral (Annett, 1970)

3.5. Casuística Final

No total foram avaliados 136 indivíduos, sendo 64 pacientes e 72 controles provenientes de coorte transversal a partir da amostra populacional. Entretanto, depois de ter tido acesso ao banco de dados, foi necessária a exclusão de 6 controles e 4 pacientes.

Sujeitos excluídos:

- a) Dois pacientes que tiveram lesão detectada através de Ressonância Magnética Estrutural
- b) Dois pacientes com diagnóstico em categoria “outras psicoses” (transtorno esquizoafetivo do tipo maníaco, transtorno esquizoafetivo do tipo depressivo e psicose não-orgânica não especificada) .

Controles excluídos:

- a) Seis controles que tiveram lesão detectada através de Ressonância Magnética Estrutural

Participaram da análise final 70 controles e 56 pacientes.

3.6. Procedimentos relacionados à participação dos pacientes e dos controles na avaliação neuropsicológica

Como citado anteriormente, os encaminhamentos foram feitos pela equipe médica após a realização da avaliação de seguimento médico de um ano, ou seja, um ano depois de os pacientes terem sido identificados no primeiro contato médico para

tratar dos sintomas psicóticos. Os encaminhamentos foram feitos através do fornecimento de nome, telefone e data da entrevista clínica.

O intervalo de tempo entre a identificação dos pacientes no primeiro contato com os serviços de saúde mental, e a data da avaliação neuropsicológica foi de 677.95 dias (1 ano e 85 dias) e desvio padrão (DP) de 183.27 dias (6 meses). O intervalo de tempo entre a avaliação psiquiátrica de seguimento clínico após um ano e a avaliação neuropsicológica foi de 119.72 dias (3 meses) e DP de 304.23 dias (10 meses). Os dados clínicos referentes à avaliação psiquiátrica foram utilizados apenas quando o intervalo entre as avaliações médica e neuropsicológica foi menor ou igual a 15 dias. Desta forma, todos dados relacionados à sintomatologia clínica se referem ao total de 36 pacientes, sendo 22 com esquizofrenia e 14 com psicoses afetivas.

Outra neuropsicóloga (Ana Carolina Brocanello Regina) com a mesma formação e treinamento prévio, auxiliou na realização das avaliações neuropsicológicas. Ambas permaneceram “cegas” quanto ao diagnóstico dos sujeitos. A avaliação neuropsicológica foi realizada individualmente, com duração aproximada de 2 horas. Nenhum paciente requisitou intervalo ou interrupção da avaliação, embora esta possibilidade tenha sido colocada para eles.

Antes do início da avaliação, era apresentado o “Termo de Consentimento” e, no final, o recibo de pagamento do reembolso pelo transporte ou gratificação pela participação (no valor de R\$ 30,00). O protocolo de avaliação seguiu uma ordem fixa de aplicação, com o objetivo de padronizar a avaliação, bem como para intercalar provas que envolvessem a mesma função, evitando a fadiga do sujeito.

3.7. Avaliação do funcionamento ocupacional

O nível de funcionamento ocupacional foi avaliado através da anamnese, que investigou se os sujeitos realizavam atividade ocupacional rotineira envolvendo compromisso profissional ou não, no momento da avaliação.

3.8. Testes utilizados na avaliação neuropsicológica

3.8.1. Provas de Atenção

a) Dígitos Diretos (Wechsler, 1997a)

Objetivo: Fornecer medida de amplitude atencional.

Descrição da Prova: O examinador deve falar em voz alta uma seqüência de números e solicitar que o sujeito repita-os na mesma ordem em que ouviu. A quantidade de números aumenta progressivamente e varia de dois a nove dígitos; havendo duas tentativas para cada série.

Pontuação: A cada seqüência repetida corretamente o sujeito ganha 1 ponto. A prova é interrompida quando há falhas em duas das seqüências da mesma série. A pontuação máxima é de 16 pontos.

b) Nomeação de Objetos (SKT – Short Cognitive Test)¹ (Erzigkeit, 2001)

Objetivo: Avaliar a capacidade atencional do indivíduo para nomear objetos,

¹ A tradução e padronização do SKT foi realizada pela neuropsicóloga Dra. Mariana Kneese Flaks, Doutora em Ciências pelo Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

preocupando-se também em memorizá-los, levando em conta a velocidade do processamento da informação.

Descrição da Prova: São apresentados, em uma única página, doze desenhos de objetos familiares. É solicitado que o sujeito nomeie os objetos o mais rápido que puder e, simultaneamente, tente memorizar os nomes, pois serão perguntados mais tarde. Assim que o sujeito iniciar a primeira verbalização, o examinador passa a cronometrar o tempo e pára assim que a última figura for nomeada.

Pontuação: Os valores brutos são fornecidos pelo número de segundos e transformados em valores normatizados através de tabelas de correção para idade e nível intelectual.

c) Nomeação de Números (SKT) (Erzigkeit, 2001)

Objetivo: Avaliar a capacidade do sujeito nomear os números apresentados, levando em conta a velocidade de processamento da informação.

Descrição da Prova: É apresentado um quadro com dez blocos magnéticos, cada um com um número na parte superior, organizados em duas linhas, cada uma com cinco blocos, sem obedecer a nenhuma ordem. Todas as posições têm o número correspondente escrito no quadro. Solicita-se que o sujeito diga cada um dos números em voz alta o mais rápido que puder. A contagem do tempo começa assim que o primeiro número for verbalizado e termina com a nomeação do último. Os erros devem ser corrigidos imediatamente sem interrupção da contagem de tempo.

Pontuação: Os valores brutos são fornecidos pelo número de segundos utilizados para nomeação dos números e transformados em valores normatizados através de tabelas de correção para idade e nível intelectual.

d) Organização dos Blocos Numéricos (SKT) (Erzigkeit, 2001)

Objetivo: Avaliar a velocidade de processamento da informação e psicomotora para realizar tarefa recrutando atenção, planejamento e organização.

Descrição da Prova: O mesmo quadro descrito acima é apresentado, sendo solicitado que o sujeito organize os blocos em ordem crescente na parte superior do quadro, onde há dez espaços vazios. A contagem do tempo começa assim que o primeiro número for retirado e termina com o último sendo colocado na posição escolhida. Erros devem ser corrigidos imediatamente, sem interrupção da contagem de tempo. Como nos outros subtestes de atenção, o sujeito deve ser motivado a trabalhar o mais rápido que puder.

Pontuação: Os valores brutos são fornecidos pelo número de segundos utilizados para nomeação dos números e transformados em valores normatizados através de tabelas de correção para idade e nível intelectual.

e) Recolocação dos Blocos Numéricos (SKT) (Erzigkeit, 2001)

Objetivo: Avaliar a velocidade psicomotora.

Descrição da Prova: Concluída a tarefa acima, é pedido que o sujeito recoloca cada um dos blocos numéricos em sua posição inicial, ou seja, nas posições que tenham o mesmo número de cada bloco. A contagem do tempo começa assim que o primeiro número for retirado e termina quando o último for recolocado. Erros devem ser corrigidos imediatamente sem interrupção da contagem de tempo.

Pontuação: Os valores brutos são fornecidos pelo número de segundos utilizados para nomeação dos números e transformados em valores normatizados através de tabelas de correção para idade e nível intelectual.

f) Contagem de Símbolos (SKT) (Erzigkeit, 2001)

Objetivo: Investigar a velocidade de processamento da informação.

Descrição da Prova: Apresenta-se uma folha de papel com vários tipos de símbolos diferentes, mas só os quadrados são importantes. O sujeito deve contar o número de quadrados em voz alta, linha por linha, o mais rápido possível. Se necessário, poderá usar o dedo indicador para ajudar a contagem sem a perda do foco. Os erros cometidos devem ser corrigidos sem interrupção da contagem de tempo, que deve ser feita somente quando o último símbolo tiver sido contado.

Pontuação: Os valores brutos são fornecidos pela quantidade de segundos utilizados para nomeação dos números e transformados em valores normatizados através de tabelas de correção para idade e nível intelectual.

g) Nomeação Reversa (SKT) (Erzigkeit, 2001)

Objetivo: Avaliar a velocidade de processamento da informação frente à tarefa recrutando controle inibitório.

Descrição da Prova: Apresenta-se uma folha de papel com seqüências de letras “A” e “B”, cujos nomes devem ser trocados, ou seja, a letra “A” deve ser lida como “B” e a “B” como “A”. Deve-se instruir o sujeito a fazer o mais rápido que conseguir, utilizando o dedo indicador para não perder a seqüência. Antes de iniciar a contagem do tempo, deve ser feito treinamento para checar se o sujeito compreendeu a tarefa.

Os erros devem ser corrigidos, sem interrupção da contagem do tempo, que inicia quando o primeiro símbolo for nomeado e, termina com a contagem do último.

Pontuação: Os valores brutos são fornecidos pela quantidade de segundos utilizados para nomeação dos números e transformados em valores normatizados através de tabelas de correção para idade e nível intelectual.

3.8.2. Provas de Memória

a) Memória Lógica I e II (Wechsler, 1997a)²

Objetivo: Avaliar a memória verbal através da recuperação de histórias ouvidas.

Descrição da Prova: O sujeito ouve duas histórias diferentes contadas pelo examinador, e imediatamente após ouvir cada uma, é solicitado a este que se lembre das mesmas com o maior número de detalhes possível. O mesmo é feito 30 minutos depois sem que as histórias sejam relidas. No final, são realizadas 30 perguntas relacionadas a elas, devendo o examinando responder “sim” ou “não”, com base no que lembrar de cada narrativa. É fornecido 1 ponto a cada informação evocada corretamente e 0 (zero) para cada evocação errada ou omitida.

Esta prova fornece-nos várias medidas, que são descritas abaixo:

- **Recuperação Total** (Memória Lógica I): é o índice obtido através da soma dos pontos na primeira evocação da História A, com os pontos da primeira e segunda evocação da História B (máximo de 75 pontos). Esta medida mostra-nos o quanto o sujeito consegue se beneficiar da repetição da narrativa.

² A tradução do WMS-III foi realizada por Ana Carolina Brocanello Regina, neuropsicóloga e revisada por Dra. Cândida Helena Pires de Camargo, Fundadora e Consultora do Serviço de Psicologia/Unidade de Neuropsicologia / Reabilitação Neuropsicológica do Instituto de Psiquiatria - HC - FMUSP.

Curva de Aprendizagem: é o valor obtido com a subtração dos pontos da primeira evocação da História B, do total de pontos obtidos na segunda evocação da mesma. A amplitude de variação desse escore varia de - 25 a + 25 pontos.

Recuperação Tardia (Memória Lógica II): é a soma dos pontos obtidos na recuperação das duas histórias 30 minutos depois (máximo de 50 pontos). Fornece a medida de memória tardia para estímulos semânticos.

Porcentagem de Retenção: é obtida através da divisão do escore da memória verbal tardia (Memória Lógica II) pela soma do escore da primeira recuperação da História A com a da segunda recuperação da História B. Para obtenção da porcentagem, multiplica-se o valor obtido por 100. Os valores de tal medida variam de 0 a 100.

Reconhecimento: escore obtido através da soma das respostas certas dadas às perguntas relacionadas às Histórias A e B. A cada resposta certa o sujeito recebe 1 ponto e 0 (zero) para as incorretas. São feitas 30 perguntas, portanto a pontuação máxima é de 30 (trinta) pontos. Tal índice fornece a medida do quanto o sujeito consegue fixar os estímulos semânticos apresentados nas histórias e pode ser contrastado com o da evocação tardia, para avaliar se o fornecimento de pistas aumenta o índice de evocação de material sobre a recuperação espontânea.

Pontuação: O examinando recebe 1 (um) ponto a cada estímulo verbal recuperado.

b) Memória para Faces (Wechsler, 1997a)

Objetivo: Avaliar a memória visual através do reconhecimento de faces humanas.

Descrição da Prova: Consiste na apresentação seqüencial de 24 faces que devem ser atentamente observadas e memorizadas pelo examinando. Em seguida, são apresentadas 48 faces e este deverá identificar dentre estas, quais as que foram vistas

anteriormente (Faces I). Das 48 faces, 24 já foram vistas. Depois de 30 minutos, o sujeito deverá novamente reconhecer as 24 faces apresentadas no início (Faces II).

Pontuação: É dado 1 ponto para cada face identificada corretamente. O score obtido representa a soma do número de faces reconhecidas corretamente logo após a primeira apresentação, sendo este um índice de recuperação da memória visual imediata (Faces I). Já o reconhecimento feito 30 minutos depois representa a memória visual tardia (Faces II). Esta prova fornece a medida de porcentagem de retenção, obtida através da divisão do score obtido na memória visual tardia (Faces II) pelo score da memória visual imediata (Faces I). Para obtenção da porcentagem, multiplica-se o valor obtido por 100.

c) Lista de Palavras (Wechsler, 1997a)

Objetivo: Avaliar a capacidade de aprendizagem de estímulos verbais desconectados semanticamente. Pretende avaliar também os efeitos da interferência nos processos de memória.

Descrição da Prova: O examinador lê uma lista de 12 palavras por 4 vezes consecutivas na mesma seqüência. Logo após cada releitura, o examinando deve tentar lembrar o maior número de palavras possível, sem se preocupar com a ordem em que foram ouvidas. A cada tentativa o sujeito deve falar todas as palavras que lembrar, mesmo as já mencionadas anteriormente. A lista lida por 4 vezes é denominada “Lista A”, sendo a “Lista B” apresentada uma única vez logo depois da quarta tentativa.

Pontuação: Todas as palavras devem ser anotadas pelo examinador na ordem em que forem mencionadas. No final de cada tentativa, deve ser contado o número de

palavras evocadas corretamente, sendo dado 1 ponto para cada uma delas. Caso uma palavra certa seja evocada mais do que uma vez, valerá apenas um ponto.

Esta prova nos fornece algumas medidas descritas abaixo:

Recuperação Total: Resulta na soma do total de acertos obtidos em cada tentativa, consistindo em uma medida de recuperação total no processo de aprendizagem. Este escore pode variar de 0 (zero) a 48 (quarenta e oito) pontos.

Curva de Aprendizagem: Escore obtido através da diferença entre o número de acertos na quarta tentativa e na primeira (número de acertos da 4ª (quarta) tentativa – (menos) os da 1ª (primeira), podendo variar de – 12 a + 12 (menos doze a mais doze).

Recuperação de curto-prazo: Número de palavras da “Lista A” recuperadas logo após a apresentação da Lista B (interferência). Tal escore pode variar de 0 (zero) a 12 (doze).

Recuperação de longo-prazo: Pontuação obtida depois de 30 minutos (Lista de Palavras II), podendo variar de 0 (zero) a 12 (doze) pontos.

Reconhecimento: Número de palavras da “Lista A” reconhecidas corretamente, podendo variar de 0 (zero) a 12 (doze) pontos. É a medida que nos permite discriminar os déficits de evocação espontânea dos prejuízos da capacidade de memorização.

Porcentagem de Retenção: calculada através da divisão dos pontos obtidos na recuperação tardia (Lista de Palavras II) pelo número de pontos da 4ª (quarta) tentativa. Para obtenção da porcentagem, o resultado deve ser multiplicado por 100.

d) Evocação Imediata (SKT) (Erzigkeit, 2001)

Objetivo: Avaliar a integridade dos processos envolvidos na memória visual imediata.

Descrição da Prova: É realizada logo após o subteste “Nomeação Imediata” descrito no item “b” das provas de atenção, onde o sujeito nomeia todas as figuras e tenta memorizá-las. Em seguida é pedido que o sujeito diga, espontaneamente, o maior número de nomes que puder dentro de 1 minuto. O examinador deve confirmar as corretas e, quando alguma resposta errada for dada, deve ser perguntado “Foi realmente esta figura que viu?”. A confirmação da resposta errada por parte do paciente deve ser anotada, configurando-se confabulações.

Pontuação: Conta-se o número de figuras omitidas e procura-se o escore correspondente na tabela de idade e nível intelectual.

e) Evocação Tardia (SKT) (Erzigkeit, 2001)

Objetivo: Avaliar a integridade dos processos envolvidos na recuperação da memória visual imediata tardia.

Descrição da Prova: A seguinte instrução é dada “Vamos voltar aos objetos que você viu no começo. De quais deles você se lembra? Quais as figuras que estavam na página inicial?” A contagem do tempo é iniciada logo após a formulação da pergunta para garantir que não se passe dos 60 segundos, tempo máximo para realização da tarefa. O examinador vai confirmando as evocações corretas.

Pontuação: O escore bruto é fornecido através do número de objetos da primeira tarefa que forem evocados.

f) Memória de Reconhecimento (SKT) (Erzigkeit, 2001)

Objetivo: Investiga a capacidade do indivíduo de evocar estímulos que não foram espontaneamente lembrados.

Descrição da Prova: São mostrados 48 (quarenta e oito) estímulos visuais, sendo apenas 12 (doze), os apresentados na tarefa de nomeação e evocação imediata. O sujeito deve reconhecer dentre estes os 12 (doze) mostrados anteriormente.

Pontuação: O escore bruto é fornecido através do número de objetos que forem omitidos nesta tarefa durante 60 segundos.

3.8.3. Provas de Função Executiva

a) Dígitos Indiretos (Wechsler, 1997a)

Objetivo: Fornecer a medida de manutenção do foco atencional e memória de trabalho.

Descrição da Prova: O examinador repete em voz alta uma seqüência de números e solicita que o indivíduo repita-a em ordem inversa, ou seja, de trás para frente. A quantidade de números vai aumentando progressivamente, variando de dois a oito dígitos; há duas tentativas para cada série.

Pontuação: A cada seqüência repetida corretamente o sujeito ganha 1 (um) ponto. A prova é interrompida quando há falha em duas das seqüências da mesma série. A pontuação máxima é de 14 (catorze) pontos.

b) Fluência Verbal (Controlled Oral Word Association) (FAS) (Spreen and Strauss, 1998a)

Objetivo: Avaliar a capacidade do indivíduo para manter o foco de atenção, bem como para realizar ativamente a busca associativa através do uso de estratégias ou não.

Descrição da Prova: É solicitado que o sujeito diga o maior número possível de palavras iniciadas com as letras “F”, “A” e “S”, sendo dado 1 minuto para cada letra. Algumas regras devem ser respeitadas: não devem ser mencionados nomes próprios, como nome de pessoas, de cidade, estado ou país; não podem ser ditas palavras derivadas, como “casa”, “casinha”, “casarão”, “casebre”, “caseiro”; se ocorrer, será pontuada apenas uma delas; não é permitida a conjugação de verbos, sendo considerada uma das formas verbais.

Pontuação: É dado 1 ponto para cada palavra associada corretamente. O escore total é obtido através da soma das palavras associadas com cada letra.

c) Fluência Verbal (Animais) (Spreen and Strauss, 1998a)

Objetivo: auxiliar na avaliação das funções executivas, memória semântica e linguagem.

Descrição da Prova: É proposto ao examinando que, num período de 1 minuto, diga o maior número de animais que conseguir lembrar.

Pontuação: É dado 1 ponto para cada palavra associada corretamente.

d) Teste de Hayling e Brixton (Burguess e Shallice, 1997)³

Objetivo: Avaliar aspectos das funções executivas. Um desempenho prejudicado nessa tarefa evidencia déficit nos denominados “processos executivos”, pois acredita-se que sejam parte do sistema que atua na capacidade supervisora da hierarquia global do processamento cerebral (Shallice, 1988).

Descrição da Prova: O teste tem duas seções, apresentadas aos sujeitos na mesma ordem, (Seção 1 seguida da 2). Cada seção mede uma habilidade específica e tem 15 sentenças, todas faltando a última palavra. O examinador deve ler em voz alta cada sentença e pedir que o sujeito complete a frase com uma palavra.

Na Seção 1 é solicitado que o examinando complete a frase o mais rápido que puder. Por exemplo, “A velha casa será ... demolida”. Na Seção 2, no entanto, é solicitado que a complete de forma desconectada, ou seja, que não faça nenhum sentido na frase, por exemplo, “Antes de dormir, eles ... catavento.”

Pontuação: Esta prova nos fornece algumas medidas relacionadas às funções executivas.

A Seção 1 (um) fornece-nos a medida do tempo de latência.

Tempo de latência: é a medida do tempo que o sujeito leva para iniciar as respostas.

A Seção 2 (dois) fornece-nos duas medidas:

Escores de erros: avalia a habilidade do sujeito de suprimir determinadas respostas ao longo da tarefa. Os indivíduos que vão mal na Seção 2 do teste produzem respostas que, ou completam diretamente a sentença de forma que faça sentido (Erro

³ A tradução deste teste foi realizada pela neuropsicóloga Ana Carolina Brocanello Regina e revisada por Dra. Cândida H. P. Camargo, Fundadora e Consultora do Serviço de Psicologia / Unidade de Neuropsicologia / Reabilitação Neuropsicológica do Instituto de Psiquiatria - HC - FMUSP.

tipo A), ou produzem palavras que são semanticamente relacionadas a aspectos da frase (Erro tipo B). Indivíduos com bom desempenho nesta tarefa, desenvolvem estratégias que os ajuda na supressão das respostas de acordo com as instruções fornecidas (por exemplo, olhar os objetos da sala e utilizá-los como respostas). Quase todas as respostas estarão desconectadas da sentença.

Tempo de latência: medida do tempo que o sujeito leva para iniciar as respostas na Seção 2 (dois).

As comparações do escore de erros e tempo de resposta da Seção 2 (dois) permitem que seja avaliado o tipo de falha no teste. Por exemplo, um indivíduo impulsivo responderá rapidamente, mas cometerá mais erros. O sujeito que encontra dificuldade por outra razão (como por exemplo, estar “desligado” da resposta esperada), pode ser capaz de inibir as respostas, mas apresentará um padrão oposto.

Escore Global: obtido através da combinação dos três escores.

Outra prova destinada a avaliar também as funções executivas é o Teste de Brixton (Burguess e Shallice, 1997).

Objetivo: Avaliar a capacidade de formação de conceitos ou regras.

Descrição da Prova: Consiste de um livro de 56 (cinquenta e seis) páginas, cada uma mostrando o mesmo grupo de 10 (dez) círculos numerados de 1 (um) a 10 (dez), distribuídos em 2 linhas de 5 cada; apenas 1 (um) desses círculos estará preenchido de azul, e a posição dele muda de página para página. É mostrada ao sujeito uma página por vez e solicitado que diga em qual posição o círculo preenchido estará na página seguinte. Ele deverá tentar deduzir qual o padrão ou regra envolvida com base no que tenha visto nas páginas anteriores.

Ao iniciar a aplicação do teste, o examinador deve abrir o livro na primeira página e dar as seguintes instruções: “Há várias páginas seguidas; todas com o mesmo desenho. Terão sempre 10 (dez) posições e em uma delas haverá um círculo pintado de azul (aponte para o círculo azul). Entretanto, o círculo azul mudará de posição de acordo com algum padrão ou regra que mudam sem avisar. Os números abaixo de cada círculo existem para que se refira à posição em que supõe que o círculo azul estará. Não há nada complicado ou matemático envolvido neste teste. Virarei uma página depois da outra e você deverá captar o padrão, e dizer em qual posição acha que o círculo azul estará na próxima página. Você não deve “chutar”, mas sim tentar compreender a regra implícita. Por exemplo, imagine que o círculo azul estivesse na posição 6 (aponte para a 6), e quando eu virar a página vá para a posição 7, e depois para a 8, e para a 9. Você deve racionalmente esperar que ela, na próxima página, vá para a posição 10”. No decorrer da prova, nada deve ser dito ao sujeito, nem se está certo ou errado. Ele obterá o *feedback* para saber se seu raciocínio está correto ou não, ao dizer a posição em que acha que o círculo estará e virar a página.

Pontuação: A medida usada neste teste é o número de erros cometidos pelo indivíduo. O máximo de erros possíveis neste teste é 54.

3.8.4. Coeficiente Intelectual Estimado

A medida de potencial intelectual foi obtida através de dois subtestes da Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence – WASI⁴ (Wechsler, 1999) utilizados

⁴ A tradução deste teste foi realizada pela neuropsicóloga Ana Carolina Brocanello Regina e revisada por Dra. Cândida H. P. Camargo, Fundadora e Consultora do Serviço de Psicologia / Unidade de Neuropsicologia / Reabilitação Neuropsicológica do Instituto de Psiquiatria - HC - FMUSP.

para a obtenção do QI Estimado.

a) Subteste de Vocabulário (WASI) (Wechsler, 1999)

Objetivo: Avaliar a capacidade de generalizar um conceito, baseado no sistema de referência do sujeito, revelando o nível funcional ou instrumental, ou de abstração. É nessa diferenciação que se baseia o fornecimento de diferentes escores (Cunha, 2002). É considerada uma ótima medida de inteligência geral e pouco vulnerável à presença de transtornos mentais. Em função disso, é tido como medida do nível de habilidade pré-mórbido (Lezak, 1995a; Spreen e Strauss, 1998b).

Descrição da Prova: O examinando deve fornecer sinônimos ou explicar com suas palavras o significado de cada um dos 42 vocábulos apresentados.

Pontuação: As palavras cujo nível mais alto seria instrumental ou funcional recebem pontuação de 0 (zero) a 1 (um), enquanto as restantes podem receber pontuação de 0 (zero) a 2 (dois). O escore 0 (zero) é dado apenas para respostas incorretas; o escore 1 (um), para respostas funcionais ou instrumentais; e o escore 2 (dois) para respostas abstratas, ou seja, quando um sinônimo é fornecido. Após cinco respostas com escore 0 (zero), a prova deve ser interrompida. O escore máximo é de 80 (oitenta) pontos.

b) Subteste de Matrizes de Raciocínio (WASI) (Wechsler, 1999):

Objetivo: Avaliar o raciocínio abstrato não-verbal.

Descrição da Prova: São apresentados 35 modelos incompletos de seqüência visual envolvendo uma relação implícita em cada um deles. O sujeito deverá descobrir a regra embutida na matriz e escolher uma das 5 (cinco) respostas possíveis com base em seu raciocínio.

Pontuação: É fornecido 1 (um) ponto a cada resposta correta.

Subseqüentemente, os resultados dos 12 (doze) testes neuropsicológicos foram organizados em 8 domínios, sendo eles: funcionamento intelectual, amplitude atencional, velocidade de processamento da informação, memória verbal, memória visual, memória de trabalho, fluência verbal e funções executivas, conforme tabela a seguir:

Tabela 1: Bateria neuropsicológica com testes agrupados por domínio cognitivo

Funcionamento Intelectual

Vocabulário (WASI) (Wechsler,1999)
Matrizes de Raciocínio (WASI) (Wechsler,1999)

Velocidade de Processamento da Informação
Sub-testes de Atenção (SKT) (Erzigkeit, 2001)

Amplitude Atencional

Dígitos Diretos (WMS-III)

Memória Verbal

Memória Lógica, imediata e tardia (WMS-III)
Lista de Palavras, imediata e tardia (WMS-III)

Memória Visual

Faces, imediata e tardia (WMS-III)
Sub-testes de memória (SKT)

Memória de Trabalho

Dígitos Indiretos (WMS-III) (Wechsler, 1997^a)

Fluência Verbal

FAS (COWA) (Spren and Strauss, 1998^a.)
Fluência semântica (animais)

Funcionamento Executivo

Teste de Hayling e Brixton (Burgess and Shallice, 1997)

WASI = Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; WMS-III = Wechsler Memory Scale – Third Edition; COWA = Controlled Oral Word Association

3.9. Análise Estatística

As análises estatísticas foram processadas através do programa SPSS, versão 12 (SPSS Inc., Chicago, IL). Dados contínuos foram representados por média e desvio-padrão (DP).

Nas comparações entre grupos e subgrupos, as variáveis nominais e categóricas foram analisadas através do teste Chi-quadrado. A normalidade da distribuição dos dados contínuos foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as variáveis com distribuição normal foram utilizados testes paramétricos como teste t de *Student*, análise de variância ANOVA usando teste de *Bonferroni* e análise de covariância ANCOVA, enquanto para as variáveis com distribuição não-normal, a comparação entre os grupos foi feita utilizando os testes não-paramétricos *U de Mann-Whitney* e *H de Kruskal-Wallis*. Algumas análises envolveram pacientes e controles, enquanto outras compararam o desempenho dos subgrupos esquizofrenia, psicoses afetivas, tanto com quanto sem a inclusão do grupo controle. O nível de significância foi de $p < 0.05$.

A investigação da relação entre os escores dos testes neuropsicológicos e as variáveis clínicas e demográficas foi realizada inicialmente através da correlação linear univariada para variáveis contínuas e teste U de Mann-Whitney para variáveis categoriais.

Em seguida, foi investigada, através da análise de regressão linear múltipla, a associação entre os aspectos clínicos e neuropsicológicos. As variáveis independentes do modelo foram: idade, gênero, escolaridade, idade de início da doença, tempo de história da doença, DUP, PANSS Negativa, PANSS Positiva,

sintomas depressivos, sintomas de mania, abuso ou dependência de substâncias e padrão de tratamento medicamentoso (contínuo ou descontínuo). As variáveis dependentes foram os resultados obtidos nas seguintes provas cognitivas: vocabulário, matrizes de raciocínio, QI estimado, dígitos diretos, escore de atenção (SKT), dígitos indiretos, fluência verbal fonológica (FAS) e semântica (Fluência Animais), memória lógica I e II, lista de palavras I e II, faces I e II, escore de memória (SKT), tempo de latência no Hayling A, tempo de latência no Hayling B, erros tipo “A” e erros tipo “B” e teste de Brixton (nº erros).

Inicialmente, o modelo multivariado contou com todas as variáveis independentes listadas acima, sendo utilizado o método *stepwise (backward)* para selecionar as variáveis no modelo. Todas as variáveis com nível de significância menor que 10% permaneceram no modelo e as que não apresentaram valor do coeficiente (R^2) foram excluídas do modelo de seleção. O modelo utilizado foi o modelo de regressão linear múltipla normal, e para as variáveis dependentes que não apresentaram um comportamento normal, foi utilizado o modelo de regressão linear binomial negativo com função de ligação logarítmica. Para as variáveis nominais ou categóricas foram utilizados os seguintes níveis de referência: “sexo feminino” para variável gênero, “ausência” para a variável abuso/dependência e “tratamento descontínuo” para a variável de padrão de tratamento.

Tanto nas análises de correlação linear univariada quanto na regressão linear múltipla foi utilizado um nível de significância $p < 0.05$.

Foram realizadas duas análises de regressão linear múltipla, uma para o grupo de pacientes como um todo e outra para o subgrupo de pacientes com esquizofrenia. Na última, a avaliação dos sintomas clínicos não fez parte da análise,

pois muitos pacientes não tiveram tais dados considerados em função do intervalo de dias entre a avaliação clínica e neuropsicológicas ter sido maior ou igual a 2 semanas, sendo, portanto, excluídos das análises, e reduzindo muito o tamanho da amostra.

Após agrupamento por domínios cognitivos, todos os resultados provenientes dos escores brutos foram convertidos em valores normativos de Z-escores, construídos com base no grupo controle, apresentando por definição, média igual a 0 (zero) e desvio-padrão igual a 1 (um). O índice de cada domínio cognitivo foi composto pela média dos escores padronizados dos testes que o compõem, colocados em tabelas e transformados em gráficos comparando pacientes como um todo com controles, e subgrupos de pacientes com esquizofrenia e psicoses afetivas, com os controles. A medida de α de Cronbach foi obtida para avaliar a consistência interna destes domínios, sendo calculada apenas quando houvesse o envolvimento de duas ou mais medidas.

4. Resultados

4.1. Caracterização demográfica e clínica da amostra

Os dados relativos às características demográficas são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Dados demográficos do grupo de sujeitos com psicoses *versus* controles assintomáticos

	Controles (n=70)	Psicoses como um todo (n=56)	Significância estatística Valor de <i>p</i>
Gênero			
Masculino (%)	38 (54.3)	36 (64.3)	0.342 ²
Feminino (%)	32 (45.7)	20 (35.7)	
Idade Md (DP)	31.76 (8.47)	29.63 (8.38)	0.161
Lateralidade			
Destro (%)	65 (92.9)	51 (91.1)	0.971 ²
Canhoto ou ambidestro (%)	5 (7.1)	5 (8.9)	
Escolaridade Md (DP)	11.23 (4.23)	9.95 (3.51)	0.067 ¹
Renda familiar per capita (%)			0.536 ²
0 - 100	5 (7.6)	8 (15.7)	
101 - 300	17 (25.8)	14 (27.5)	
301 – 750	21 (31.8)	14 (27.5)	
751 – 10.000	23 (34.8)	15 (29.4)	
Trabalho			0.009²
Sim (%)	54 (77.1)	35 (62.5)	
Não (%)	10 (14.3)	20 (35.7)	

Utilizado Teste t de Student para as variáveis contínuas com distribuição normal. ¹Variáveis sem distribuição normal foram submetidas ao teste U de Mann-Whitney. ²As variáveis categoriais foram avaliadas através do Teste de χ^2 . O nível de significância foi $p < 0.05$. Md: Média; DP: Desvio-Padrão.

Os dados apresentados permitem afirmar que os grupos estavam bem pareados com relação ao gênero, idade, lateralidade, escolaridade e renda familiar.

Quanto ao funcionamento ocupacional, a quantidade de sujeitos do grupo controle que realizavam atividade ocupacional no momento da avaliação foi significativamente maior do que no grupo de pacientes.

Os dados relativos às características demográficas dos subgrupos diagnósticos são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Caracterização dos subgrupos esquizofrenia, psicoses afetivas e controles saudáveis quanto ao gênero, idade, lateralidade, escolaridade e renda *per capita*

	Controles (n=70)	Esquizofrenia (n = 34)	Psicoses Afetivas (n = 22)	<i>P</i> (sem grupo controle)	<i>P</i> (com grupo controle)
Gênero					
Masculino (%)	38 (54.3)	26 (76.5)	10 (45.5)	0.038	0.037
Feminino (%)	32 (45.7)	8 (23.5)	12 (54.5)		
Idade Md (DP)	31.76 (8.47)	28.82 (8.73)	30.86 (7.85)	0,158 ¹	0,124 ²
Lateralidade					
Destro (%)	65 (92.9)	31 (91.2)	20 (90.9)	1.000	0.934
Ambidestro ou canhotos (%)	5 (7.1)	3 (8.8)	2 (9.1)		
Escolaridade Md (DP)	11.23 (4.23)	9.82 (3.23)	10.14 (3.98)	0,548 ¹	0.160 ²
Renda familiar per capita (%) ³					
0 - 100	5 (7.6)	5 (15.6)	3 (15.8)	0.471	0.595
101 - 300	17 (25.8)	7 (21.9)	7 (36.8)		
301 – 750	21 (31.8)	11 (34.4)	3 (15.8)		
751 – 10.000	23 (34.8)	9 (28.1)	6 (31.6)		

Utilizado Teste t de Student para as variáveis contínuas com distribuição normal para dois grupos. ¹Variáveis sem distribuição normal foram submetidas ao teste U de Mann-Whitney para dois grupos e ²H de Kruskal-Wallis para três. Nas demais foi realizada análise de variância ANOVA. ³As variáveis categoriais foram avaliadas através do Teste de χ^2 . Os valores em negrito mostram significância ($p < 0.05$). Md: Média; DP: Desvio- Padrão.

A quantidade de sujeitos do gênero masculino no grupo da esquizofrenia foi significativamente maior do que no grupo das psicoses afetivas, mesmo quando a comparação envolveu controles e afetivos, mostrando ser maior a frequência de homens neste grupo (Tabela 3).

Os dados relacionados ao abuso ou dependência de substâncias e as comparações entre os grupos e subgrupos são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Frequência de abuso ou dependência de substâncias e comparações entre os grupos

	Abuso ou dependência (%)		Significância (P vs C)	Significância (C vs E vs A)	Significância (E vs A)
	Sim	Não			
Pacientes como um todo	14 (25.0)	36 (64.3)	0.038	—	—
Controles	6 (8.6)	57 (81.4)		0.048	—
Esquizofrenia	10 (29.4)	22 (64.7)	—		0.278
Psicoses Afetivas	4 (18.2)	14 (63.6)	—		

Abreviaturas: P: pacientes; C: controles; E: esquizofrenia; A: psicoses afetivas. Comparações realizadas através do teste de χ^2 . Valores em negrito mostraram significância ($p < 0.05$).

As análises estatísticas mostraram a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de pacientes e controles, quanto à frequência de abuso ou dependência de substâncias, sendo a dependência mais frequente no grupo de pacientes. As comparações feitas entre os grupos controle, esquizofrenia e psicoses afetivas também mostraram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo controle e os subgrupos diagnósticos. A frequência de abuso ou dependência de substâncias (exceto tabaco) foi significativamente maior no grupo das psicoses quando comparado aos controles. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos esquizofrenia e psicoses afetivas.

Tabela 5: Perfil dos subgrupos diagnósticos em relação às características da doença

	Esquizofrenia (n = 34)	Psicoses Afetivas (n = 22)	Valor de P
Idade no Início da Doença Md (DP)	26.30 (8.88)	27.05 (8.46)	0.413 ¹
DUP (dias) Md (DP)	165.32 (60.48)	76.24 (125.03)	0.972 ¹
Duração da Doença (dias) Md (DP)	454.65 (467.11)	355.90 (303.66)	0.945 ¹
PANSS Positiva Md (DP)	9.88 (4.03)	9.00 (2.85)	0.371 ¹
PANSS Negativa Md (DP)	13.29 (4.89)	10.18 (6.42)	0.009¹
Escala de Depressão Md (DP)	17.67 (7.02)	9.27 (6.83)	0.159
Escala de Mania Md (DP)	3.75 (6.85)	0.64 (2.11)	0.433

Comparações realizadas através do Teste *t* de Student para variáveis com distribuição normal. ¹ Utilizado teste U de Mann-Whitney para variáveis sem distribuição normal. Os valores em negrito mostraram significância ($p < 0.05$). Md: Média; DP: Desvio- Padrão.

Os subgrupos diagnósticos não mostraram diferenças significativas quanto à idade em que a doença teve início, DUP, tempo de história da doença, intensidade dos sintomas positivos, dos sintomas depressivos e de mania no momento da avaliação neuropsicológica. Contudo, a diferença da gravidade dos sintomas negativos foi significativa, sendo mais grave no grupo de pacientes com esquizofrenia.

4.2. Resultados das Provas Neuropsicológicas

4.2.1. Comparações do desempenho dos controles assintomáticos com o grupo das psicoses

Os resultados da comparação do desempenho de pacientes e controles nas provas de funcionamento intelectual são apresentados na Tabela 6.

4.2.1.1. Eficiência Intelectual

Tabela 6 – Resultados obtidos através do teste WASI para obtenção do coeficiente intelectual estimado da amostra

Teste Neuropsicológico	Controles (n= 70)	Grupo Psicose como um todo (n= 56)	Valor do Teste ¹	Valor do <i>p</i>	ANCOVA ² (Significância)	
	Média (DP)	Média (DP)			F	<i>p</i>
Subtestes para QI Estimado						
Vocabulário (max:80)	53.04 (11.80)	48.84 (13.08)	1.873	0.061	3.603	0.060
Matrizes Raciocínio (max: 35)	21.79 (8.09)	19.25 (7.93)	1.762	0.080	3.149	0.078
QI Estimado	94.26 (17.80)	87.91 (17.88)	1.984	0.049	4.812	0.030

¹ Utilizado Teste t de Student para amostras independentes. Os números em negrito representam significância estatística de $p < 0.05$. ² Incluindo abuso ou dependência de substância (exceto tabaco) como covariável. Ao lado dos testes são fornecidos os valores máximos de pontuação. Md: Média; DP: Desvio- Padrão.

Os resultados brutos obtidos pelos grupos de pacientes e controles nas provas de Vocabulário e Matrizes de Raciocínio não foram significativamente diferentes. No entanto, o valor do coeficiente intelectual estimado mostrou diferença significativa dos controles sobre os pacientes. Os resultados se mantiveram quando a variável abuso/ dependência de substâncias foi controlada, mostrando que a significância ou não dos resultados não ocorreu em função da diferença na frequência de abuso ou dependência de substâncias entre os grupos controle e pacientes.

4.2.1.2. Avaliação da Função Atencional

Os resultados do desempenho dos pacientes e controles nas provas da esfera atencional são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 – Comparação de desempenho de pacientes e controles nos testes neuropsicológicos de funções atencionais

Testes Neuropsicológicos	Controles (n= 70)	Grupo Psicoses como um todo (n= 56)	Valor do Teste Estatístico	Valor de p	F value – ANCOVA (significância estatística)	
					F	p
Atenção						
Dígitos diretos (max:16)	8.34 (2.54)	7.80 (2.17)	1.592	0.209	1.500 ²	0.223 ²
Score atencional (SKT)(max: 0)	2.48 (2.63)	4.00 (3.09)	1304.000 ¹	0.002	_____	_____

¹ Utilizado teste U de Mann-Whitney, nos demais foi utilizado Teste t de Student para amostras independentes. Os números em negrito representam significância estatística de $p < 0.05$.² Incluindo abuso ou dependência de substância como covariável. O traçado está presente em células em que a ANCOVA não se aplica, por terem sido usados testes não paramétricos. Os valores ao lado dos testes indicam a maior pontuação possível. Md: Média; DP: Desvio- Padrão.

O desempenho de pacientes e controles na tarefa de amplitude atencional (Dígitos Diretos) não mostrou diferença. Na prova de velocidade de processamento da informação (SKT – subscore de atenção), os controles foram significativamente mais ágeis do que os pacientes.

4.2.1.3. Avaliação dos Processos de Memória

Na Tabela 8 são apresentados os resultados obtidos pelos grupos controle e pacientes com psicoses, bem como a comparação entre eles nas tarefas de memória.

Tabela 8 – Desempenho de pacientes e controles em tarefas de memória verbal e visual

Testes Neuropsicológicos	Controles (n= 70)	Psicose como um todo (n= 56)	Valor do Teste Estatístico	Valor de <i>p</i>	F value – ANCOVA (significância estatística)	
	Md (SD)	Md (SD)			F	P
Memória						
Memória Lógica I (Max: 75)	35.79 (11.33)	27.18 (12.52)	16.357	<0.0001	16.411 ²	<0.0001
Memória Lógica II (Max.: 50)	22.43 (7.95)	16.36 (9.23)	1147.500 ¹	<0.0001	—	—
Reconhecimento ML (Max: 30)	25.20 (3.10)	22.39 (4.19)	1149.500 ¹	<0.0001	—	—
Curca de Aprendizagem ML (-25 a +25)	4.40 (2.64)	3.30 (2.53)	5.570	0.020	0.882 ²	0.574
Porcentagem Retenção ML (Max:100)	83.23 (17.78)	73.30 (26.59)	1467.500 ¹	0.016	—	—
Lista de Palavras Total I (Max: 48)	34.60 (5.68)	29.84 (7.65)	16.060	< 0.0001	1.308 ²	0.174
Lista de Palavras Total II (Max: 12)	8.76 (2.59)	6.89 (3.33)	12.481	0.001	12.365 ²	0.001
Reconhecimento LP (Max:12)	23.10 (1.38)	21.98 (3.78)	1627.500 ¹	0.076	—	—
Curca de Aprendizagem LP (-12 a + 12)	5.26 (2.77)	5.04 (2.90)	1827.500 ¹	0.508	—	—
Porcentagem Retenção LP (Max:100)	80.19 (19.77)	68.89 (28.04)	7.005	0.009	1.233 ²	0.213
Faces I (Max:48)	37.77 (5.68)	36.53 (5.14)	1.587	0.210	1.655 ²	0.201
Faces II (Max:48)	37.58 (4.35)	36.25 (5.59)	2.205	0.140	2.203 ²	0.140
Porcentagem de Retenção – Faces (Max:100)	98.00 (9.41)	95.87 (9.88)	1851.500 ¹	0.812	—	—
Recuperação Imediata (SKT) (Max: 0)	4.09 (1.62)	4.91 (1.92)	1392.000 ¹	0.006	—	—
Recuperação Tardia (SKT) (Max: 0)	3.51 (1.91)	4.38 (2.20)	5.566	0.020	1.322 ²	0.233
Reconhecimento (SKT) (Max: 0)	0.46 (0.93)	1.30 (1.98)	1336.000 ¹	0.001	—	—
Score de Memória (SKT) (Max: 0)	0.28 (0.66)	0.86 (1.24)	1392.000 ¹	0.001	—	—

Utilizado Teste t de Student para variáveis com distribuição normal. ¹ O teste U de Mann-Whitney foi aplicado às variáveis sem distribuição normal. ² Incluindo abuso ou dependência de substância como covariável. O traçado está presente em células em que a ANCOVA não se aplica, por terem sido usados testes não paramétricos. Os números em negrito representam significância estatística de $p < 0.05$. Md: Média; DP: Desvio- Padrão.

Houve diferença significativa de desempenho entre controles e pacientes, dos primeiros sobre os segundos, na evocação imediata, tardia, reconhecimento, curva de aprendizagem e porcentagem de retenção de memória verbal com encadeamento semântico (Memória Lógica). A diferença de desempenho no processo de recuperação imediata continuou significativa mesmo quando controlada para abuso ou dependência de substância, mostrando não estar ela ligada à diferença. Já a curva de aprendizagem (medida que avalia o quanto cada grupo consegue se beneficiar da repetição de uma das histórias para melhorar seu desempenho) deixou de ter diferença significativa quando realizada análise estatística com controle de abuso/dependência de substância, mostrando que a diferença de desempenho existente foi explicada por esta variável.

Na prova de aprendizagem verbal, constituída por repetições consecutivas de uma seqüência de palavras, houve diferença significativa dos controles sobre os pacientes na soma do total de palavras lembradas espontaneamente após cada repetição (Lista de Palavras I – Total) e na recuperação tardia (Lista de Palavras II). A significância deixou de existir para o subteste Lista de Palavras I – Total e Porcentagem de Retenção, quando as comparações foram feitas com controle da variável abuso ou dependência de substância, mostrando que a influência desta variável entre os grupos foi a responsável pela diferença de desempenho. Na recuperação tardia (Lista de Palavras – II), porém, a diferença continuou significante mesmo quando controlada para abuso/dependência de substância. Não houve diferença significativa entre os grupos na tarefa de reconhecimento e na curva de aprendizagem para a Lista de Palavras.

Na tarefa que avalia a memória visual para Faces não houve diferença significativa na quantidade de estímulos de faces reconhecidas corretamente nem logo após a apresentação (Faces I) nem depois de 30 minutos (Faces II). A quantidade de faces retidas na memória (Porcentagem de Retenção) também não mostrou diferença significativa entre pacientes e controles. É possível afirmar que o processo de retenção do material visual foi eficiente, pois os dois grupos tiveram porcentagens altas de retenção.

Os subtestes do *Short Cognitive Test* (SKT) que visam avaliar a recuperação imediata, recuperação tardia e reconhecimento de estímulos visuais, mostraram diferenças significativas de desempenho entre controles e pacientes, dos primeiros sobre os segundos. O escore de memória (Escore de Memória – SKT) é fornecido com base na quantidade de estímulos visuais omitidos em cada tarefa. O grupo controle omitiu significativamente menos estímulos visuais do que os pacientes, mostrando que o desempenho dos controles foi significativamente melhor do que o do grupo de pacientes em tarefas de memória visual imediata, tardia e de reconhecimento do SKT. O índice de recuperação tardia perdeu a significância quando as comparações foram repetidas e controladas para abuso ou dependência de substâncias.

O abuso ou dependência de substâncias mostrou exercer influência em várias tarefas de memória como: a curva de aprendizagem da Memória Lógica, Lista de Palavras Total, cuja tarefa envolve processos de aprendizagem verbal, porcentagem de retenção de Lista de Palavras e recuperação tardia de estímulos visuais. A influência desta variável não pôde ser controlada em outros testes de memória cujos resultados não mostraram distribuição normal.

4.2.1.4. Avaliação das Funções Executivas

A Tabela 9 apresenta os resultados e as comparações entre os grupos controle e psicoses como um todo nas provas de funções executivas.

Tabela 9 - Comparação do desempenho de pacientes e controles nos testes de funções executivas

Testes Neuropsicológicos	Controles (n= 70)	Psicoses como um todo (n= 56)	Valor do Teste Estatístico	P valor	ANCOVA ² (significância estatística)	
	Média (DP)	Média (DP)			F	P
Funções Executivas						
Fluência Verbal (FAS)	36.56 (10.74)	31.70 (10.32)	2.568	0.011	6.603	0.011
Fluência Verbal (animais)	16.86 (4.73)	14.55 (4.83)	2.690	0.008	7.154	0.008
Dígitos Indiretos (Max:14)	5.23 (2.17)	4.52 (1.97)	1.988	0.049	3.691	0.057
Hayling-erro tipo A (Max: 15)	1.51 (1.70)	2.40 (3.17)	1712.500 ¹	0.407	_____	_____
Hayling-erro tipo B (Max: 15)	3.78 (3.14)	3.47 (2.81)	1795.500 ¹	0.702	_____	_____
Tempo de Latência – Parte A	19.91 (19.35)	32.67 (37.76)	1432.000 ¹	0.028	_____	_____
Tempo de Latência – Parte B	62.21 (53.15)	69.92 (57.36)	1632.500 ¹	0.450	_____	_____
Brixton Total (nº erros) (Max: 54)	25.13 (5.74)	27.29 (6.84)	1.922	0.057	3.645	0.059

Utilizado Teste t de Student para variáveis com distribuição normal. ¹ O teste U de Mann-Whitney foi aplicado às variáveis sem distribuição normal. ² Incluindo abuso ou dependência de substância como covariável. O traçado está presente em células em que a ANCOVA não se aplica, por terem sido usados testes não paramétricos. Os números em negrito representam significância estatística de $p < 0.05$. Md: Média; DP: Desvio-Padrão.

O desempenho dos grupos mostrou diferença significativa tanto na prova de fluência verbal semântica, quanto na fonológica. Os controles foram capazes de produzir mais palavras quando o “alvo” foi uma letra e quando foi uma categoria semântica (animais). A significância manteve-se mesmo quando a análise controlou a influência da variável abuso ou dependência de substância, mostrando que a diferença de desempenho entre os grupos existe apesar da diferença da frequência de abuso ou dependência.

No subteste de Dígitos Indiretos, medida de memória de trabalho, foi encontrada diferença significativa entre os grupos pacientes e controle, sendo melhor o desempenho dos controles. Esta diferença deixou de ser significativa depois do controle da variável abuso ou dependência de substâncias.

No teste de Hayling e Brixton, não houve diferença significativa no número de erros, nem frente à situação comuns (Parte A), nem nas inusitadas (Parte B). Com relação ao tempo que cada grupo demorou para organizar e fornecer as respostas, houve diferença significativa nas situações comuns (Parte A), sendo os pacientes bem mais lentos do que os controles. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao tempo necessário para iniciar respostas nas situações não usuais (Parte B). O teste de Brixton também não mostrou diferença significativa quanto ao número de erros cometidos pelos grupos.

4.2.1.5. Comparação do desempenho de pacientes com psicoses e controles por domínio cognitivo

Os resultados das comparações do grupo de pacientes com psicoses como um todo e os controles encontram-se na Tabela 10.

Tabela 10. Comparações dos Z - escores dos pacientes como um todo e controles

Domínios	α de Cronbach	Pacientes ¹ Média (DP)	MANOVA p ³	Diferenças entre-grupos	MANCOVA p ⁴	Diferenças entre-grupos
Funcionamento Intelectual	—	-0.36 (1.00)	0.049	C > P	0.030	C > P
Amplitude atencional	—	-0.21 (0.85)	0.209	—	0.223	—
Velocidade Processamento da Informação ²	—	0.58 (1.18)	0.004	P > C	< 0.001	P > C
Memória Verbal	0.909	-0.79 (1.15)	< 0.001	C > P	< 0.001	C > P
Memória Visual	0.621	-0.66 (1.54)	0.064	—	0.111	—
Memória de Trabalho	—	-0.34 (0.92)	0.049	C > P	0.057	—
Fluência Verbal	0.752	-0.51 (0.93)	0.005	C > P	0.003	C > P
Functionamento Executivo ²	0.624	0.44 (1.38)	0.174	—	0.111	—

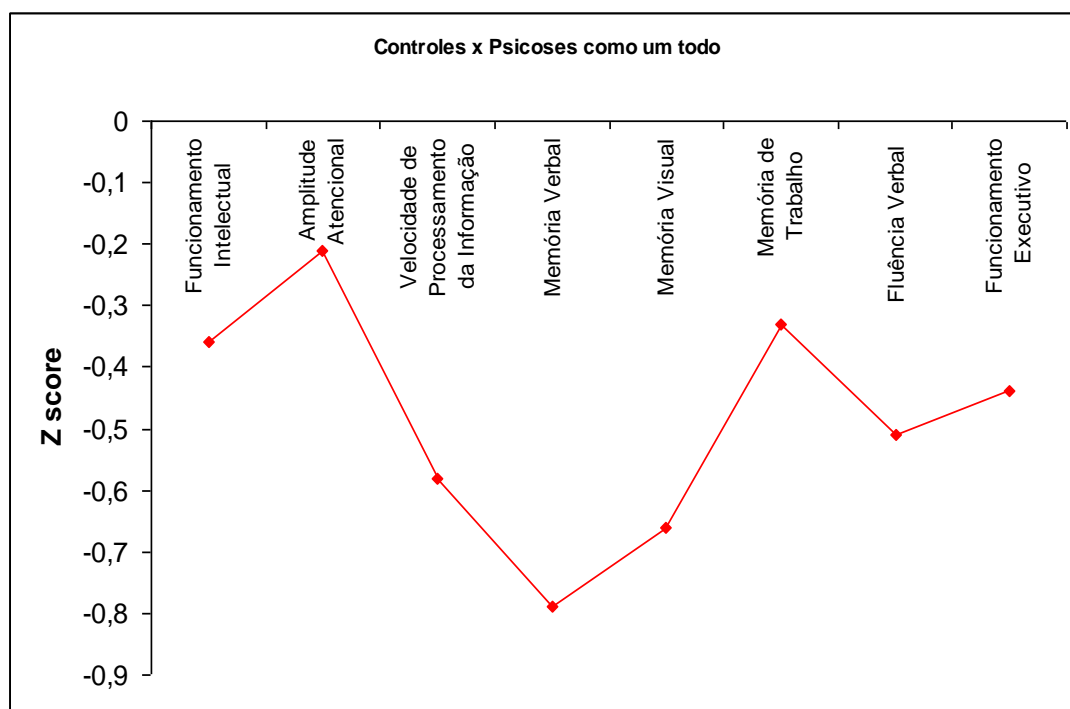
Abreviaturas: P = psicoses como um todo; C=controles.¹ Médias (DP) valores em unidades de escores padronizados (z escore); ² Valores mais altos denotam desempenho pior nos testes. ³ MANOVA da diferença dos escores brutos dos testes compondo cada domínio. ⁴ Incluindo abuso/dependência de substâncias como covariável. Celulas sem valor de alpha são domínios de medidas simples. Resultados em negrito alcançaram valor de $p < 0.05$.

O perfil dos escores do grupo de psicoses como um todo, indicou que os pacientes com psicoses funcionais tiveram desempenho pior em todos os domínios cognitivos, quando comparados aos controles. Os resultados da MANOVA (Tabela 10) mostraram que os pacientes diferiram significativamente dos controles em 5 dos 8 domínios cognitivos investigados, incluindo: funcionamento intelectual, velocidade de processamento, memória verbal, memória de trabalho e fluência verbal. Estes resultados indicaram a tendência a um perfil de déficits generalizados nos sujeitos com psicoses (Tabela 10). O domínio que exibiu prejuízo maiores nos pacientes versus controles foi a memória verbal ($F_{(1;123)} = 19.455$; $p < 0.001$). As

diferenças entre grupos se manteve estatisticamente significativa quando as análises foram repetidas com controle da variável abuso/dependência de substâncias ($F_{(1;109)} = 20.545$; $p < 0.001$), com exceção dos escores de memória de trabalho, que passaram a apresentar tendência à significância, continuando a haver desempenho pior nos pacientes em relação aos controles ($F_{(1; 110)} = 3.707$; $p = 0.057$).

Os resultados foram transportados para o gráfico abaixo para facilitar a visualização.

Figura 1- Perfil cognitivo dos pacientes como um todo em comparação aos controles nos domínios avaliados com base no Z – escore



Os valores dos domínios de velocidade de processamento da informação e funcionamento executivo foram transformados em valores negativos para facilitar visualização, pois os domínios com valores maiores indicam pior desempenho

4.2.2. Comparações do desempenho entre os controles assintomáticos e os subgrupos esquizofrenia e psicoses afetivas

4.2.2.1. Eficiência Intelectual

Os resultados obtidos pelos subgrupos diagnósticos e grupo controle e as comparações entre eles no funcionamento intelectual são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11: Resultados das análises comparando escores dos testes neuropsicológicos de pacientes com esquizofrenia e psicoses afetivas

Testes Neuropsicológicos	Esquizofrenia (n= 34)	Psicoses Afetivas (n= 22)	Valor do Teste ¹ (excluindo controles)	P valor	ANCOVA ² (excluindo controles)		Valor do Teste ⁴ (incluindo controles F	p valor	Comparações múltiplas 2 a 2	ANCOVA ³ (incluindo controles)	
	Média (DP)	Média (DP)			F	P				F	P
Funções Globais											
Vocabulário (Max: 80)	46.35 (13.15)	52.68 (12.31)	1.803	0.077	4.022	0.050	3.605	0.030	C > E	4.598	0.012 C > E
Matrizes de Raciocínio (Max:35)	19.00 (7.99)	19.64 (8.02)	0.290	0.772	0.107	0.745	1.583	0.209	—	2.186	0.117
QI Estimado	85.76 (17.89)	91.23 (17.77)	1.251	0.268	1.298	0.260	2.600	0.078	—	3.221	0.044 C > E

¹ Teste t de *Student* para amostras independentes. ² Incluindo gênero como covariável. ³ Incluindo gênero e abuso ou dependência de substâncias como covariáveis. Os números em negrito representam significância estatística de $p < 0.05$. ⁴ ANOVA utilizando comparações *Post hoc* com o teste de Bonferroni. O traçado está presente em células nas quais as comparações múltiplas não foram usadas. Md: Média; DP: Desvio- Padrão.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos de pacientes com esquizofrenia e psicoses afetivas quanto ao Vocabulário, Raciocínio Matricial e QI Estimado. O mesmo resultado manteve-se após análise, controlando a influência da variável gênero entre os subgrupos.

As análises comparando o desempenho dos grupos controle, esquizofrenia e psicoses afetivas, mostraram diferença estatisticamente significativa na medida de capacidade de abstração e generalização (Vocabulário) entre os grupos controle e esquizofrenia. Esse dado mostrou que o grupo de esquizofrenia apresentava nível funcional ou instrumental significativamente pior que o de controles. O mesmo resultado se manteve após análise controlando para as diferenças entre gênero e abuso/ dependência de substâncias. O desempenho dos três grupos no Raciocínio Matricial não mostrou diferença estatisticamente significativa antes nem depois das análises com controle de variáveis. O coeficiente intelectual estimado (QI Estimado) só mostrou diferença significativa entre os grupos controle e esquizofrenia, depois que a influência das variáveis gênero e abuso/dependência de substâncias foram controladas.

4.2.2.2. Comparação de desempenho entre os subgrupos esquizofrenia, psicoses afetivas e controles assintomáticos nas provas de atenção

Os resultados obtidos pelos subgrupos diagnósticos e grupo controle e as comparações entre eles nas provas atencionais são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 – Comparações do desempenho dos subgrupos diagnósticos, com e sem os controles nos testes de funções atencionais

Testes Neuropsicológicos	Esquizofrenia (n= 34)	Psicoses Afetivas (n= 22)	Valor do Teste (excluindo os controles)	p valor	ANCOVA ² (excluindo controles)		Valor do Teste (incluindo controles) F	Valor de p	Comparações múltiplas 2 a 2	ANCOVA ⁴ (incluindo controles)	
					F	p				F	P
	Md (DP)	Md (DP)									
Atenção											
Dígitos Diretos (Max:16)	8.15 (2.30)	7.27 (1.88)	2.218	0.142	1.373	0.246	1.706	0.186	—	1.243	0.267
Escore atencional (SKT) (max: 0)	4.15 (3.01)	3.77 (3.26)	0.194	0.662	0.410	0.525	10.318 ³	0.006	E > C	—	—

Abreviaturas: C: controles; E: esquizofrenia. ¹ Utilizado teste U de Mann-Whitney, nos demais foi utilizado Teste t de *Student* para amostras independentes. Os números em negrito representam significância estatística de $p < 0.05$. ² Incluindo gênero como covariável. ³ Utilizado teste de Kruskal-Wallis. ⁴ Incluindo gênero e abuso ou dependência de substâncias como covariáveis. Md: Média; DP: Desvio- Padrão.

A medida de amplitude atencional, fornecida através do subteste Dígitos Diretos, não mostrou diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos de pacientes com esquizofrenia e os com psicoses afetivas, nem entre estes e os controles, nem antes nem depois das análises com controle das variáveis gênero e abuso ou dependência de substâncias.

A velocidade de processamento da informação foi avaliada através dos subtestes do SKT, que fornecem medida através do Escore Atencional (SKT). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos diagnósticos nem antes nem depois do controle das variáveis. Quando o grupo controle foi incluído nas análises, ficou evidente que o grupo de pacientes com esquizofrenia demorou significativamente mais tempo para processar as informações.

4.2.2.3. Avaliação dos Processos de Memória

Na Tabela 13 são apresentados os resultados obtidos pelos subgrupos esquizofrenia, psicoses afetivas e controles assintomáticos, bem como a comparação entre eles em tarefas de memória.

Tabela 13 – Desempenho dos subgrupos esquizofrenia, psicoses afetivas e controles assintomáticos nas tarefas de memória

Testes Neuropsicológicos	Esquizofrenia (n= 34)	Psicoses Afetivas (n= 22)	Valor do Teste (excluindo controles)	p valor	ANCOVA ³ (excluindo controles)		Valor do Teste (incluindo controles)	p valor	Comparações múltiplas 2 a 2	ANCOVA ⁴ (incluindo controles)	
					F	P				F	p
Memória											
Memória Lógica I (Max: 75)	25.21 (10.94)	30.23 (14.36)	2.196	0.144	2.568	0.115	9.481	< 0.0001	C > E	10.282	< 0.001
Memória Lógica II (Max: 50)	14.47 (7.98)	19.27 (10.40)	3.804	0.056	3.857	0.055	19,272 ²	0.001	C > E	_____	_____
Reconhecimento ML (Max: 30)	21.79 (4.25)	23.32 (4.02)	0.177	0.186	3.112	0.083	10.619	< 0.0001	C > E	11.738	< 0.001
Curva Aprendizagem ML	2.88 (2.66)	3.95 (2.21)	0.154	0.122	2.710	0.106	3.970	0.021	C > E	3.236	0.043
Porcentagem Retenção ML (Max: 100)	73.12 (29.04)	73.59 (22.94)	1.791	0.949	0.191	0.664	3.108	0.048	C > E	3.868	0.024
Lista de Palavras Total I (Max: 48)	28.65 (7.05)	31.68 (8.33)	2.145	0.149	2.845	0.098	9.571	< 0.0001	C > E	11.364	< 0.001
Lista de Palavras Total II (Max: 12)	6.44 (3.19)	7.59 (3.50)	1.606	0.210	1.823	0.183	7.322	0.001	C > E	8.219	< 0.001
Reconhecimento LP	22.12 (2.85)	21.77 (4.96)	0.714	0.742	0.013	0.911	2.718	0.070	_____	2.854	0.061
Curva de Aprendizagem LP	4.91 (1.82)	5.23 (4.10)	1.201	0.695	0.033	0.856	0.177	0.838	_____	0.134	0.875
Porcentagem de Retenção LP (Max:100)	66.53 (27.54)	72.55 (29.07)	0.227	0.438	0.909	0.345	3.925	0.022	C > E	4.723	0.011
Faces I (Max:48)	35.35 (4.65)	38.43 (5.43)	4.995	0.030	6.521	0.014	2.938	0.057	_____	3.274	0.041
Faces II (Max:48)	35.35 (5.77)	37.71 (5.08)	2.377	0.129	3.069	0.086	2.631	0.076	_____	3.356	0.038 c/e
Porcentagem Retenção Faces (Max:100)	95.15 (11.26)	97.05 (7.20)	1.856	0.179	0.337	0.564	0.998	0.372	_____	1.169	0.314
Escore de Memória (SKT) (Max: 0)	0.94 (1.32)	0.73 (1.12)	345,000 ¹	0.590	_____	_____	11,438 ²	0.003	E > C	_____	_____

Abreviaturas: C= controles; E= esquizofrenia.¹ Utilizado teste U de Mann-Whitney, nos demais foi utilizado Teste t de Student para amostras independentes. Os números em negrito representam significância estatística de $p < 0.05$. ² Utilizado teste de Kruskal Wallis e nas demais ANOVA com post hoc de Bonferroni. ³Incluindo gênero como covariável. ⁴ Incluindo gênero e abuso ou dependência de substâncias como covariáveis.

A comparação do desempenho entre os subgrupos esquizofrenia e psicoses afetivas mostrou diferença estatisticamente significativa apenas na tarefa de reconhecimento imediato de faces (Faces I), o que se manteve após ANCOVA controlando para gênero.

Quando as análises incluíram os controles, ficou evidente a existência de diferenças estatisticamente significativas entre o desempenho dos grupos controle e esquizofrenia, sempre dos primeiros sobre os segundos em 8 das 14 tarefas de memória realizadas, sendo elas: memória verbal imediata, tardia, reconhecimento, e curva de aprendizagem de material verbal com encadeamento semântico; memória verbal imediata, tardia e porcentagem de retenção para estímulos verbais sem conexão entre eles. As mesmas diferenças mantiveram-se após controle para gênero e abuso ou dependência de substâncias. Não foi estatisticamente significativa a diferença de desempenho entre os três grupos quanto ao reconhecimento e curva de aprendizagem da Lista de Palavras. Assim, fica claro que os resultados não mostraram perfil neuropsicológico diferente dos pacientes com esquizofrenia e com psicoses afetivas no seguimento precoce (aproximadamente 1 ano depois) nas tarefas de memória verbal.

Em tarefas envolvendo memória visual imediata, tardia e reconhecimento frente ao confronto visual (SKT), houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos controles e esquizofrenia. Os resultados mostraram que o número de omissões foi maior no grupo da esquizofrenia, o que se manteve após ANCOVA. O escore de memória fornecido pelo SKT não mostrou diferenças significativas entre os grupos diagnósticos, embora o grupo das psicoses afetivas tenha tido desempenho

melhor do que o da esquizofrenia em tarefas de memória visual no seguimento precoce.

4.2.2.4. Avaliação das Funções Executivas

A Tabela 14 apresenta os resultados e as comparações entre os subgrupos esquizofrenia, psicoses afetivas e controles assintomáticos nas provas de funções executivas.

Tabela 14 – Desempenho dos grupos diagnósticos com e sem os controles nas provas de funções executivas

Testes Neuropsicológicos	Esquizofrenia (n= 34)	Psicoses Afetivas (n= 22)	Valor do Teste (excluindo controles) F	P valor	ANCOVA ³ (excluindo controles)		Valor do Teste (incluindo controles) F	P valor	Comparações múltiplas 2 a 2	ANCOVA ⁴ (incluindo controles)	
	Md (DP)	Md (DP)			F	P				F	p
	Funções Executivas										
Fluência Verbal	30.91 (10.61)	32.91 (9.97)	0.496	0.484	0.554	0.460	3.521	0.033	C > E	4.286	0.016
Fluência Verbal (Animais)	14.29 (4.80)	14.95 (4.97)	0.246	0.622	0.508	0.479	3.724	0.027	C > E	5.231	0.007
Dígitos Indiretos (Max: 14)	4.74 (1.88)	4.18 (2.11)	326.000 ¹	0.412	_____	_____	4.540 ²	0.103	_____	_____	_____
Hayling- erro tipo A (Max:15)	2.88 (3.27)	1.68 (2.93)	264.000 ¹	0.079	_____	_____	4.415 ²	0.110	_____	_____	_____
Hayling-erro tipo B (Max:15)	3.94 (2.83)	2.77 (2.69)	2.335	0.132	0.966	0.330	2.418 ²	0.299	_____	_____	_____
Tempo de Latência – A	33.16 (31.69)	31.95 (45.99)	278.500	0.195	_____	_____	6.340 ²	0.042	E > C	_____	_____
Tempo de Latência – B	71.61 (47.73)	67.55 (69.88)	0.361	0.802	1.277	0.264	1.463	0.481	_____	0.766	0.467
Brixton (nº erros bruto) (Max: 54)	28.18 (7.06)	25.86 (6.36)	1.509	0.225	1.575	0.215	2.762	0.067	_____	3.478	0.034 e>c

Abreviaturas: C=controles; E=esquizofrenia.¹ Utilizado teste não-paramétrico U de Mann-Whitney. ² H de Kruskal Wallis Test ³Incluindo gênero como covariável. ⁴ Incluindo abuso ou dependência de substâncias e gênero como covariáveis. O traçado está presente em células em que a ANCOVA não se aplica, por terem sido usados testes não paramétricos. Os números em negrito representam significância estatística de $p < 0.05$.

O desempenho dos subgrupos esquizofrenia e psicoses afetivas não mostrou diferenças significativas em nenhuma das provas de funções executivas, mesmo após controle da variável gênero pela ANCOVA.

Quando as comparações passaram a incluir os controles e os subgrupos diagnósticos, ficou evidente que a capacidade de busca associativa, envolvendo agilidade mental e utilização de estratégias para produção de palavras foi significativamente pior no grupo de pacientes com esquizofrenia em comparação aos controles, tanto antes quanto depois do controle das variáveis. Os testes que avaliam estas habilidades são a Fluência Verbal fonológica (FAS) e a semântica (Fluência Animais). Tal discrepância não pareceu ocorrer em decorrência de diferenças na utilização de estratégias, podendo ter como hipóteses explicativas a redução da capacidade de busca associativa e da agilidade mental.

O tempo necessário para que o indivíduo comece a produzir uma resposta frente às situações usuais (Tempo de Latência Hayling A) mostrou-se significativamente maior nos pacientes com esquizofrenia do que nos de controles. Embora as respostas às situações inusitadas sejam mais trabalhosas e complexas (Tempo de Latência Hayling B), não fizeram com que os grupos controle, esquizofrenia e psicoses afetivas diferissem significativamente quanto ao tempo recrutado para a organização, planejamento e produção de uma resposta. Como não houve diferença significativa na quantidade de erros de nenhum dos subgrupos, pode-se compreender que o prejuízo encontrado na tarefa de função executiva ocorreu devido à lentidão no processo de planejamento e organização da resposta.

Outro aspecto do funcionamento executivo que mostrou diferença significativa entre pacientes com esquizofrenia e controles foi a habilidade de

decodificar e antecipar as regras implícitas na tarefa de antecipação espacial com base no fornecimento de *feedbacks*. Os pacientes com esquizofrenia cometeram significativamente mais erros do que os controles, após a introdução do controle das variáveis gênero e abuso ou dependência de substâncias.

4.2.2.5. Comparação entre o desempenho de pacientes com esquizofrenia, psicoses afetivas e controles por domínio cognitivo

Os resultados da Tabela 15 apresentam as comparações entre subgrupos de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia ou psicoses afetivas por domínio cognitivo, enquanto os escores Z para cada domínio são fornecidos na Figura 2.

Tabela 15. Comparações dos Z - escores para pacientes com esquizofrenia e psicoses afetivas versus grupo controle

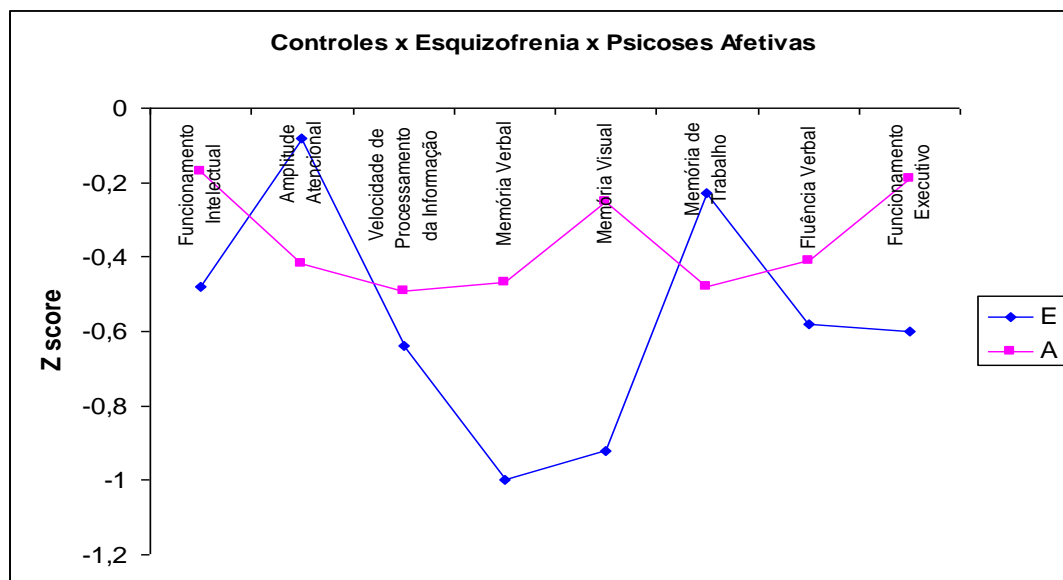
Domínios	Esquizofrenia ¹ (n=34) Média (DP)	Psicoses Afetivas ¹ (n=22) Média (DP)	MANOVA <i>p</i> ³	Diferenças entre grupos ⁵	MANCOVA <i>p</i> ⁴	Diferenças entre grupos ⁶
Funcionamento Intelectual	-0.48 (1.01)	-0.17 (1.00)	0.078	—	0.044*	C > E
Amplitude Atencional	-0.08 (0.90)	-0.42 (0.74)	0.186	—	0.267	—
Velocidade de processamento da Informação ²	0.64 (1.14)	0.49 (1.24)	0.013	E > C	0.001	E > C; A > C
Memória Verbal	-1.00 (1.00)	-0.47 (1.31)	< 0.001	C > E	< 0.001	C > E
Memória Visual	-0.92 (1.54)	- 0.25 (1.47)	0.019	C > E	0.027	C > E
Memória de trabalho	-0.024 (0.88)	-0.50 (0.98)	0.096	—	0.064	—
Fluência Verbal	-0.58 (0.91)	-0.41 (0.98)	0.015	C > E	0.002	C > E
Funcionamento executivo ²	0.60 (1.14)	0.19 (1.67)	0.143	—	0.042	E > C

Abreviaturas: C=controles; E=esquizofrenia; A= psicoses afetivas.¹ Médias (DP) valores em unidades de escores padronizados (z escore); ² Valores mais altos denotam desempenho pior nestes testes.³MANOVA da diferença de escores brutos dos testes compondendo cada domínio. ⁴Incluindo gênero e abuso/dependência de substâncias como covariáveis. ⁵ Teste de Tukey foi usado para identificar os grupos responsáveis pelas diferenças depois das comparações 2 a 2. ⁶ Teste de contraste das diferenças entre os grupos. Resultados em negritam atingiram valor de $p < 0.05$.

Pacientes com esquizofrenia e com psicoses afetivas não diferiram significativamente entre si em nenhum dos domínios cognitivos (Tabela 15). Quando comparações separadas foram realizadas dos controles *versus* sujeitos com esquizofrenia e psicoses afetivas, prejuízos foram observados nos dois grupos de pacientes *versus* controles (Figure 2 e Tabela 15). O grupo da esquizofrenia mostrou deficits significativos em 4 dos 8 domínios cognitivos em comparação com os controles, incluindo: velocidade de processamento da informação ($F_{(2; 122)} = 4.520$; $p = 0.013$); memória verbal ($F_{(2; 122)} = 11.798$; $p < 0.001$); memória visual ($F_{(2; 120)} = 4.071$; $p = 0.019$) e fluência verbal ($F_{(2; 123)} = 4.366$; $p = 0.015$). Os prejuízos no grupo da esquizofrenia continuaram presentes nos domínios do funcionamento intelectual ($F_{(2; 108)} = 3.221$; $p = 0.044$) e funções executivas ($F_{(2; 101)} = 3.265$; $p = 0.042$) depois de cálculo de MANCOVA controlando para gênero e abuso/dependência de substâncias. O grupo de psicoses afetivas também tendeu a apresentar desempenho pior do que os controles em todos os domínios cognitivos (Figura 2), mas tais diferenças só alcançaram significância estatística na velocidade de processamento da informação, quando controlando para gênero (Tabela 15).

Os resultados foram transformados em gráficos para facilitar a visualização e são apresentados na Figura 2.

Figure 2 – Perfil neuropsicológico da esquizofrenia e psicoses afetivas em comparação com controles



Abreviaturas: E: esquizofrenia; A: psicoses afetivas. Os valores dos domínios de velocidade de processamento da informações e funcionamento executivo foram transformados em valores negativos para facilitar a visualização, pois os valores maiores indicam pior desempenho.

4.3. Investigação da associação entre o desempenho cognitivo e as variáveis clínicas e demográficas

4.3.1. Análise dos dados clínicos em relação às medidas de funcionamento cognitivo

A análise de correlação entre as variáveis demográficas e clínicas e as provas cognitivas utilizaram o teste de correlação de Spearman, por envolverem variáveis com distribuição não normal. Os resultados encontram-se na Tabela 16.

Tabela 16 – Resultados da correlação de Spearman envolvendo variáveis clínicas, demográficas e resultados nos testes cognitivos

Provas Cognitivas	Idade	Escolaridade	Idade de início	Tempo história (dias)	DUP	PANSS Negativa	PANSS Positiva	Escala Depressão	Escala Mania
Vocabulário	0.057 p=0.676	0.585 p < 0.001	0.031 p =0.824	0.284 p = 0.036	- 0.049 p = 0.724	- 0.187 p = 0.242	- 0.163 p = 0.310	- 0.199 p = 0.444	- 0.114 p = 0.662
Matrizes Raciocínio	-0.152 p=0.264	0.543 p < 0.001	- 0.119 p = 0.385	0.367 p = 0.006	0.002 p = 0.986	- 0.081 p = 0.613	0.115 p = 0.479	- 0.316 p = 0.216	- 0.033 p = 0.899
QI Estimado	0.016 p=0.910	0.625 p < 0.001	0.022 p = 0.875	0.334 p = 0.013	- 0.075 p = 0.588	- 0.192 p = 0.229	-0.058 p = 0.719	- 0.294 p = 0.252	-0.101 p = 0.701
Dígitoa Diretos	-0.189 p=0.163	0.134 p=0.326	-0.113 p =0.413	0.113 p = 0.411	0.175 p = 0.202	0.177 p = 0.268	0.019 p = 0.904	- 0.533 p = 0.027	0.322 p = 0.207
SKT Atenção	0.145 p=0.285	- 0.202 p=0.135	0.134 p= 0.331	-0.045 p= 0.745	0.087 p=0.526	0.214 p= 0.179	0.071 p = 0.658	0.684 p = 0.002	0.226 p= 0.384
Memória Lógica I	-0.038 p=0.783	0.461 p < 0.001	- 0.030 p= 0.827	0.261 p= 0.054	0.001 p= 0.995	- 0.076 p= 0.638	- 0.106 p=0.509	- 0.441 p= 0.077	-0.117 p= 0.655
Memória Lógica II	-0.104 p=0.449	0.419 p =0.001	- 0.091 p = 0.513	0.412 p= 0.002	0.158 p= 0.253	- 0.220 p= 0.173	0.089 p=0.587	- 0.349 p= 0.170	- 0.219 p=0.399

continuação

Provas Cognitivas	Idade	Escolaridade	Idade de início	Tempo história (dias)	DUP	PANSS Negativa	PANSS Positiva	Escala Depressão	Escala Mania
Reconhecimento ML	-0.094 p=0.490	0.428 p=0.001	- 0.100 p= 0.468	0.384 p= 0.004	0.192 p= 0.161	- 0.212 p= 0.184	0.036 p=0.822	- 0.256 p= 0.321	-0.320 P= 0.211
Curva Aprendizagem ML	0.040 p=0.768	- 0.123 p=0.367	- 0.057 p= 0.679	- 0.065 p= 0.637	- 0.087 p= 0.525	- 0.215 p= 0.178	0.247 p= 0.119	- 0.285 p= 0.268	- 0.327 p= 0.200
Porcentagem de Retenção ML	-0.109 p=0.424	0.292 p=0.029	- 0.139 p=0.313	0.398 p= 0.003	0.184 p= 0.178	- 0.055 p= 0.733	0.097 p= 0.545	- 0.039 p= 0.881	- 0.294 p= 0.252
LP I	-0.146 p=0.283	0.447 p=0.001	- 0.091 p= 0.509	0.256 p= 0.059	0.005 p=0.969	-0.281 p= 0.075	-0.311 p= 0.047	- 0.569 p=0.017	0.081 p= 0.758
LP II	-0.118 p=0.388	0.373 p=0.005	- 0.076 p=0.580	0.287 p= 0.034	0.114 p=0.408	-0.273 p= 0.084	0.068 p= 0.672	- 0.550 p=0.022	0.034 p= 0.896
Reconhecimento LP	-0.091 p=0.503	0.263 p = 0.050	-0.139 p= 0.313	0.367 p= 0.006	0.107 p= 0.439	-0.190 p= 0.233	0.031 p= 0.847	- 0.553 p= 0.021	0.041 p= 0.876
Curva Aprendizagem LP	0.039 P=0.773	0.093 p = 0.496	- 0.011 p=0.939	- 0.013 p = 0.925	0.033 p = 0.812	0.062 p = 0.700	0.008 p =0.958	- 0.142 p = 0.587	0.227 p = 0.380

continuação

Provas Cognitivas	Idade	Escolaridade	Idade de início	Tempo história (dias)	DUP	PANSS Negativa	PANSS Positiva	Escala Depressão	Escala Mania
Porcentagem de Retenção LP	-0.143 p=0.293	0.222 p = 0.100	- 0.069 p = 0.614	0.172 p = 0.209	0.063 p = 0.646	- 0.203 p = 0.203	0.146 p = 0.361	- 0.527 p = 0.030	- 0.033 p = 0.899
Faces I	-0.221 p=0.104	0.387 p = 0.004	- 0.117 p = 0.399	- 0.057 p =0.683	- 0.049 p = 0.723	- 0.151 p = 0.353	- 0.138 p = 0.397	- 0.357 p = 0.160	- 0.306 p = 0.232
Faces II	-0.273 p=0.044	0.304 p = 0.024	- 0.156 p = 0.259	- 0.118 p = 0.395	- 0.140 p = 0.314	- 0.103 p = 0.526	- 0.119 p = 0.465	- 0.237 p =0.361	- 0.034 p = 0.896
Porcentagem Retenção Faces	-0.238 p=0.080	0.031 p = 0.028	- 0.239 p = 0.081	- 0.041 p = 0.769	- 0.022 p = 0.877	- 0.216 p = 0.181	- 0.105 p = 0.517	- 0.419 p = 0.094	0.502 p = 0.070
SKT memória	0.289 p=0.031	0.111 p = 0.415	-0.249 p = 0.066	0.014 p = 0.918	-0.089 p = 0.520	0.383 p = 0.014	0.276 p = 0.081	0.489 p = 0.046	0.059 p = 0.821
Dígitos Indiretos	-0.194 p=0.153	0.182 p = 0.179	-0.129 p = 0.347	0.420 p = 0.001	0.048 p =0.727	0.026 p = 0.870	0.049 p = 0.760	-0.522 p = 0.032	0.200 p = 0.442
FAS	0.067 p=0.623	0.411 p = 0.002	0.139 p = 0.313	0.252 p = 0.063	- 0.028 p = 0.839	- 0.216 p = 0.175	-0.090 p = 0.578	- 0.447 p = 0.072	0.005 p = 0.986

continuação

Provas Cognitivas	Idade	Escolaridade	Idade de início	Tempo história (dias)	DUP	PANSS Negativa	PANSS Positiva	Escala Depressão	Escala Mania
Fluência Animais	-0.277 p=0.039	0.362 p = 0.006	- 0.271 p = 0.045	0.273 p = 0.043	0.034 p = 0.806	- 0.138 p = 0.388	-0.087 p = 0.588	- 0.577 p = 0.015	0.245 p = 0.343
Hayling A (tpo)	0.194 p=0.160	- 0.188 p = 0.174	0.133 p = 0.341	0.094 p = 0.505	0.131 p = 0.349	0.127 p = 0.440	0.185 p = 0.260	0.399 p = 0.126	0.359 p = 0.172
Hayling B (tpo)	0.001 P=0.995	-0.162 p = 0.246	- 0.020 p = 0.887	0.085 p = 0.550	0.295 p = 0.034	0.233 p = 0.159	0.003 p = 0.985	0.240 p = 0.371	0.238 p = 0.375
Hayling (erros A)	0.005 P=0.970	- 0.275 p = 0.043	- 0.022 p= 0.876	- 0.098 p= 0.482	0.254 p= 0.064	0.093 p= 0.567	- 0.085 p= 0.601	0.556 p= 0.021	0.414 p= 0.099
Hayling (erros B)	-0.166 P=0.226	- 0.058 p = 0.673	- 0.072 p = 0.605	- 0.171 p = 0.215	0.077 p = 0.581	0.161 p = 0.322	0.185 p = 0.254	- 0.054 p = 0.837	- 0.079 p = 0.762
Brixton (erros)	-0.027 P=0.842	-0.394 p=0.003	-0.011 p=0.936	- 0.254 p= 0.064	0.1116 p=0.404	0.131 p=0.419	0.087 p= 0.594	0.416 p= 0.097	- 0.104 p= 0.692

QI: coeficiente intelectual; MLI: memória lógica imediata; MLII: memória lógica tardia; LP I: lista de palavras imediata; LP II: lista de palavras tardia; Faces I: reconhecimento de faces imediato; Faces II: reconhecimento de faces tardio. Os números em negrito representam significância estatística de $p < 0.05$.

Os subtestes de Vocabulário, Matrizes de Raciocínio e medida de Coeficiente Intelectual estimado mostraram correlação positiva com a escolaridade e com a duração da história da doença.

A esfera de atenção teve seus resultados influenciados desfavoravelmente pelos sintomas depressivos. A amplitude atencional (Dígitos Diretos) reduziu à medida que os sintomas depressivos aumentaram, o que foi mostrado com base na correlação negativa. A velocidade de processamento da informação (Escore de Atenção – SKT) teve correlação positiva, mostrando que o aumento da gravidade dos sintomas depressivos tornou o processamento das informações mais lento.

O desempenho dos pacientes nas provas de memória verbal foi amplamente influenciado, positivamente, pela escolaridade. Foram significativas as correlações com a Memória Lógica Imediata, Memória Lógica Tardia, Reconhecimento de Memória Lógica, Porcentagem de Retenção de Memória Lógica, Lista de Palavras Imediata e Tardia e Porcentagem de Lista de Palavras. A Curva de Aprendizagem da Memória Lógica e também a Lista de Palavras não mostraram correlação com nenhuma variável. A Memória Lógica Tardia, Reconhecimento de Memória Lógica, Porcentagem de Retenção da Memória Lógica, Lista de Palavras Tardia e Reconhecimento da Lista de Palavras tiveram correlação positiva com o tempo de história da doença. A Lista de Palavras Imediata teve associação negativa com os sintomas positivos (PANSS Positiva) e com os negativos (PANSS Negativa), evidenciando que a quantidade de palavras recuperadas espontaneamente depois de trinta minutos diminuiu com o aumento da gravidade destes sintomas. A Lista de Palavras Tardia, o Reconhecimento de Lista de Palavras e a Porcentagem de

Retenção da mesma tiveram correlação negativa apenas com os sintomas negativos, tendo seu desempenho prejudicado pelo aumento destes.

Os aspectos de memória visual foram investigados através do teste de Reconhecimento de Faces Imediato e Tardio, e pela Porcentagem de Retenção de Faces. A análise realizada mostrou influência positiva da escolaridade sobre o desempenho nas três tarefas. Quando avaliada através de tarefas envolvendo processos de evocação espontânea, os resultados (medidos através do número de omissões) mostraram correlação positiva com a idade, evidenciando que à medida que a idade aumenta, também aumenta o número de omissões. Quanto aos aspectos clínicos, tanto os sintomas negativos quanto os depressivos tiveram correlação positiva com o escore de memória do SKT, mostrando que o número de omissões aumenta com o aumento da gravidade desses sintomas.

A memória de trabalho, avaliada através dos Dígitos Indiretos variou positivamente junto ao tempo de história da doença, e foi negativamente influenciada pelos sintomas depressivos.

As provas de fluência verbal mostraram correlação positiva com a escolaridade seja na tarefa de fluência verbal fonológica (FAS), seja na semântica (Fluência categoria animais). A fluência verbal semântica mostrou correlação negativa com a idade atual, com a idade de início e com a gravidade dos sintomas depressivos, e positiva com o tempo de história da doença.

Nas funções executivas avaliadas pelo Teste de Hayling e Brixton, o tempo de latência necessário para a produção de respostas não convencionais (Hayling B – tempo) mostrou correlação positiva com a DUP, ficando evidente que pacientes expostos por mais tempo aos sintomas psicóticos não tratados demoraram mais para

iniciar uma resposta. Em relação aos tipos de erros cometidos no teste, a quantidade de respostas impulsivas (Hayling – erros tipo A) mostrou correlação negativa com a escolaridade, portanto, o número de respostas impulsivas diminuiu à medida que a escolaridade aumentou. Os erros impulsivos foram mais frequentes quando a gravidade dos sintomas depressivos aumentou. O teste de antecipação espacial de Brixton mostrou correlação negativa com a escolaridade; maior número de erros correlacionados à maior escolaridade.

4.3.2. Investigação da diferença do desempenho nas provas neuropsicológicas segundo influência do gênero, padrão de tratamento (contínuo ou descontínuo) e abuso/dependência de substâncias

A análise da eventual influência das variáveis gênero, padrão de tratamento (contínuo ou descontínuo) e abuso ou dependência de substâncias sobre as provas neuropsicológicas é apresentada na Tabela 17.

Tabela 17 – Investigação da associação das variáveis gênero, abuso/dependência de substância e padrão de tratamento com os resultados nos testes cognitivos

Provas Cognitivas	Gênero (<i>p</i>)	Padrão de Tratamento (<i>p</i>)	Abuso ou dependência de substâncias (<i>p</i>)
Vocabulário	0.756	0.875	0.955
Matrizes	0.945	0.729	0.161
QI Estimado	0.929	0.528	0.369
Dígitos Diretos	0.247	0.239	0.259
SKT Atenção	0.592	0.931	0.906
Memória Lógica (ML) I	0.885	0.564	0.761
Memória Lógica II	0.970	0.923	0.441
Reconhecimento ML	0.391	0.850	0.289
Curva Aprend. ML	0.994	0.040 (D>C)	0.966
Retenção ML (%)	0.270	0.717	0.344
Lista de Palavras (LP) I	0.672	0.897	0.404
Lista de Palavras II	0.944	0.544	0.600
Reconhecimento LP	0.482	0.649	0.337
Curva Aprendizagem LP	0.489	0.117	0.620
Retenção LP (%)	0.688	0.859	0.786
Faces I	0.548	0.718	0.830
Faces II	0.686	0.415	0.378
Retenção Faces (%)	0.662	0.103	0.164
SKT Memória ¹	0.712	0.978	0.196
Dígitos Indiretos	0.003 (M>F)	0.882	0.209
FAS	0.980	0.466	0.272
Fluência Animais	0.566	0.900	0.762
Hayling A ¹ (tempo)	0.250	0.731	0.919
Hayling B (tempo)	0.044 (F>M)	0.740	0.874
Hayling Erros A ¹	0.164	0.119	0.340
Hayling Erros B	0.029 (M > F)	0.622	0.319
Brixton (erros)	0.950	0.091	0.840

¹ Devido a não normalidade foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Os valores em negrito indicam significância estatística. Na coluna da variável gênero, as iniciais dos gêneros mostram o grupo que se sobrepõe; M: masculino; F: feminino. Na coluna do padrão de tratamento D: descontínuo; C: contínuo. ML I: memória lógica imediata; ML II: memória lógica tardia; LP I: lista de palavras evocação imediata; LP II: lista de palavras evocação tardia; Faces I: reconhecimento de faces imediato; Faces II: reconhecimento de faces tardio.

As medidas de Dígitos Indiretos e algumas medidas do teste de Hayling e Brixton mostraram diferenças significativas de desempenho entre os gêneros feminino e masculino. Os homens tiveram desempenho significativamente melhor do que as mulheres na tarefa de memória de trabalho e também foram mais rápidos para iniciar a produção de respostas quando necessário que produzissem uma resposta não convencional (Haylin B – Tempo). A quantidade de erros, que deixou evidente a tentativa de produção de respostas não convencionais de acordo com a solicitação (Hayling Erros tipo B) mostrou que as mulheres cometeram significativamente mais este tipo de resposta do que os homens.

A Curva de Aprendizagem da Memória Lógica mostrou diferença significativa ao se comparar os grupos com diferentes padrões de tratamento (contínuo ou descontínuo), sendo melhor o desempenho do grupo que descontinuou o tratamento.

Não foi encontrada diferença significativa de desempenho entre os grupos quanto à presença ou não de abuso/dependência de substâncias.

4.3.3. Investigação do impacto das variáveis clínicas e demográficas sobre os resultados dos testes neuropsicológicos no grupo de pacientes como um todo

A análise de regressão linear múltipla apresentada a seguir teve como objetivo, investigar de que forma o desempenho cognitivo dos pacientes foi influenciado pelo conjunto de variáveis clínicas e demográficas simultaneamente. A avaliação dos sintomas depressivos e de mania não foram incluídos devido à grande quantidade de indivíduos sem esta informação, levando à exclusão de todos os

sujeitos que tivessem qualquer dado faltando. Isto não ocorreu na análise de correlação anterior, pois a falta de dados nesta análise não leva à exclusão do sujeito.

Os resultados estão na tabela seguinte:

Tabela 18 – Resultados da regressão linear múltipla envolvendo o grupo de pacientes como um todo

		Idade	Gênero¹	Escolaridade	Idade de Início	Tempo de História	DUP	PANSS Negativa	PANSS Positiva	Abuso/Dep.¹	Padrão Trata/o¹
Vocabulário	Coef.			1.870		0.030	-0.031				
	Erro Padrão	—	—	0.542	—	0.009	0.010	—	—	—	—
	(Valor de p)			0.002		0.003	0.005				
Matrizes	Coef.			1.349	-0.233			-0.466		7.156	
	Erro Padrão	—	—	0.317	0.122	—	—	0.204	—	2.495	—
	(Valor de p)			<0.001	0.065			0.029		0.007	
QI	Coef.			3.520				-1.133		14.177	
	Erro Padrão	—	—	0.675	—	—	—	0.429	—	5.271	—
	(Valor de p)			<0.001				0.013		0.011	
Veloc.Processamento	Coef.		-2.058					0.155			
	Erro Padrão	—	1.065	—	—	—	—	0.087	—	—	—
	(Valor de p)		0.062					0.085			
DD	Coef.					0.002					
	Erro Padrão	—	—	—	—	0.001	—	—	—	—	—
	(Valor de p)					0.057					
DI	Coef.		1.571			0.002					
	Erro Padrão	—	0.565	—	—	0.001	—	—	—	—	—
	(Valor de p)		<0.001			0.067					

continuação

	Idade	Gênero ¹	Escolaridade	Idade de Início	Tempo de História	DUP	PANSS Negativa	PANSS Positiva	Abuso/Dep. ¹	Padrão Trata/o ¹
FAS	Coef.		1.624				-0.762		8.505	
	Erro Padrão	—	0.428	—	—	—	0.272	—	3.345	—
	(Valor de p)		0.001				0.009		0.016	
Fluência Animais	Coef.		0.428							
	Erro Padrão	—	0.218	—	—	—	—	—	—	—
	(Valor de p)		0.058							
ML I	Coef.		1.253		0.024	-0.025				
	Erro Padrão	—	0.523	—	0.009	0.010	—	—	—	—
	(Valor de p)		0.023		0.013	0.016				
ML II	Coef.		0.717		0.017	-0.017				
	Erro Padrão	—	0.416	—	0.007	0.008	—	—	—	—
	(Valor de p)		0.095		0.020	0.028				
Curva de Ap ML	Coef.						-0.143	0.205		-2.385
	Erro Padrão	—	—	—	—	—	0.069	0.107	—	0.801
	(Valor de p)						0.045	0.063		0.005
% Retenção ML	Coef.				0.027					
	Erro Padrão	—	—	—	0.011	—	—	—	—	—
	(Valor de p)				0.016					

continuação

		Idade	Gênero ¹	Escolaridade	Idade de Início	Tempo de História	DUP	PANSS Negativa	PANSS Positiva	Abuso/Dep. ¹	Padrão Trata/o ¹
LP I	Coef.			1.114				-0.630	-0.454	6.754	
	Erro Padrão	—	—	0.272	—	—	—	0.171	0.258	2.175	—
	(Valor de p)			< 0.001				0.001	0.088	0.004	
LP II	Coef.			0.303				-0.168			
	Erro Padrão	—	—	0.144	—	—	—	0.088	—	—	—
	(Valor de p)			0.042				0.066			
Curva de Aprend LP	Coef.										-1.182
	Erro Padrão	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.635
	(Valor de p)										0.071
% Retenção LP	Coef.										
	Erro Padrão	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	(Valor de p)										
Faces I	Coef.										
	Erro Padrão	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	(Valor de p)										
Faces II	Coef.			0.522					-0.401		-3.496
	Erro Padrão	—	—	0.249	—	—	—	—	0.233	—	1.806
	(Valor de p)			0.044					0.096		0.062

continuação

	Idade	Gênero ¹	Escolaridade	Idade de Início	Tempo de História	DUP	PANSS Negativa	PANSS Positiva	Abuso/Dep. ¹	Padrão Trata/o ¹
Faces % Retenção										
Coef.										
Erro Padrão	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
(Valor de p)										
SKT Memória²										
Coef.										
Erro Padrão	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
(Valor de p)										
Hayling A tpo²		-0.789					0.055			
Coef.										
Erro Padrão	—	0.373	—	—	—	—	0.033	—	—	—
(Valor de p)		0.034					0.100			
Hayling B tpo										
Coef.	-66.204						3.530			
Erro Padrão	20.863	—	—	—	—	—	1.690	—	—	—
(Valor de p)	0.003						0.045			
Hayling erro A²										
Coef.		-0.817			-0.005	0.005		-0.141		
Erro Padrão	—	0.443	—	—	0.002	0.002	—	0.076	—	—
(Valor de p)		0.065			0.010	0.005		0.063		

continuação

	Idade	Gênero ¹	Escolaridade	Idade de Início	Tempo de História	DUP	PANSS Negativa	PANSS Positiva	Abuso/Dep. ¹	Padrão Trata/o ¹
Hayling erro B										
Coef.					-0.005	0.005				
Erro Padrão	—	—	—	—	0.003	0.003	—	—	—	—
(Valor de p)					0.056	0.062				
Brixton (No. erros)										
Coef.			-0.758		0.006					4.197
Erro Padrão	—	—	0.293	—	0.003	—	—	—	—	2.083
(Valor de p)			0.015		0.037					0.053

¹ Nas variáveis categóricas gênero, o sexo feminino é o nível de referência, no abuso/dependência de substância o nível de referência é não abuso e no padrão de tratamento, o nível de referência é o descontínuo.² Devido a não normalidade foi ajustado o modelo de regressão binomial negativa com log link. QI: coeficiente intelectual; DD: dígitos diretos; DI: dígitos indiretos; ML: memória lógica; LP: lista de palavras; Faces I: reconhecimento de faces imediato; Faces II: reconhecimento de faces tardio. Os valores em negrito atingiram nível de significância $p < 0.05$.

O desempenho no teste de Vocabulário mostrou ser positivamente influenciado pela escolaridade e pelo tempo de história da doença, e negativamente pela DUP.

O teste de Matrizes de Raciocínio e a medida do Coeficiente Intelectual Estimado sofreram influência positiva da escolaridade e negativa da gravidade dos sintomas negativos. A presença de abuso/dependência de substâncias influenciou positivamente os resultados nas duas tarefas.

Na esfera atencional, tanto a avaliação da amplitude atencional, investigada através dos Dígitos Diretos, quanto a velocidade de processamento da informação (Escore de Atenção – SKT), não mostraram associação com nenhuma das variáveis envolvidas na análise.

A memória de trabalho (Dígitos Indiretos), habilidade que requer manutenção e manipulação mental de dados, mostrou associação positiva com o gênero masculino.

O desempenho na fluência verbal fonológica (FAS) foi significativamente influenciado de forma positiva pela escolaridade e pelo abuso/dependência de substâncias. Ficou evidente que a quantidade de palavras produzidas nesta tarefa foi negativamente influenciada pela gravidade dos sintomas negativos (PANSS Negativa). A tarefa de fluência verbal fonológica não mostrou associação com nenhuma das variáveis investigadas.

A memória verbal imediata, avaliada através do teste de Memória Lógica I, foi positivamente influenciada pela escolaridade e tempo de história da doença. A análise revelou que a DUP teve influência negativa sobre esta tarefa. A memória verbal tardia, avaliada através da Memória Lógica II, foi beneficiada pelo tempo de

história da doença e negativamente influenciados pela DUP. A Curva de Aprendizagem da Memória Lógica mostrou associação negativa com os sintomas negativos e com o padrão de tratamento contínuo, e positiva com a gravidade dos sintomas positivos. A Porcentagem de Retenção da Memória Lógica foi positivamente influenciada pelo tempo de história da doença.

Ainda com relação à memória verbal, avaliada através da repetição sucessiva de uma lista de palavras, ficou evidente que a escolaridade exerceu influência positiva sobre os resultados na Lista de Palavras I e II. A Lista de Palavras Imediata teve associação negativa com a gravidade dos sintomas negativos e com a presença de abuso/ dependência de substâncias.

O reconhecimento de Faces I, Porcentagem de Retenção de Faces e o Escore de Memória (SKT) não mostraram associação significativa com nenhuma das variáveis investigadas, o que ocorreu com o reconhecimento de Faces Tardio (Faces II), que teve seu desempenho beneficiado pela escolaridade.

Quanto aos aspectos de funções executivas, o tempo de latência para produção de resposta convencional (Hayling A – Tempo) foi positivamente influenciado pelo gênero masculino, aonde os homens foram mais rápidos do que as mulheres. Frente à solicitação de resposta não convencional, o tempo de latência (Hayling B – Tempo) mostrou associação negativa com a idade atual, ou seja, à medida que a idade aumentou, o tempo de latência diminuiu. A gravidade dos sintomas negativos influenciou positivamente o tempo de latência para iniciação de resposta não convencional, quando os sintomas aumentaram, o tempo de latência também aumentou. Quanto aos tipos de erros, o aumento dos erros por respostas impulsivas (Hayling – Erro tipo A) foi influenciado positivamente pela DUP,

mostrando que a quantidade de erros impulsivos aumentou à medida que o tempo de exposição aos sintomas psicóticos não tratados também aumentou. O tempo de história da doença teve associação negativa com a quantidade de erros impulsivos. As respostas aonde houve tentativa ineficiente de controle (Hayling - Erro tipo B) não tiveram associação significativa com nenhuma das variáveis investigadas.

O teste de antecipação espacial (Brixton), cujo desempenho mensura a quantidade de erros, teve associação negativa com a escolaridade, mostrando que quanto maior o nível escolar, menor o número de erros. A associação foi positiva com o tempo de história da doença, evidenciando que quanto maior o tempo de história, maior o número de erros.

4.3.4. Investigação do impacto das variáveis clínicas e demográficas sobre os resultados dos testes neuropsicológicos no grupo de pacientes com esquizofrenia

A fim de investigar a associação entre os resultados nas provas neuropsicológicas e algumas das variáveis demográficas e clínicas simultaneamente no grupo de pacientes com esquizofrenia, foi realizada regressão linear múltipla cujos resultados encontram-se na tabela a seguir.

Tabela 19: Regressão linear múltipla envolvendo o grupo de pacientes com esquizofrenia (n=34)

	Idade	Gênero¹	Escolaridade	Idade de Início	Tempo História	DUP	Abuso/ dependência	Padrão de Tratamento
Vocabulário								
Coef.	1.968		2.121	-2.308		-0.011		
Erro Padrão	0.869	—	0.591	0.877	—	0.006	—	—
(Valor de p)	0.032		0.001	0.014		0.070		
Matrizes								
Coef.	-0.359		1.349	—	0.006	-0.011	7.879	—
Erro Padrão	0.144	—	0.376		0.003	0.004	2.797	
(Valor de p)	0.020		0.001		0.078	0.023	0.009	
QI								
Coef.			3.685	-0.638		-0.014	15.331	
Erro Padrão	—	—	0.830	0.310	—	0.007	5.969	—
(Valor de p)			<0.001	0.050		0.075	0.016	
DD								
Coef.								
Erro Padrão	—	—	—	—	—	—	—	—
(Valor de p)								
Velocidade Processamento								
Coef.	0.120							
Erro Padrão	0.063	—	—	—	—	—	—	—
(Valor de p)	0.067							
Memória de Trabalho								
Coef.					0.001			
Erro Padrão		—	—	—	0.001	—	—	—
(Valor de p)					0.082			

continuação

		Idade	Gênero¹	Escolaridade	Idade de Início	Tempo História	DUP	Abuso/ dependência	Padrão de Tratamento
FAS	Coef. Erro Padrão (Valor de p)	—	—	—	—	—	—	—	—
Fluência Animais	Coef. Erro Padrão (Valor de p)	-0.248 0.093 0.012	—	0.431 0.241 0.084	—	—	—	—	—
ML I	Coef. Erro Padrão (Valor de p)	—	—	1.757 0.540 0.003	—	—	—	—	—
ML II	Coef. Erro Padrão (Valor de p)	—	—	1.360 0.396 0.002	—	0.008 0.004 0.025	-0.010 0.005 0.032	—	—
LP I	Coef. Erro Padrão (Valor de p)	—	—	1.241 0.347 0.001	—	0.007 0.003 0.022	-0.013 0.004 0.006	5.782 2.456 0.027	-4.161 2.148 0.064
LP II	Coef. Erro Padrão (Valor de p)	-0.661 0.353 0.074	—	0.635 0.193 0.003	0.634 0.364 0.095	0.006 0.002 0.005	-0.005 0.002 0.011	3.040 1.304 0.029	-3.145 1.164 0.013
Faces I	Coef. Erro Padrão (Valor de p)	-0.184 0.090 0.051	—	0.540 0.234 0.029	—	—	—	—	—

continuação

		Idade	Gênero¹	Escolaridade	Idade de Início	Tempo História	DUP	Abuso/dependência	Padrão de Tratamento
Faces II	Coef.				-0.272				
	Erro Padrão	—	—	—	0.114	—	—	—	—
	(Valor de p)				0.024				
SKT Memória²	Coef.								
	Erro Padrão	—	—	—	—	—	—	—	—
	(Valor de p)								
Hayling A tpo²	Coef.	0.063							
	Erro Padrão	0.023	—	—	—	—	—	—	—
	(Valor de p)	0.006							
Hayling B tpo	Coef.		-38.046		2.485	0.050			
	Erro Padrão	—	17.453	—	0.849	0.015	—	—	—
	(Valor de p)		0.039		0.007	0.003			
Hayling erro A²	Coef.	—	—	—	—	—	—	-1.033	—
	Erro Padrão							0.439	
	(Valor de p)							0.019	
Hayling erro B	Coef.		2.248						
	Erro Padrão	—	1.194	—	—	—	—	—	—
	(Valor de p)		0.070						
Brixton (No. erros)	Coef.	—	—	-0.838	—	-0.005	0.011	—	5.541
	Erro Padrão			0.313		0.003	0.004		2.022
	(Valor de p)			0.013		0.071	0.006		0.011

¹ Nas variável categórica gênero, o sexo feminino é o nível de referência, no abuso/dependência de substância o nível de referência é não abuso e no padrão de tratamento, o nível de referência é o descontínuo.² Devido a não normalidade foi ajustado o modelo de regressão binomial negativa com log link. QI: coeficiente intelectual; DD:dígitos diretos; ML I: memória lógica imediata; ML II: memória lógica tardia; LP I: lista de palavras imediata; LP II: lista de palavras tardia.

O desempenho na prova de Vocabulário mostrou ter sido positivamente influenciado pela idade atual e pela escolaridade, e negativamente pela idade de início do transtorno. A tarefa de Matrizes de Raciocínio teve associação negativa com a idade e também com a DUP. Da mesma forma que no grupo de pacientes como um todo, o grupo da esquizofrenia teve seu rendimento beneficiado pela escolaridade e abuso/dependência de substância. O coeficiente intelectual estimado mostrou associação positiva com a escolaridade e com a presença de abuso/dependência de substâncias.

No grupo da esquizofrenia, os resultados dos testes Dígitos Diretos, escore de atenção (SKT), medida de Velocidade de Processamento da Informação, Dígitos Indiretos, medida de memória de trabalho, e Fluência Verbal Fonológica (FAS) não mostraram associação com nenhuma das variáveis.

O teste de Fluência Verbal Semântica (Fluência Animais) mostrou associação negativa com a idade atual, de forma que quanto menor a idade, maior o número de palavras produzidas.

Nas provas de memória verbal, o desempenho na Memória Lógica Imediata foi positivamente influenciado pela escolaridade. O mesmo ocorreu na Memória Lógica Tardia, seguida da associação negativa com a DUP, ficando evidente que no grupo da esquizofrenia a DUP influenciou negativamente os resultados, e positiva com o tempo de história da doença.

A memória verbal também foi avaliada através dos testes de Lista de Palavra I e II, que tiveram associação positiva com a escolaridade, tempo de história da doença e presença de abuso/dependência de substância, e negativa com a DUP. A

Lista de Palavras II mostrou associação negativa com o padrão de tratamento contínuo.

Os resultados da memória visual, quando avaliados através do teste de Reconhecimento Imediato de Faces mostrou associação positiva com a escolaridade. Já o Reconhecimento Tardio de Faces (Faces II) teve associação negativa com a idade de início da doença. O desempenho no teste de memória visual (Escore de Memória do SKT) não mostrou associação com nenhuma variável.

O rendimento dos pacientes com esquizofrenia nos testes de funcionamento executivo evidenciou que o tempo de latência para iniciar uma resposta frente à situação convencional (Hayling A – Tempo) teve associação positiva com a idade atual, quanto maior a idade de início, maior o tempo gasto. Já o tempo de latência para produzir resposta não convencional (Hayling B – Tempo) teve associação positiva com o gênero masculino, idade de início do transtorno e tempo de história da doença, onde a maior idade e maior tempo de história, variam junto com o aumento do tempo de latência. A quantidade de erros por respostas impulsivas (Hayling – Parte A) mostrou associação com a presença de abuso/dependência de substâncias, enquanto a quantidade de respostas com tentativas ineficientes de controle não teve influência significativa com nenhuma das variáveis. O teste de antecipação espacial de Brixton teve associação negativa com a escolaridade, ficando evidente que a quantidade de erros diminuiu à medida em que os anos de escolaridade aumentaram. Já a DUP e a quantidade de erros variaram juntos, quanto maior o tempo de exposição aos sintomas psicóticos não tratados, maior a quantidade de erros. O tratamento contínuo mostrou ter influenciado positivamente os resultados, sendo menor a quantidade de erros no grupo que não interrompeu o tratamento.

5. Discussão

5.1. Síntese geral de resultados

Com o objetivo de investigar o funcionamento neuropsicológico de pacientes com esquizofrenia, no Brasil, foi realizado estudo de desenho inédito, constituído por uma sub-amostra epidemiológica de pacientes com psicoses de início recente, tendo sido confirmado diagnóstico depois de 1 ano em que foi feito o primeiro contato com serviço de saúde. Procurou-se caracterizar o funcionamento de amostra de base populacional, buscando resultados mais representativos da população geral. A importância do estudo foi possibilitar a compreensão do desempenho de pacientes com transtornos psicóticos, mais especificamente da esquizofrenia, através da comparação com os controles e entre as categorias diagnósticas.

Nossos achados mostraram a presença de prejuízos cognitivos em sujeitos com psicoses em comparação aos controles saudáveis (Goldberg et al., 1993a; Addington e Addington, 1997; Liu et al., 2002), dando suporte à noção de que as psicoses funcionais apresentam prejuízos cognitivos já em fases iniciais, logo após o início do transtorno, dentro dos primeiros anos de evolução da doença (Censits et al., 1997; Hill et., 2004b). Os prejuízos foram encontrados em diversos domínios cognitivos quando comparados aos controles assintomáticos.

5.2. Comparações do desempenho cognitivo dos pacientes com psicoses e controles, e dos grupos diagnósticos entre si e com os controles

5.2.1 Achados do funcionamento intelectual estimado

O funcionamento intelectual foi avaliado através da medida do coeficiente intelectual estimado (QI Estimado) em função da utilização de bateria ampla e preocupação com o tempo de duração da avaliação neuropsicológica. Os subtestes envolvidos no cálculo do QI estimado, propostos pela escala do WASI (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence) foram: Vocabulário (medida verbal) e Matrizes de Raciocínio (medida não verbal), fornecendo medida geral resumida do funcionamento intelectual proposto pela própria escala (Wechsler, 1999).

Vocabulário é a medida de conhecimento verbal do indivíduo e reserva de informação, tida como boa medida de inteligência geral (Wechsler, 1999), pouco vulnerável à presença de transtornos mentais, sendo, portanto, ótima medida de funcionamento pré-mórbido (Lezak, 1995a; Spreen and Strauss, 1998b). Entretanto, a medida de desempenho no Vocabulário não é tão protegida quanto a leitura, uma vez que a descrição do significado das palavras pode ser negativamente afetada por déficit de atenção, déficit de memória semântica ou dificuldade de formular resposta coerente. O potencial de inteligência geral dos sujeitos da presente amostra, antes do início do transtorno, estimado através da medida do Vocabulário, não mostrou diferença significativa entre pacientes e controles, porém, apresentou tendência à significância, sendo o desempenho dos controles melhor que o dos pacientes. Ao compararmos o potencial dos três grupos, esquizofrenia, afetivos e controles

separadamente, ficou evidente que o grupo da esquizofrenia tinha desempenho significativamente pior que o dos controles, o que não ocorreu com o grupo das psicoses afetivas que também tiveram prejuízos, porém menos severos (Mojtabai et al., 2000; Schretlen et al., 2007; Woodberry et al., 2008).

O prejuízo do funcionamento intelectual (QI Estimado) dos pacientes desta amostra, quando comparado aos controles saudáveis, convergiu com estudos encontrados na literatura (Albus et al., 1996^a; Bilder et al., 2000; Mohamed et al., 1999). Quando se comparou o QI estimado aos dados normativos, os pacientes com esquizofrenia tiveram desempenho na faixa médio-inferior. No entanto, estudos têm mostrado que pacientes de primeiro episódio de esquizofrenia têm QI estimado dentro dos limites normais (Hutton et al., 1998; Addington e Addington, 2003), o que também tem ocorrido nas psicoses afetivas.

Outro ponto importante a ser considerado na avaliação de pacientes com psicoses é o funcionamento ocupacional dos pacientes, aqui avaliado através da realização ou não de atividade ocupacional rotineira e constante por parte dos indivíduos. Em nossa amostra, o grupo de pacientes mostrou desempenhar, já no início da doença, atividade ocupacional com frequência significativamente menor do que os controles saudáveis (Ho et al., 1997). Se comparados os dois grupos, o das psicoses afetivas diferiu da esquizofrenia, sendo significativamente maior a quantidade de pacientes com psicoses afetivas que trabalhavam no momento da avaliação.

Os prejuízos do funcionamento na esquizofrenia e nas psicoses afetivas estão presentes em várias dimensões e resultam da influência de fatores não só cognitivos,

mas de outros componentes inerentes ao próprio processo patológico dos transtornos psicóticos e seu tratamento.

5.2.2. Medidas de Atenção

5.2.2.1. Amplitude atencional

A função atencional constitui um sistema que opera em seqüência numa série de estágios, envolvendo diversos subsistemas. Embora seja difícil separar tais aspectos, na presente pesquisa foram enfocados dois deles: a amplitude atencional e a velocidade de processamento da informação.

A amplitude atencional foi avaliada através do subteste de dígitos diretos, medindo a quantidade de informação que o indivíduo consegue apreender ou captar do meio (Lezak, 1995), tarefa cuja eficiência depende também da preservação da atenção seletiva e não apenas da velocidade de processamento das informações. Nossos resultados não mostraram diferença de desempenho da amplitude atencional ao se comparar os grupos de pacientes com psicoses e os controles; nem nos grupos esquizofrenia e psicoses afetivas entre si, ou tampouco na comparação separada de cada um destes em relação aos controles. Estes achados foram discordantes dos resultados obtidos no nosso estudo de primeiro episódio com amostra epidemiológica (Ayres et al., 2007), onde o grupo de pacientes teve desempenho significativamente pior que o de controles. Além disso, no estudo anterior, os grupos de pacientes com esquizofrenia e depressão psicótica mostraram diferenças significativas de desempenho quando comparados aos controles, o que não ocorreu com os bipolares.

A literatura descreve estudos em que a amplitude atencional não mostra diferença significativa tanto em pacientes de primeiro episódio, quanto em pacientes com esquizofrenia crônica, embora isto ocorra em outras esferas cognitivas (Mohamed et al., 1999; Müller et al, 2005). Esta diferença nos achados pode ser explicada pela melhora do funcionamento cognitivo dos pacientes com psicoses após o momento do primeiro episódio psicótico, tornando o desempenho de pacientes e controles, menos diferente nesta função específica.

5.2.2.2. Velocidade de processamento da informação

A velocidade de processamento da informação foi avaliada através do escore de atenção do SKT, baseado em escore fornecido a partir do tempo necessário para os sujeitos realizarem tarefas envolvendo o processamento de informação com e sem o envolvimento motor.

Nossos achados mostraram diferença significativa na velocidade de processamento da informação, sendo os pacientes mais lentos que os controles. O grupo da esquizofrenia foi o responsável pela diferença, dado congruente com diversos estudos de pacientes de primeiro episódio de esquizofrenia (Albus et al., 1996^a e 1996^b.; Addington e Addington, 2003; Riley et al, 2000) e com estudo comparando grupos de esquizofrenia, psicose bipolar e depressão maior (Mojtabai et al., 2000). Na grande maioria dos estudos, a velocidade de processamento de informações perceptivo-motoras esteve abaixo dos limites normais, mostrando ser domínio claramente afetado na esquizofrenia (Sayking, 1994). Esta é uma das funções que se mostram afetadas já no momento do primeiro episódio psicótico

(Bilder et al., 2000; Addington et al., 2003). Ao comparar o desempenho de pacientes com psicoses afetivas com o de controles saudáveis, a velocidade de processamento da informação foi a função que se mostrou mais severamente prejudicada no grupo de pacientes (Seidman et al., 2002).

5.2.3. Funções mnésticas

As investigações relacionadas à memória também são fundamentais, tendo em vista sua importância para a eficiência do funcionamento ocupacional e social. Pesquisas direcionadas à magnitude e especificidade dos prejuízos neuropsicológicos na esquizofrenia ainda mostram inconsistências mesmo em estágios iniciais da doença.

O perfil cognitivo da nossa amostra apresentou prejuízos em vários domínios cognitivos, ficando evidente que o déficit foi mais grave nas provas de memória verbal. Este achado é compatível com outros estudos, que embora encontrem prejuízos cognitivos generalizados em pacientes com esquizofrenia, descrevem déficits mais pronunciados no domínio da memória verbal (Saykin et al., 1994; Albus et al., 1997; Censits et al., 1997). Contudo, outros estudos mostram déficit maior nas funções executivas, mais especificamente na formação de estratégias, que ajudam na memorização e evocação de estímulos, controle de respostas impulsivas e flexibilidade mental (Hutton et al., 1998; Riley et al., 2000), levantando a hipótese dos prejuízos de memória serem secundários aos de funções executivas.

Com base no perfil fornecido pelo gráfico de domínios cognitivos, ficou evidente em nossos resultados, que a memória verbal foi o domínio que mais diferenciou as categorias diagnósticas, o que foi compatível com achados descritos

por Fitzgerald et al. (2004), que verificaram que o déficit de memória verbal foi o que melhor discriminou os indivíduos com esquizofrenia dos indivíduos com psicoses afetivas, mesmo que prejuízos em amplos domínios estivessem presentes nas psicoses como um todo.

O grupo das psicoses como um todo mostrou prejuízos significativos nas provas de memória verbal, tanto imediata quanto tardia, em comparação aos controles, tendo ficado evidente, no segundo momento, que o grupo da esquizofrenia foi o responsável pela diferença, e os prejuízos, neste grupo, serem mais graves que nos afetivos (Fitzgerald et al., 2004).

A memória visual tem recebido menos atenção, mas tem mostrado, quase sempre, nível de prejuízo semelhante à memória verbal (Mohamed et al., 1999; Dickinson et al., 2004; Hill et al. 2004b). Os processos de memória visual avaliados através de tarefas de reconhecimento de faces, não mostraram diferenças entre pacientes e controles. No reconhecimento tardio de faces, porém, os grupos de psicoses afetivas e da esquizofrenia tiveram desempenho diferente. Quando a memória visual envolveu os processos de evocação espontânea, os pacientes tiveram prejuízo significativamente maior que os controles. A comparação entre os grupos da esquizofrenia e das psicoses afetivas não mostrou diferença significativa nestas tarefas (SKT- Memória). No entanto, quando os controles foram incluídos, ficou evidente que o grupo da esquizofrenia foi bem pior do que os controles, o que não ocorreu com os afetivos.

5.2.4. Memória de Trabalho

A memória de trabalho é candidata à função de déficit central na esquizofrenia. É um sistema de capacidade limitada que permite a manutenção de informações enquanto o indivíduo trabalha em um problema (Baddeley, 1992). É formada por agrupamento de processos que mantêm informações, enquanto necessárias, transferindo-as aos processos que as preparam para o estoque de longo-prazo, ou descartando-as (Goldman-Rakic, 1995).

Prejuízos da memória de trabalho têm sido apontados como o ponto central dos déficits cognitivos encontrados na esquizofrenia (Goldman-Rakic, 1995). Os déficits mostrados pelos sujeitos com esquizofrenia ocorrem tanto em tarefas de memória de trabalho verbal quanto espacial (Park e Holzman, 1992; Fleming et al., 1995).

Nossa bateria avaliou a memória de trabalho verbal através da tarefa de Dígitos Indiretos, do WMS-III. O grupo de pacientes com psicoses não mostrou prejuízo significativo em comparação aos controles, embora a diferença tenha tendido à significância, o que talvez tivesse ocorrido se a amostra fosse maior. Os subgrupos esquizofrenia e psicoses afetivas não mostraram padrão de funcionamento significativamente distinto na memória de trabalho verbal (Glahn et al., 2006; Ayres et al., 2007), sugerindo semelhança desta função quanto ao funcionamento cognitivo dos grupos diagnósticos.

5.2.5. Fluência Verbal

Os resultados mostraram diferenças significativas nas provas de fluência verbal semântica e fonológica, com vantagens do grupo controle sobre o dos pacientes, tanto antes quanto depois do controle da influência da variável abuso/dependência de substância. Tais achados convergem com estudos encontrados na literatura: pacientes de primeiro episódio psicótico apresentam prejuízos significativos, quando comparados aos controles (Binder et al., 1998; Hutton et al., 1998; Riley et al., 2000; Addington e Addington, 2003).

O perfil de desempenho, obtido entre pacientes com esquizofrenia e com psicoses afetivas, nas provas de fluência, não se diferenciou de forma significativa, ou seja, converge com estudo que compara pacientes de primeiro episódio de esquizofrenia e depressão psicótica e mostra o primeiro (esquizofrenia) mais prejudicado do que o segundo (depressão psicótica) (Hill et al., 2004c).

A investigação da quantidade de erros cometidos e de estratégias criadas entre pacientes e controles não mostrou diferenças significativas nem entre estes, nem entre as diferentes categorias diagnósticas. Desta forma, a lentificação na produção de palavras por parte dos pacientes pode ter sido estratégia para garantir o cumprimento das regras, podendo ser a forma de contornar dificuldades de aspectos envolvidos nas tarefas. Tal hipótese é embasada por achados que apontam para problemas nos processos de organização da busca e recuperação, mediados por funções frontais, que geram impacto negativo sobre o acesso ao estoque semântico (Maron et al., 2003). Outra hipótese é a de dificuldade em sustentar a atenção, atrapalhando a manutenção dos processos de busca associativa. Nossos resultados

mostraram prejuízos mais acentuados na esquizofrenia, embora a literatura mostre também prejuízos presentes nos bipolares com e sem características psicóticas (Addington e Addington, 1997; Liu et al., 2002).

5.2.6. Funções executivas

As funções executivas envolvem a capacidade de estabelecer objetivo, planejar e executar ações eficientes para a realização do mesmo, sendo necessárias a automonitorização e a autocorreção espontâneas (Lezak, 1995). A flexibilidade mental é a habilidade que requer que o indivíduo se adapte a novas e diferentes condições, recrute e desenvolva novo posicionamento, e lide de forma distinta com cada situação apresentada, sendo, portanto, um aspecto crucial do funcionamento executivo. Os circuitos frontais, em especial a região pré-frontal, e suas conexões com o córtex posterior e com as áreas subcorticais constituem o substrato neuroanatômico que embasa as funções executivas (Lezak, 1995). Prejuízos nas funções frontais têm sido, com muita consistência, relatados na esquizofrenia e no transtorno bipolar, mas sempre se mostraram mais graves na esquizofrenia (Mojtabai et al., 2000; Liu et al., 2002).

Tais aspectos foram investigados através do Teste de *Hayling and Brixton*, cujos resultados mostraram que pacientes e controles não diferiram quanto à quantidade de erros, automáticos ou com tentativa de adaptar-se à situação proposta. O tempo de latência do grupo de pacientes com psicoses foi bem maior do que o tempo de latência dos controles frente à situação, recrutando a produção de resposta convencional, o que não ocorreu quando solicitada a produção de resposta não

convencional. O grupo da esquizofrenia foi o responsável pela diferença de tempo de latência, quando os grupos diagnósticos foram comparados separadamente aos controles, o que não ocorreu quando esses foram comparados entre si. Pode-se levantar duas hipóteses para tal achado. A primeira, que os pacientes com esquizofrenia necessitam de mais tempo para se adaptar à situação do novo teste. A segunda propõe a existência de lentificação do pensamento na esquizofrenia, decorrente da dissociação entre intenção e ação observadas na diferença do tempo de latência de resposta (Lezak, 1995).

Entretanto, o aumento dos erros tipo A, não deve ser explicado unicamente pela falha do controle inibitório, mas também pela dificuldade no monitoramento e análise das respostas.

A avaliação da capacidade de antecipação espacial e raciocínio abstrato, investigada através do teste de Brixton, não mostrou diferença da quantidade de erros entre pacientes e controles, o que ocorreu entre controles e pacientes com esquizofrenia após controle da influência das variáveis gênero e abuso/dependência de substâncias.

5.3. Diferenças entre sujeitos com esquizofrenia e psicoses afetivas

A procura de características cognitivas que possam delinear o perfil neuropsicológico comum da esquizofrenia e das psicoses afetivas ou discriminá-los tem sido foco de inúmeros estudos. No entanto, a comparação destes grupos diagnósticos não é tarefa simples, considerando as diferenças em termos de características clínicas, de sintomas e de tratamento medicamentoso que influenciam o funcionamento cognitivo.

Considerando o desempenho cognitivo de sujeitos com psicoses afetivas, seus escores tenderam a ser mais baixos do que o dos controles, mas com limitada diferenciação estatisticamente significativa. Os grupos da esquizofrenia e psicoses afetivas diferiram significativamente apenas na tarefa de reconhecimento imediato de faces, o que não ocorreu na comparação dos testes individualmente.

Nossos achados identificaram a existência de déficits cognitivos mais intensos no grupo de pacientes com esquizofrenia em relação aos controles. Os escores no grupo de psicoses afetivas também foram mais baixos em comparação aos controles, mas em menor grau. O encontro de diferença estatisticamente significativa entre as psicoses afetivas e controles, apenas no domínio de velocidade de processamento da informação após controle de gênero e abuso/dependência de substâncias, marcam diferenciação discreta entre estes grupos. Além disso, ao inserir os controles nas comparações, replicamos achados anteriores da literatura apontando para a existência de déficits mais graves no grupo da esquizofrenia, do que nas psicoses afetivas quando comparados aos controles através da utilização de ampla bateria neuropsicológica (Goldberg et al., 1993a; Addington e Addington, 1997; Liu et al., 2002).

Tais resultados indicam que os déficits cognitivos associados com as psicoses de início recente são mais severos na esquizofrenia do que nas psicoses afetivas (Goldberg et al., 1993a; Mojtabai et al., 2000), já que a distinção entre as psicoses afetivas e não-afetivas no nosso estudo foi modesta.

Deve-se mencionar que a ausência de diferenças significativas na comparação direta entre esquizofrenia e psicoses afetivas pode ter sido consequência do tamanho relativamente pequeno de nossa amostra, levando a erro do tipo II. No entanto, nosso

estudo anterior com bateria limitada a três testes incluiu grande número de sujeitos com psicoses e controles e não encontrou diferenças significativas quando os grupos de psicoses afetivas e transtorno esquizofreniforme foram comparados diretamente um com o outro (Ayres et al, 2007). Desta forma, estudos utilizando baterias cognitivas mais amplas em amostras maiores são importantes para maior compreensão desta questão.

Comparações entre as diferentes categorias diagnósticas têm sido realizadas para investigar a existência de características neuropsicológicas particulares. Na nossa amostra, comparações entre as diferentes categorias diagnósticas esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar e depressão maior não foram realizadas em função do tamanho modesto dos subgrupos.

5.4. Cognição na esquizofrenia: déficits específicos ou generalizados?

As evidências disponíveis até o momento não permitem listar seguramente os déficits cognitivos na esquizofrenia. A falta de conhecimento dos substratos neurais e neuropsicológicos impede que saibamos se os prejuízos cognitivos ocorrem isoladamente ou se refletem um prejuízo mais global (Bilder et al., 2000).

A utilização de bateria mais ampla em comparação com o nosso estudo anterior (Ayres et al., 2007) permitiu investigar se o padrão dos déficits cognitivos nas psicoses é caracterizado por prejuízos específicos ou generalizados, possibilitando uma caracterização mais detalhada das bases neuropsicológicas do transtorno.

Nossos achados mostraram tendência à generalização, visto que os pacientes foram piores do que os controles em todos os domínios cognitivos, sendo a diferença significativa em 5 dos 8 domínios avaliados, sendo eles: velocidade de processamento, memória verbal, memória visual, memória de trabalho e parte das funções executivas. Tais resultados são compatíveis com alguns estudos (Mohamed et al., 1999; Bilder et al., 2000; Keefe et al., 2006), embora ainda haja outros apontando para a presença de déficits específicos (Saykin, 1994; Censits, 1997; Hutton, 1998; Riley, 2000).

Por outro lado, ficou patente que a memória verbal foi a função que mostrou prejuízos mais graves, o que é compatível com o descrito em alguns estudos (Saykin, 1994; Censits, 1997). Em contrapartida, a literatura também encontra prejuízos generalizados, colocando que a gravidade dos déficits é maior na memória verbal, porém secundários às funções executivas, mais especificamente às dificuldades de formar estratégias e organizar as respostas (Hutton et al., 1998; Riley et al., 2000).

O perfil dos nossos resultados mostrou prejuízos amplos, porém mais pronunciados na memória verbal (Saykin, 1994; Censits, 1997). Não foram realizadas investigações mais detalhadas dos processos executivos envolvidos nas provas de memória verbal, o que pode ser investigado futuramente com o objetivo de esclarecer a natureza destes.

As controvérsias encontradas na literatura quanto a esta questão podem ter como justificativas as diferenças relacionadas às amostras estudadas, tratamento farmacológico utilizado, gravidade dos sintomas, estágio da doença, comorbidade com abuso ou dependência de substâncias e tarefas cognitivas utilizadas (Bilder et al., 2000; Hill et al., 2004^a; Bowie et al., 2005). Com o objetivo de reduzir os fatores

de confusão, estudos com amostras de primeiro episódio e início recente passaram a ser utilizadas (Riley et al., 2000; Hill et al., 2004^a), o que se aplicou à presente pesquisa.

O perfil neuropsicológico encontrado no grupo de pacientes com psicoses de início recente mostrou déficits generalizados em comparação aos controles. A generalização de déficits ficou mais evidente no grupo de pacientes com esquizofrenia, mostrando diferenças significativas em vários domínios em comparação aos controles, o que não ocorreu no grupo das psicoses afetivas, que embora tenha tido desempenho pior, não encontrou significância.

Em síntese, os achados de nosso trabalho são compatíveis com a inexistência de prejuízos cognitivos específicos, havendo prejuízos em várias funções cognitivas distintas, caracterizando perfil de déficits generalizados.

5.5. Funcionamento cognitivo de pacientes com transtornos psicóticos em países em desenvolvimento

Os resultados desta tese permitiram confirmar a semelhança nos padrões de prejuízos cognitivos em amostras de pacientes com transtornos psicóticos em países desenvolvidos (Mojtabai et al., 2000; Joyce et al., 2005) e em países em desenvolvimento (Ayres et al., 2007). Aquilo que nós verificamos anteriormente através de bateria neuropsicológica restrita a três testes (Ayres et al., 2007) foi confirmado neste estudo, desta vez com a segurança da utilização de uma bateria mais ampla. A confirmação destes dados dá suporte à noção de que o perfil

neuropsicológico das psicoses nos países em desenvolvimento é semelhante ao visto nos países desenvolvidos.

A relação entre funcionamento cognitivo e capacidade funcional, ou seja, condição de ter uma vida independente, de realizar o auto-cuidado, estabelecer e manter relações sociais e ocupacionais, ainda precisa ser melhor compreendida. Embora haja estudos mostrando esta relação em pacientes de primeiro episódio de esquizofrenia (Johnstone et al., 1990), outros não a encontram (Addington et al., 1998), mesmo em pacientes com esquizofrenia em período de remissão em países em desenvolvimento (Krishnadas et al., 2007).

O presente estudo não investigou diretamente a relação entre o desempenho cognitivo e a incapacidade funcional, porém comparou a quantidade de pacientes e controles que tivessem *atividade ocupacional* ou *trabalho*, caracterizados aqui pela regularidade, continuidade, organização, planejamento e disciplina. A comparação mostrou que a quantidade de indivíduos realizando atividade ocupacional regular foi maior no grupo controle do que nos pacientes.

Apesar dos prejuízos cognitivos evidentes, 75% da amostra de pacientes com esquizofrenia em período de remissão se mantiveram empregados (Krishnadas et al., 2007), o que foi descrito em estudo realizado em países em desenvolvimento (Thara, 2004). Estes achados enfatizam a importância de fatores protetores que garantam a funcionalidade e ocupação dos pacientes, apesar da existência de prejuízos cognitivos.

Embora não haja fortes evidências, fatores sócio-culturais podem estar envolvidos na explicação para o melhor prognóstico das psicoses nos países em desenvolvimento. Um deles é a proximidade familiar característica da população

brasileira desempenhando esta importante função na identificação dos sintomas e precocidade do início do tratamento (Morgan et al., 2005). As redes familiar e social têm sido citadas como importante fator na redução da DUP em comparação com outros países e culturas (Morgan et al., 2005). Estudo realizado na Índia, cultura em que a família também desempenha importante papel, mostrou que esta tem participação fundamental no manejo do paciente (Thara e Eaton, 1996). Todos os pacientes que participaram de estudo realizado na Índia residiam com a família (Krishnadas et al., 2007). Estudos adicionais são necessários para se saber mais sobre a relação entre os déficits cognitivos, nível de funcionamento e o papel das variáveis sócio-culturais como fatores protetores.

5.6. Influência das variáveis demográficas e clínicas sobre o desempenho cognitivo

5.6.1. Associação entre desempenho cognitivo e variáveis demográficas

A investigação da influência das variáveis clínicas e demográficas sobre os resultados das provas cognitivas foi realizada através das análises de correlação linear, utilizadas para compreender a relação entre os escores dos testes neuropsicológicos e cada uma das variáveis clínicas e demográficas no grupo de pacientes com psicoses. Já a regressão linear múltipla procurou avaliar de que forma os resultados dos testes foram afetados pela influência combinada das variáveis clínicas e demográficas, tanto no grupo de pacientes como um todo, quanto no grupo da esquizofrenia separadamente.

5.6.1.1. Idade atual

A idade atual não teve associação com a grande maioria das tarefas realizadas tanto no grupo de pacientes como um todo quanto no grupo da esquizofrenia, com exceção de aspectos da memória visual, que mostrou ter sido prejudicada pelo aumento da idade no grupo de pacientes através da análise de correlação, embora este achado não tenha sido confirmado pela análise de regressão. Outra tarefa que sofreu influência negativa da idade foi a fluência verbal semântica, tanto na análise de correlação quanto na regressão com o grupo de pacientes com esquizofrenia.

Ainda com relação às funções executivas, o tempo dispendido pelo grupo geral de pacientes para iniciar a produção de respostas não convencionais frente às situações inusitadas diminuiu com o aumento da idade, diferente do que ocorreu com o grupo de pacientes com esquizofrenia, que passou a demorar mais para iniciar a produção de respostas convencionais com o aumento da idade.

Apesar de haver poucos estudos investigando a influência da idade sobre o desempenho cognitivo de pacientes em estágios iniciais de transtornos psicóticos, as evidências acima são compatíveis com a literatura, mostrando que as diferenças de desempenho do grupo de pacientes não se devem às eventuais diferenças de idade (Heaton et al., 1994), mesmo ao comparar pacientes de primeiro episódio de esquizofrenia com crônicos (Hutton, 2002).

5.6.1.2. Escolaridade

A escolaridade mostrou exercer influência positiva sobre as medidas de funcionamento pré-mórbido, funcionamento intelectual estimado, memória verbal, memória visual, fluência verbal e funções executivas evidenciando o quanto o aumento da reserva cognitiva contribui para o melhor funcionamento neuropsicológico, apesar dos processos inerentes aos transtornos psicóticos (Lezak, 1995). Os resultados das tarefas de memória verbal foram beneficiados pela escolaridade, possivelmente, por haver maior habilidade de organizar estratégias para facilitar a codificação e recuperação do material verbal nos sujeitos com nível escolar mais alto (Hill et al., 2004b). As tarefas de amplitude atencional, memória de trabalho e velocidade de processamento não mostraram associação com o nível escolar.

Apesar da influência positiva da escolaridade sobre o desempenho cognitivo dos pacientes, nossos achados foram compatíveis com estudos mostrando que os déficits cognitivos continuam presentes no grupo das psicoses mesmo quando a influência desta variável é controlada (Aylward et al., 1984; Ayres et al., 2007). No presente estudo, a escolaridade não foi controlada para que os resultados obtidos refletissem o nível de funcionamento mais próximo da realidade, ou seja, mostrassem o perfil de resultados da influência de todas as variáveis sobre o desempenho dos pacientes e controles.

Nossos achados foram compatíveis com a hipótese do desempenho das provas cognitivas ser beneficiado pela escolaridade, o que ficou evidente através das análises de correlação e regressão múltipla.

5.6.1.3. Gênero

Quanto ao gênero, nossos achados mostraram que, nos testes em que houve associação, esta foi positiva entre o gênero masculino e o desempenho nas tarefas de memória de trabalho e no tempo de latência para iniciação de resposta em tarefas de função executiva tanto nos pacientes em geral quanto no grupo da esquizofrenia. Embora a influência tenha sido restrita, os resultados diferem do que é apresentado na literatura, descrevendo prejuízos mais graves nos homens do que nas mulheres na esquizofrenia.

A investigação da existência de diferenças no nível de funcionamento pré-mórbido e coeficiente intelectual estimado entre os gêneros no grupo da esquizofrenia não mostrou diferenças. Desta forma, nossos achados não deram suporte à hipótese da esquizofrenia ser mais grave no gênero masculino quanto a este aspecto cognitivo (Kaufman, 1990). Em síntese, nossos resultados não deram suporte à hipótese da esquizofrenia ter pior prognóstico nos homens do que nas mulheres (Bilder et al., 2000), sendo importante lembrar, como fator limitante, o número restrito de mulheres no nosso grupo da esquizofrenia.

5.6.2. Associação entre o desempenho cognitivo e variáveis clínicas

5.6.2.1. Sintomas positivos e negativos

Nossos resultados foram compatíveis com os achados do estudo que realizamos anteriormente, no momento do primeiro episódio psicótico, em que o desempenho cognitivo esteve negativamente correlacionado com os escores da PANSS para sintomas negativos (Ayres et al., 2007). Tais evidências encontram embasamento em alguns estudos publicados na literatura, que descrevem a influência desfavorável dos sintomas negativos sobre a cognição (Bilder et al., 2000; Heydebrand et al., 2004; Ayres et al., 2007), embora estes ainda sejam controversos (Hoff et al., 1996; Binder et al., 1998). Pode-se levantar a hipótese dos prejuízos cognitivos mais graves na esquizofrenia estarem associados à gravidade dos sintomas negativos. Gold et al (1999) não encontraram melhora cognitiva associada à melhora dos sintomas positivos e de desorganização, o que foi verificado com relação aos sintomas negativos (Basso et al., 1998). Entretanto, ainda há poucos dados disponíveis investigando se o tratamento de sintomas negativos melhora simultaneamente o funcionamento cognitivo, o que foi verificado em estudo que mostrou melhora no desempenho da fluência verbal e atenção em associação com a redução dos sintomas negativos (Schuepbach et al., 2002).

Medidas de vários domínios cognitivos são mais prováveis de terem associação com os sintomas negativos do que com os positivos (Addington et al., 1991; Addington, 2000). Uma forma de explicar este achado é que a performance cognitiva prejudicada é parte dos sintomas negativos e que estes dois constructos são

indistinguíveis na sua origem. Esta sobreposição de definições torna-se evidente, quando questões referentes à dificuldade no pensamento abstrato, falta de fluência, pensamento estereotipado constituem parte da avaliação dos sintomas negativos na escala da PANSS.

A ampla bateria de testes cognitivos utilizada no presente estudo mostrou correlação positiva dos sintomas negativos com escores de memória, onde a maior pontuação significa pior desempenho devido ao número de omissões, ficando evidente a influência negativa dos sintomas negativos sobre esta tarefa. Já na regressão linear, os sintomas negativos mostraram associação negativa com a tarefa de matrizes de raciocínio, coeficiente intelectual estimado, fluência verbal fonológica, curva de aprendizagem de memória lógica, lista de palavras imediata, e associação positiva com o tempo de latência para o início de respostas não convencionais (Hayling B – Tempo). A diversidade destes achados pode ser resultado da heterogeneidade da nossa amostra em termos de apresentação clínica (Keefe et al., 2006) e da inexistência de um padrão de correlação ao longo do tempo (Harvey et al., 1996).

A influência desfavorável dos sintomas negativos sobre a cognição é descrita com frequência na literatura, evidenciando consistência deste achado, o que foi encontrado também em nossa amostra. Quanto aos sintomas positivos, nossos resultados não mostraram correlação nem associação dos sintomas positivos com nenhuma das tarefas neuropsicológicas avaliadas. A literatura apresenta estudos descrevendo associação entre os sintomas positivos e a cognição (Basso et al., 1998) enquanto em outros, esta se mostra inexistente (Schuepach et al, 2002).

5.6.2.2. Outras variáveis clínicas

Os sintomas depressivos mostraram correlação negativa com a amplitude atencional, memória de trabalho, processos de aprendizagem verbal, fluência verbal semântica, sendo que quanto maior a gravidade, pior o desempenho nesta função. Houve também correlação positiva com a velocidade de processamento da informação e quantidade de erros impulsivos, sendo quanto maior a gravidade dos sintomas depressivos, mais lenta a execução e maior a quantidade de falhas no controle de respostas impulsivas.

Tais associações entre as dificuldades cognitivas e a gravidade dos sintomas depressivos podem ser compreendidas pela sobreposição entre o sintomas depressivos e as alterações cognitivas, pois estas fazem parte da sintomatologia da depressão. A escala de depressão utilizada no presente estudo apresenta um item de sintomatologia envolvendo a dificuldade de concentração e a lentidão de idéias e fala, como parte da sintomatologia depressiva (Hamilton, 1960).

A compreensão da influência dos sintomas depressivos sobre a cognição nas psicoses afetivas ainda não é clara. Embora haja evidência das psicoses afetivas e não-afetivas apresentarem prejuízos cognitivos semelhantes, porém com gravidades diferentes, ainda se sabe pouco sobre a influência dos diversos aspectos de cada transtorno sobre a cognição.

Alguns dos estudos que buscam comparar o rendimento cognitivo de pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar acabam não avaliando o estado de humor (Goldberg et al., 1993; Hawkins et al., 1997) e enfocando mais a sintomatologia psicótica. Strasser et al. (2005) sugeriram que estudos de pacientes

com psicose bipolar sejam realizados com o objetivo de se compreender melhor o desempenho desses pacientes, com e sem sintomas psicóticos visando possibilitar a compreensão de outros aspectos dos transtornos.

Não se confirmou a hipótese de que a idade do sujeito no início do transtorno psicótico teria relação com pior desempenho cognitivo em pacientes que tiveram início do transtorno psicótico em idades mais precoces, em função da influência negativa de tais processos sobre o desenvolvimento neurológico, o que também ocorreu em alguns estudos (Kravarity et al., 2003; Tuulio-Henriksson et al., 2004). As provas que tiveram associação mostraram que quanto maior a idade no início do transtorno, pior o desempenho nesta tarefa.

O tempo de história da doença foi outro aspecto que teve correlação com o desempenho cognitivo dos pacientes, mostrando que pacientes com história mais longa do transtorno psicótico tiveram melhor desempenho quanto ao funcionamento pré-mórbido, raciocínio não-verbal, coeficiente intelectual estimado, memória verbal tardia e reconhecimento, memória de trabalho e fluência verbal semântica, e pior no tempo de latência para iniciar uma resposta frente a uma situação não-convencional e na quantidade de falhas do controle inibitório.

Nossos resultados não confirmaram a hipótese do maior tempo de duração do transtorno influenciar negativamente o funcionamento cognitivo como um todo, porém sim em aspectos específicos. Tal associação deve ser melhor investigada, bem como a influência dos aspectos clínicos e de história da doença sobre a cognição, para que se possa ter maior compreensão da existência e forma como esta relação se dá.

5.6.2.3. Padrão de tratamento

O padrão de tratamento medicamentoso contínuo teve correlação negativa com a curva de aprendizagem verbal, sugerindo a influência negativa dos medicamentos sobre os processos de memória (Brébion et al., 2004). Apesar da influência desfavorável que estes possam ter, estudos de pacientes de primeiro episódio de esquizofrenia nunca medicados mostram que os prejuízos de memória verbal e aprendizagem já estão presentes mesmo antes do início do tratamento (Saykin et al., 1994; Hill et al., 2004b).

A análise de regressão confirmou tal achado ao investigar associações com múltiplas variáveis no grupo das psicoses como um todo. No entanto, quando a regressão envolveu apenas o grupo da esquizofrenia, foi encontrada influência negativa da continuidade do tratamento medicamentoso sobre a recuperação tardia da lista de palavras e a quantidade de erros cometidos nas tarefas de antecipação espacial, aspecto das funções executivas.

Em síntese, nossos resultados mostraram que os pacientes que continuaram expostos ao tratamento medicamentoso tiveram desempenho pior na memória verbal, achado compatível com estudo comparando o desempenho de pacientes com esquizofrenia antes do início do tratamento e depois de 6 meses de tratamento medicamentoso (Hill et al., 2004a), embora este não tenha sido confirmado por outros achados (Riley et al., 2000).

No presente estudo não foi possível avaliar precisamente o tipo de influência que determinados tipos de medicação exercem sobre as funções cognitivas, pois foram encontradas mais de 13 combinações diferentes de tipos de medicamentos

utilizados pelos pacientes. Não foram realizadas comparações do efeito dos psicotrópicos sobre a cognição nos grupos de esquizofrenia e psicoses afetivas também, pois estavam recebendo diferentes medicamentos. Outro ponto a ser considerado é que o fato do tratamento medicamentoso ter sido descontinuado não significa que o sujeito foi exposto por menos tempo ao tratamento com neurolépticos, já que o momento da interrupção foi bastante variável.

Estudos mostram que, embora a resposta ao tratamento seja relativamente boa, a maioria dos pacientes com esquizofrenia interrompe o tratamento medicamentoso ainda durante o primeiro ano de tratamento. Estudos de seguimento verificaram que apenas 25% dos pacientes de primeiro episódio tomaram as medicações continuamente durante o primeiro ano de tratamento (Mojtabai et al., 2002 e 2003). Os fatores que contribuem para a não aderência ao tratamento têm sido a dificuldade de acesso ao medicamento, a falta de eficácia, a relutância em aceitar o diagnóstico e fatores relacionados à própria doença (Weiden et al., 2007). Atualmente, a falta de aderência ao tratamento é o maior obstáculo para o sucesso do tratamento da esquizofrenia (Weiden et al., 2007).

Quanto ao tratamento, ainda não se chegou a um consenso relacionado ao padrão ou grau de benefício ou prejuízo do uso de medicamentos antipsicóticos sobre as funções cognitivas. Embora alguns estudos mostrem melhora em algumas funções e piora em outras depois do tratamento, ainda não há um padrão consistente. Enquanto há estudos mostrando declínio do funcionamento cognitivo associado à utilização de antipsicóticos típicos especialmente quando associados ao uso de anticolinérgicos e presença dos efeitos colaterais extrapiramidais (Bilder, 1997; Stip e Lussier, 1996; Brébion et al., 2004), outros encontram modesto benefício dos

antipsicóticos típicos sobre o funcionamento cognitivo (Cassens et al., 1990; King, 1990). Os antipsicóticos atípicos têm mostrado contribuição para a redução dos prejuízos cognitivos na esquizofrenia (Cuesta et al., 2001; Bilder et al., 2002; Keefe et al., 2004 e 2007). Estudo de metanálise comparando os antipsicóticos típicos e atípicos mostraram melhora de desempenho nas funções de atenção, funções executivas e outras áreas quando utilizados antipsicóticos atípicos (Keefe et al., 1999). Seguimento de pacientes expostos semanalmente a testes de atenção mostraram que apenas o grupo de pacientes tratados com antipsicóticos atípicos teve melhora, o que não ocorreu com o grupo que utilizou típicos (Harvey et al., 2000) e em nenhum dos grupos que utilizaram haloperidol ou risperidona (Liu et al. 2000). Carpenter e Gold (2002) colocam que o fato dos resultados serem mais favoráveis quando utilizados antipsicóticos atípicos não deve ser entendido como eficácia sobre a cognição, mas sim como a ausência dos efeitos negativos causados pelos antipsicóticos típicos.

5.6.2.4. Associação entre a gravidade de déficits neuropsicológicos e duração dos sintomas psicóticos não tratados

A hipótese da influência negativa da DUP sobre o desempenho cognitivo ainda é bastante controversa. Enquanto alguns estudos confirmam tal hipótese (Wyatt, 1991; 1998; Amminger et al., 2002), outros negam (Ho et al., 2003; Rund et al., 2004; Ayres et al., 2007).

Nossos resultados mostraram diferenças no tipo de associação entre a DUP e o desempenho cognitivo quando investigados o grupo de pacientes como um todo e o

da esquizofrenia, separadamente. O tempo de exposição aos sintomas psicóticos mostrou influenciar negativamente alguns aspectos cognitivos no grupo total de pacientes como o funcionamento pré-mórbido (Vocabulário), memória verbal imediata e tardia (Memória Lógica I e II) e controle de respostas impulsivas e utilização de *feedback* (Hayling – erros tipo A). Já no grupo da esquizofrenia, a DUP mostrou associação negativa com o raciocínio não-verbal (Matrizes de Raciocínio), memória verbal (Memória Lógica II, Lista de Palavras I e II) e tarefa de função executiva envolvendo respostas de antecipação espacial baseada na utilização de *feedback* (Teste de Brixton). Foi consistente o achado de influência negativa da DUP sobre a memória verbal e funções executivas tanto no grupo das psicoses quanto na esquizofrenia.

Os achados acima diferem dos resultados obtidos no estudo de primeiro episódio, onde a DUP não mostrou ter influência negativa sobre as tarefas cognitivas realizadas (Ayres et al, 2007). Pode-se levantar a hipótese da diferença de nossos achados se dever à utilização de bateria cognitiva mais ampla no estudo atual, mostrando a influência negativa da DUP sobre a memória verbal e aspectos das funções executivas, funções que não foram avaliadas ou envolveram aspectos específicos de determinada função na bateria do primeiro estudo. Além disso, os sintomas negativos mostraram influência negativa sobre tarefas cognitivas tanto no estudo anterior quanto neste, o que não ocorreu com a DUP. Há estudo mostrando que a gravidade dos sintomas negativos, que talvez repercuta nos processos neurodegenerativos subjacentes, teve correlação com a DUP (Waddington et al., 1995). Este achado foi compatível com os resultados do presente estudo, que

mostrou correlação entre a PANSS negativa e a DUP, sendo esta maior no grupo da esquizofrenia do que nos pacientes como um todo.

A média da DUP para pacientes com transtornos psicóticos no nosso estudo foi consideravelmente menor do que os descritos na literatura (Norman et al., 2001; Addington et al., 2004). Há evidências de que a proximidade e envolvimento familiar contribuem para a procura de tratamento, o que torna a DUP menos longa (Morgan et al., 2006). Portanto, nossos achados de DUP mais curta podem estar associados à proximidade dos familiares e maior facilidade de identificação dos sintomas psicóticos por membros da família.

A DUP não mostrou diferença significativa entre os grupos de pacientes com esquizofrenia e psicoses afetivas, embora esta tenha sido maior no grupo da esquizofrenia. Resultados semelhantes foram encontrados no nosso estudo realizado anteriormente (Ayres et al., 2007).

5.6.2.5. Abuso ou dependência de substâncias

Embora o abuso de substâncias tenha impacto negativo sobre o funcionamento cognitivo da população geral (Scheurich, 2005), o mesmo não tem sido confirmado na população de pacientes com psicoses (Pencer e Addington, 2003; Potvin et al., 2005). Apesar da alta prevalência de comorbidade do abuso/dependência de substâncias nas psicoses, ainda se sabe pouco sobre a influência desta variável sobre o funcionamento cognitivo.

Apesar de não ter sido o objetivo deste estudo, a influência do abuso/dependência de substâncias sobre o funcionamento cognitivo foi investigada

em nossa amostra. A frequência de abuso/ dependência de substâncias foi significativamente maior no grupo das psicoses quando comparada aos controles (Strakowski et al., 1993; Cantwell et al., 1999), o que não ocorreu ao se comparar os grupos esquizofrenia e psicoses afetivas.

Considerando os achados da literatura, seria provável que pacientes com psicoses associadas ao abuso/dependência de substâncias tivessem maior prejuízo do funcionamento cognitivo do que os que não-usuários de substâncias (O'Malley et al., 1992; Beatty et al., 1995). No entanto, nossos resultados não confirmaram tal hipótese, não havendo diferença significativa de desempenho em nenhuma das tarefas avaliadas ao compararmos o desempenho dos pacientes divididos em presença e ausência de abuso/dependência de substâncias na nossa amostra de pacientes com psicoses de início recente (Pencer e Addington, 2003; Wodbrok et al., 2007).

Quando a influência desta variável sobre as provas cognitivas foi avaliada em conjunto com outras variáveis (análise de regressão múltipla), não houve associação desta com a maioria das funções cognitivas, dentre elas, vocabulário, memória verbal imediata e tardia com encadeamento semântico, memória visual, velocidade de processamento, amplitude atencional, memória de trabalho e funções executivas (Cleghorn et al., 1991; Nixon et al., 1996; Addington e Addington, 1997; Liraud et al., 2002).

Pode-se compreender tais achados com base em estudos indicando que os prejuízos no funcionamento cognitivo associado com abuso de álcool e drogas ocorrem, usualmente, depois de alguns anos de uso prolongado e excessivo (Eckhardt et al., 1995). Com base neste dado, algumas hipóteses podem ser

levantadas sobre nossos resultados. Uma delas é que, como a média de idade dos pacientes de nossa amostra é de aproximadamente 30 anos, talvez ainda não seja possível que os prejuízos conseqüentes ao abuso/dependência de substância estejam tão evidentes. Outra hipótese para a ausência de influência negativa sobre os aspectos cognitivos pode ser o fato da presente amostra ser de pacientes com psicoses de início recente, não mostrando prejuízos evidentes como os descritos em estudo com pacientes com psicoses crônicas (Tracy et al., 1995). Tal hipótese é compatível com achados de estudo de pacientes com psicoses em estágios iniciais, que têm mostrado melhor funcionamento global e prognóstico mais favorável, provavelmente, por não estarem tão vulneráveis aos efeitos negativos do abuso de substâncias (Pencer e Addington, 2003).

Entretanto, os resultados nas tarefas de raciocínio não-verbal, coeficiente intelectual estimado, curva de aprendizagem verbal e fluência verbal fonológica do grupo de pacientes como um todo mostraram associação positiva com o abuso/dependência de substâncias, o que foi encontrado em outros estudos (Nixon et al., 1996; Addington e Addington, 1997; Joyal et al., 2003). O grupo de pacientes com esquizofrenia também teve associação positiva do abuso/dependência com a prova de raciocínio não-verbal, coeficiente intelectual estimado e lista de aprendizagem verbal, acrescido da quantidade de erros por respostas impulsivas e não se mantendo na fluência verbal fonológica. Este dado poderia embasar a hipótese do grupo de usuários de substâncias já ser um grupo de indivíduos com melhor funcionamento do que o de não-usuários. Segundo Arndt et al (1992), a busca e acesso às substâncias por si só já requerem iniciativa, exposição, habilidade social e

planejamento por parte dos sujeitos, sugerindo que estas habilidades deveriam estar presentes.

Em síntese, não encontramos evidências de impacto negativo do abuso de substâncias na cognição de pacientes com psicoses de início recente. Isto não significa que o uso de substâncias não seja um problema, mas sim que o grupo de não usuários talvez tenha um funcionamento cognitivo mais pobre, que poderia ser explicado pela presença de outros fatores que desfavoreçam o desempenho cognitivo, como baixa escolaridade, gravidade dos sintomas negativos e outros.

5.7. Aspectos metodológicos

A exposição ao tratamento não padronizado com neurolépticos foi um fator limitante de nosso trabalho, já que todos os pacientes foram expostos ao tratamento com antipsicóticos em algum momento do tratamento, embora quase metade não estivesse fazendo uso no momento da avaliação neuropsicológica. Tal limitação dificultou a investigação da questão relacionada ao impacto que tais medicamentos têm sobre a cognição.

A inclusão de sujeitos com abuso/dependência de substâncias em nossa amostra pode ser considerada tanto uma limitação, por ter influenciado negativamente os resultados obtidos pelo grupo de pacientes, quanto um ponto favorável, já que possibilita a obtenção de um perfil cognitivo mais compatível com a realidade, já que este uso é bastante freqüente nos sujeitos com psicoses.

Outra limitação foi o tamanho reduzido de nossa amostra, impedindo que se chegasse a conclusões mais certas quanto às diferenças ou semelhanças do perfil

cognitivo na esquizofrenia e psicoses afetivas, bem como a investigação deste também em diferentes categorias diagnósticas.

Um ponto importante de nosso trabalho foi a utilização de uma ampla bateria neuropsicológica, favorecendo a investigação de inúmeras funções cognitivas. Além disso, trata-se de uma amostra de base populacional fornecendo dados do funcionamento cognitivo de sujeitos provenientes da população geral e não de uma amostra clínica.

6. Conclusão

Em conclusão, este estudo mostrou que pacientes com psicoses funcionais, avaliados através de ampla bateria neuropsicológica, apresentaram prejuízos cognitivos em comparação aos controles saudáveis no início recente. Confirmou-se também a existência de funcionamento cognitivo semelhante entre amostras de países desenvolvidos e em desenvolvimento através de bateria cognitiva ampla. Os prejuízos cognitivos estenderam-se a várias funções, configurando tendência a perfil de déficits generalizados nas psicoses, sendo mais graves no grupo de sujeitos com esquizofrenia.

Pesquisas futuras são necessárias para que as hipóteses levantadas em nosso estudo sejam reforçadas, além de compararem diretamente grupos maiores de pacientes com psicoses afetivas e esquizofrenia. Investigações acerca da sintomatologia psicótica como fator de maior impacto negativo sobre o funcionamento cognitivo de pacientes também são importantes para a compreensão do funcionamento cognitivo dos transtornos afetivos com e sem sintomas psicóticos.

É necessário que estudos com amostras maiores sejam realizadas para se ampliar a compreensão da neuropsicologia das psicoses, bem como trazer mais informações para que sejam traçados novos programas de intervenção para melhora do prognóstico.

7. Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

Addington J, Addington D, Maticka-Tyndale E. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 1991;4:123-34.

Addington J and Addington D. Substance abuse and cognitive functioning in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 1997; 22:99-104.

Addington J and Addington D. Attention vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*.1997;23:197-204.

Addington J, McCleary L, Munroe-Blum H. Relationship between cognitive and social dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998; 34:59-66.

Addington J. Cognitive functioning and negative symptoms in schizophrenia. In: Sharma T, Harvey PD, eds. *Cognition in Schizophrenia*. Oxford: Oxford University Press. 2000. 193-209.

Addington J and Addington D. Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 2002; 27:188-92.

Addington J, Brooks BL and Addington D. Cognitive functioning in first-episode psychosis: initial presentation. *Schizophr Res*. 2003; 62: 59-64.

Agerbo E, Byrne M, Eaton WW, Mortensen PB. Marital and labor market status in the long run in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Jan; 61(1): 28-33.

Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Franz U, Mohr F. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective-disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 1996a Aug; 94(2):87-93.

Albus M, Hubmann W, Ehrenberg C, Forcht U, Mohr F, Sobizack N et al. Neuropsychological impairment in first-episode and chronic schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1996b;246(5):249-55.

Albus M, Hubmann W, Scherer J, Dreikorn B, Hecht S, Sobizack N et al. A prospective 2-year follow-up study of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Arch Clin Neurosci*. 2002 Dec; 252(6):262-7.

Almeida NF, Mari JJ, Coutinho ESF, França JF, Fernandes JG, Andreoli SB et al. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras (Brasília, São Paulo, Porto Alegre). *Rev ABP-APAL*. 1992; 16:93-104.

Amdt S, Tyrrel G, Flaum M, Andreasen NC. Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of premorbid adjustment. *Psychol Med* 1992; 22:379-88.

American Psychiatry Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder. DSM-IV. 4th ed. Washington (DC): APA; 1994.

Amminger GP, Edwards J, Brewer WJ, Harrigan S, McGorry PD. Duration of untreated psychosis and cognitive deterioration in first-episode schizophrenia - Schizophr Res. 2002 Apr 1; 54(3):223-30.

Andreasen NC, Flashman L, Flaum M, Arndt S, Swayze V, 2nd O'Leary DS et al. Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. JAMA. 1994 Dec 14;272(22):1763-9.

Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. Lancet. 1987 Dec 26;2(8574):1483-6.

Annett M. A classification of hand preference by association analysis. Br J Psychol. 1970; 61:303-21.

Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado. Proposição para um Novo Critério de Classificação Sócio-econômica. São Paulo: ABIPENE; 1978.

Aylward E, Walker E, Bettes B. Intelligence in schizophrenia:meta-analisis of the research. Schizophr Bull. 1984; 10:430-59.

Ayres AM, Busatto GF, Menezes PR, Schaufelberger MS, Coutinho L, MurrayRM et al. Cognitive deficits in first-episode psychosis: A population-based study in São Paulo, Brasil. Schizophr Res. 2007 Feb; 90(1-3):338-43.

Baddeley A. Working memory. Science 1992 255:556-59.

Barnes TR, Hutton SB, Chapman MJ, Mutsatsa S, Puri BK, Joyce EM. West London first-episode study of schizophrenia. Clinical correlates of duration of untreated psychosis. *Br J Psychiatry*. 2000 Sep; 177:207-11.

Basso MR, Nasrallah HA, Olson SC, Bornstein RA. Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998;31:99-111.

Beatty WW, Katzung VM, Moreland VJ, Nixon SJ. Neuropsychological performance of recently abstinent alcoholics and cocaine abusers. *Drug Alcohol Depend*. 1995; 37:247-53.

Bebbington P, Nayani T. The psychosis screening questionnaire. *Int J Methods Psychiatr Res*. 1992. 5: 11 - 20.

Bebbington P, Wilkins S, Jones P, Foerster A, Murray R, Toone B, Lewis S. Life events and psychosis. Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Br J Psychiatry*. 1993. 162:72-79.

Beiser M, Erickson D, Fleming JA, Iacono WG. Establishing the onset of psychotic illness. *Am J Psychiatry*. 1993 Sep; 150(9):1349-54.

Bilder RM, Lipschutz-Broch L, Reiter G, Geisler S, Mayerhoff, D, Lieberman JA. Neuropsychological deficits in the early course of first episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 1991 Oct,5(3):198-9.

Bilder RM, Lipschutz-Broch L, Reiter G, Geisler S, Mayerhoff, D, Lieberman JA. Intellectual deficits in first-episode schizophrenia: evidence for progressive deterioration. *Schizophr Bull.* 1992; 18(3):437-48.

Bilder RM. Neurocognitive impairment in schizophrenia and how it affects treatment options. *Can J Psychiatry.* 1997; 42:255-64.

Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry.* 2000 Apr; 157(4):549-59.

Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 2002 159:1018-28.

Binder J, Albus M, Hubman W et al. Neuropsychological impairment and psychopathology in first-episode schizophrenic patients related with the early course of illness. *Eur. Arch Psych. Clin. Neurosci.* 1998. 248: 70-77.

Bleuler E. Monograph series on schizophrenia. In: Dementia praecox or the group of schizophrenia. New York: International University Press; 1950.v1.

Bleuler, M. The Schizophrenics Disorders: Long Term Patient and Family Studies. Clemens, SM, trans. New haven, Conn: Yale University Press; 1978.

Blyler CR; Gold JM. Cognitive effects of typical neuroleptics: Another Look. In: Sharma T, Harvey PD. Cognition in schizophrenia. Oxford: Oxford Press; 2000. 241-65.

Bowie CR, Serper MR, Riggio S, Harvey PD. Neurocognition, symptomatology, and functional skills in older alcohol-abusing schizophrenia patients. Schizophr Bull. 2005 Jan; 31(1):175-82.

Brebion G, Bressan RA, Amador X, Malaspina D, Gorman JM. Medications and verbal memory impairment in schizophrenia: the role of anticholinergic drugs. Psychol Med. 2004 Feb; 34(2):369-74.

Brown RG, Scott LC, Bench CJ, Dolan RJ. Cognitive function in depression: its relationship to the presence and severity of intellectual decline. Psychol Med. 1994 Nov;24(4):829-47.

Brown AS. Prenatal infection as a risk factors for schizophrenia. Schizophr Bull. 2006 Apr;32(2):200-2.

Buchanan RW, Holstein C, Breier A. The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biol Psychiatry*. 1994; 36: 717-25.

Buckley PF. Structural brain imaging in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 1998 Mar;21(1):77-92.

Burgess PW, Shallice T. *The Hayling and Brixton Tests*. England: Thames Valley Test Company Limited. 1997.

Busatto G, Shaufelberger, MS. Alucinações, Delírios e os Transtornos Psicóticos. In: Busatto, G. *Fisiopatologia dos Transtornos Psiquiátricos*. São Paulo: Editora Atheneu. 2006. 125-40.

Caetano R. Admisiones de primer ingreso a los servicios psiquiátricos en Brasil, 1960-1974. *Bol Ofic Sanitaria Panamer*. 1982; 92(2):103-17.

Caligiuri, M.P.; Ellwanger, J. – Motor and cognitive Aspects of Motor Retardation in Depression. *Journal of Affective Disorders*. 2000; 57: p. 83-93.

Cantwell R, Brewin J, Glazebrook C, Dalkin T, Fox R, Medley I et al. Prevalence of substance misuse in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 1999;174:150-3.

Carey KB, Carey MP, Simons JS. Correlates of substance use disorder among psychiatric outpatients: focus on cognition, social, role functioning, and psychiatry status. *J Nerv Ment Dis.* 2003; 191:300-308.

Carpenter WT, Gold JM. Another view of therapy for cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry.*2002;51:969-71.

Cassens G, Inglis AK, Appelbaum PS, Gutheil TG. Neuroleptics: effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophr Bull.* 16:477-499.

Censits DM, Ragland JD, Gur RE. Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res.* 1997 Apr 11;24(3);289-98.

Chapman LJ, Chapman LM. *Disordered thought in schizophrenia.* New York: Appleton, Century, Crofts; 1973.

Chaves AC, Seeman MV, Mari JJ, Maluf A. Schizophrenia: impact of positive symptoms on gender social role. *Schizophr Res.* 1993 Dec;11(1):41-5.

Cleghorn JM, Kaplan RD, Szechtman H, Brown GM, Franco S. Substance abuse and schizophrenia: effects on symptoms but not on neurocognitive function. 1991; 52:26-30.

Cornblatt B, Obuchowski M, Schnur DB, O'Brien JD. Attention and clinical symptoms in schizophrenia. *Psychiatr Q*. 1997 Winter;68(4):343-59.

Craig TJ, Bromet EJ, Fenning S, Tanenberg-Karant M, Lavelle J, Galambos N. Is there an association between duration of untreated psychosis and 24-month clinical outcome in a first-admission series? *Am J Psychiatry*. 2000 Jan; 157(1):60-6.

Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Scizophr Res*. 2001; 48:17-28.

Cunha JA. *Psicodiagnóstico*. Porto Alegre: Editora Artes Médicas. 2002; 171-76.

Dalman C, Allebeck P, Cullberg J, Grunewald C, Koster M. Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Mar;56(3):234-40.

Davies LM, Drummond MF. *Economics and schizophrenia: the real cost*. 1994.

Dickinson D, Iannone VN, Wilk CM, Gold JM. General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004 Apr 15;55(8):826-33.

Early-Boyer EA, Serper MR, Davidson M, Harvey PD. Continuous performance tests in schizophrenia patients stimulus and medication effects on performance. *Psychiatry Res.*1991 Apr;37(1):47-56.

Eckhardt MJ, Stapleton JM, Rawlings RR, davis EZ, Grondin DM. Neuropsychological functioning in detoxified alcoholics between 18 and 35 years of age. *Am J Psychistry* 1995; 153: 53-9.

Elkis H, Friedman L, Wise A, Meltzer HY. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparision with controls of patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.*1995 Sep; 52(9):735-46.

Elkis H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000; 22(I):23-6.

Elliot R, Sahakian BJ, McKay AP, Herrod JJ, Robbins TW, Paykel ES. Neuropsychological impairment in unipolar depreesion: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychol Med.* 1996 Sep;26(5):975-89.

Epstein JI, Keefe RS, Roitman SL, Harvey PD, Mohs RC. Impact of neuroleptic medications on continuous performance test measures in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1996 May15;39(10):902-5.

Erzigkeit H. SKT: A short cognitive performance test for assessing deficits of memory and attention. User`s Manual. 23rd ed. Erlangen: Geromed; 2001.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Transtorno do Eixo I: Edição para Pacientes (SCID-I/P). New York Biometrics Research: New York State Psychiatric Institute. 1997.

Fitzgerald D, Lucas S, Redoblado MA, Winter V, Brennan J, Anderson J, Harris A. Cognitive functioning in young people with first episode psychosis: relationship to diagnosis and clinical characteristics. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 2004. July: Vol. 38, N.7. 501-10.

Fleming K, Goldberg TE, Gold JM et al. Verbal working memory dysfunction in schizophrenia: use of a Brown-Peterson paradigm. Psychiatry Res 1995; 56: 155-161.

Fossati P., Amag G., Raoux N., Ergis AM, Allilaire JF: Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. Psychiatry Res 1999; 89: 171-87.

Friis, S, Sundet K, Rund BR, Vaglum P, McGlashan TH. Neurocognitive dimensions characterising patients with first-episode psychosis. Br J Psychiatry Suppl. 2002 Sep;43:s85-90.

Glahn DC, Bearden CE, Cakir S, Barrett JA, Najt P, Serap Monkul E, et al. Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis. *Bipolar Disord.* 2006 Apr;8(2):117-23.

Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary DS, Andreasen NC. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999 Sep; 156(9):1342-8.

Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, Griffin S, Schulz SC, Pickar D, et al. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry.* 1993a Sep;150(9):1355-62.

Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ, Kleinman JE, Pickar D, et al. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1993b Jan;162:43-8.

Goldman-Rakic PS. Architecture of prefrontal cortex and central executive. *Ann NY Acad Sci* 1995; 769: 71-83.

Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull.* 2000;26(1):119-36.

Haas GL, Garratt LS, Sweeney JA. Delay to first antipsychotic medication in schizophrenia: impact on symptomatology and clinical course of illness. *J Psychiatr Res.*1998 May-Aug;32(3-4):151-9.

Hagger C, Buckley P, Kenny JT. Improvement in cognitive function and psychotic symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1993; 34: 702-12.

Hamilton M. A Rating Scale for Depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.*1960; 23:56-62.

Harvey PD, Keefe RS, Moskowitz J, Putnam KM, Mohs RC, Davis KL. Attentional markers of vulnerability to schizophrenia: performance of medicated and unmedicated patients and normals. *Psychiatry Res.*1990 Aug;33(2):179-88.

Harvey PD, Lombardi J, Leibman, M et al. Cognitive impairment and negative symptoms in schizophrenia: a prospective study of their relationship. *Schizophr Res* 1996; 22: 223-31.

Harvey PD, Moriarty PJ, Serper MR, Schnur E, Lieber D. Practice-related improvement in information processing with novel antipsychotic treatment. *Schizophr Res.* 2000;46:139-48.

Harvey PD, Keefe RS. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*.2001 Feb;158(2):176-84.

Harvey PD, Green MF, McGurk SR, Meltzer HY. Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: a large-scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacology (Berl)*.2003 Sep;169(3-4):404-11.

Harvey PD, Rabinowitz J, Eerdeken M, Davidson M. Treatment of cognitive impairment early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *Am J Psychiatry*. 2005 Oct;162(10):1888-95.

Hawkins, K.A.; Hoffman, R.E.; Quinlan, D.M.; Rakfeldt, J.; Docherty, N.M.; Sledge, W.H. Cognition, Negative Symptoms and Diagnosis: A Comparison of Schizophrenic, Bipolar, and Control Samples. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997; 9 (1):81-9.

Heaton R, Paulsen J, McAdams LA et al. Neuropsychological deficits in schizophrenia: relationship to age, chronicity and dementia. *Archives of General Psychiatry*. 1994; 51:468-76.

Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Wateraux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry*. 1994 Oct;151(10):1409-16.

Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*.1998 Jul;12(3):426-45.

Hill SK, Schuepbach D, Herbener ES, Keshavan MS, Sweeney JA. Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004a May 1;68(1):49-63.

Hill SK, Beers SR, Kmiec JA, Keshavan MS, Sweeney JA. Impairment of verbal memory and learning in antipsychotic-naive patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004b Jun 1;68(2-3):12736.

Hill SK, Keshavan MS, Thase ME, Sweeney JA. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naive first-episode unipolar psychotic depression. *Am J Psychiatry*.2004c Jun;161(6):996-1003.

Ho BC; Andreasen, N.; Flaum, M. Dependence on public financial support early in the course of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1997; 48:948-50.

Ho BC Alicata D, Ward J, Moser DJ, O'Leary DS, Arndt S et al. Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*.2003 Jan;160(1):142-8.

Hoff AL, Riordan H, O'Donnell DW, DeLisi LE. Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *Am J Psychiatry*.1992a Jul; 149(7):898-903.

Hoff AL, Riordan H, O'Donnell D, Stritzke P, Neale C, Boccio A, et al. Anomalous lateral sulcus asymmetry and cognitive function in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1992b;18(2):257-72.

Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE. Logitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*.1999 Sep;156(9):1336-41.

Hoff AL, Sakuma M, Razi K, Heydebrand G, Csernansky JG, DeLisi LE. Lack of association between duration of untreated illness and severity of cognitive and structural brain deficits at the first episode of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Nov;157(11):1824-8.

Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE. Ten year longitudinal functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005 Oct 1;78(1):27-34.

Holthausen EA, Wiersma D, Sitskoorn MM, Hijman R, Dingemans PM, Schene AH et al. Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: subgroup, disease severity or cognitive compensation? *Psychiatry Res*. 2002 Sep 15;112(1):1-11.

Hultman CM, Sparen P, Takei N, Murray RM, Cnattingius S. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset case-control study. *Bmj*. 1999 Feb 13;318(7181):421-6.

Hunt JMc, Cofer C. Psychological deficit. In: Hunt JMc. *Personality and behavior*. New York: Ronald Press; 1944; 971-1032.

Hutton SB, Puri BK, Duncan LJ, Robbins TW, Barnes TR, Joyce EM. Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychol Med*. 1998 Mar;28(2):463-73.

Hutton SB. Decision making deficits in patients with first-episode and chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002; 55:249-57.

Jeste DV, Heaton SC, Paulsen JS, Ercoli L, Harris J, Heaton RK. Clinical and neuropsychological comparison of psychotic depression with nonpsychotic depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996 Apr;153(4):490-6.

Johnstone EC, Macmillan JF, Frith CD, Benn DK, Crow TJ. Further investigation of predictors of outcome following first schizophrenic episodes. *Br J Psychiatry*. 1990;157:182-89.

Johnstone EC, Crow TJ, Johnson AL, MacMillan JF. The Northwick Park Study of first episodes of schizophrenia. I. Presentation of the illness and problems relating to admission. *Br J*. 1986 Feb;148:115-20.

Joyal CC, Halle P, Lapierre D, Hodgins S. Drug abuse and/or dependence and better neuropsychological performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003; 63 (3): 297-99.

Joyce E, Hutton S, Mutsatsa S, Gibbins H, Webb E, Paul S, et al. Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: the West London Study. *Br J Psychiatry Suppl.* 2002 Sep;43:s38-44.

Joyce EM, Hutton SB, Mutsatsa SH, Barnes TR. Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2005 Dec;187:516-22.

Kaufman, AS. *Assessing Adolescent and Adult Intelligence.* Boston, Allyn & Bacon, 1990.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987; 13:261-76.

Keefe RSE, Perkins S, Silva SM, Lieberman JÁ. 1999. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1999; 25:201-22.

Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res.* 2004 Jun 1;68(2-3):283-97.

Keefe RS, Bilder RM, Harvey PD, Davis SM, Palmer BW, Gold JM, et al. Baseline neurocognitive deficits in the Catie schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology*. 2006a Sep;31(9):2033-46.

Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, et al. Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-doses of haloperidol in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry*. 2006b Jan 15;59(2):97-105.

Keefe RS, Sweeney JA, Gu H, Hamer RM, Perkins DO, McEvoy JP, et al. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*. 2007 Jul;164(7):1061-71.

Kern RS, Green MF, Marshall BD, Jr., Wirshing WC, Wirshing D, McGurk S, et al. Risperidone vs. haloperidol on reaction time, manual dexterity, and motor learning in treatment-resistant schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*. 1998 Oct 15;44(8):726-32.

Kent GH, Rosanoff AJ. A study of associations in insanity. *Am J Insanity*. 1910; 66:37-47.

King DJ. The effects of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. *Br J psychiatry*. 1990; 157:799-811.

Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. Edinburg: E & S Livingstone. 1919; 74-5.

Kravariti E, Morris RG, Rabe-Hesketh S, Murray RM, Frangou S. The Maudsley Early-Onset Schizophrenia Study: cognitive function in adolescent-onset schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003 Dec 15;65(2-3):95-103

Kumari V, Soni W, Sharma T. Normalization of information processing deficits in schizophrenia with clozapine. *Am J Psychiatry.* 1999 Jul;156(7):1046-51.

Larsen TK, McGlashan TH, Moe LC. First-episode schizophrenia:I. early course parameters. *Schizophr Bull.* 1996;22(2):241-56.

Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry.*1998 Feb;172:110-20.

Lee MA, Thompson PA, Meltzer HY. Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1994; 55:82-87.

Lezak, MD. *Neuropsychological Assessment.* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1995a: 97 – 109.

Liraud F, Verdoux H. Effect of comorbid substance use on neuropsychological performance in subjects with psychosis or mood disorders. *Encephale*. 2002; 8(2):160-68.

Liu SK, Chen WJ, Chang CJ, Lin HN. Effects of atypical neuroleptics on sustained attention deficits in schizophrenia: a trial of risperidone versus haloperidol. *Neuropsychopharmacology*. 2000 Mar;22(3):311-9.

Liu S, Chiu C-H, Chang C-J, Hwu H-G, Chen W. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *American Journal of Psychiatry* 2002. 159, 975-82.

Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1992 Sep; 149(9):1183-8.

Mari JJ, Leitão RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. Maio 2000;22(1):15-17.

Maron LM, Carlson MD, Minassian A e Perry W. A process approach to verbal fluency in patients with schizophrenia. *Schizophr Research*. May 2004; 68 (1): 104-105.

McGrath, J.; Chapple, B.; Wright, M. Working Memory in Schizophrenia and Mania: Correlation with Symptoms during the Acute and Subacute Phases. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103 (3):181-8.

McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry*. 2000 Oct 15;48(8):721-31.

McGorry PD. Psychoeducation in first-episode psychosis: a therapeutic process. *Psychiatry*. 1995 Nov;58(4)313-28.

Medalia A, Gold J, Merriam A. The effects of neuroleptics on neuropsychological tests results of schizophrenics. *Arch Clin Neuropsychol*. 1988;3(3):249-71.

Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull*.1999;25(2):233-55.

Menezes PR, Scazufca M, Busatto G, Coutinho LM, Murray RM. Incidence of first-contact psychosis in Sao Paulo, Brazil. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007 Dec; 51:s102-6.

Menezes PR, Mann AH. Mortality among patients with non-affective functional psychoses in a metropolitan area of south-eastern Brazil. *Rev Saude Publica*. 1996 Aug;30(4):304-9.

Menezes PR, Rodrigues LC, Mann AH. Predictors of clinical and social outcomes after hospitalization in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1997;247(3):137-45.

Mohamed S, Paulsen JS, O`Leary D, Arndt S, Andreasen N. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Aug;56(8):749-54.

Mojtabai R, Bromet EJ, Harvey PD, Carlson GA, Craig TJ, Fenning S. Neuropsychological differences between first-admission schizophrenia and psychotic affective disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:1453-60.

Mojtabai R, Lavelle J, Gibson PJ et al. Gaps in use of antipsychotic after discharge by first-admission patients with schizophrenia, 1989-1996. *Psychiatr Serv.* 2002; 53 (3):337-9.

Mojtabai R, Lavelle J, Gibson PJ et al. Atypical antipsychotic in first admission schizophrenia: Medication continuation and outcomes. *Schizophr Bull.* 2003; 29 (3):519-30.

Morgan C, Mallett R, Hutchinson G, Bagalcote H, Morgan K, Fearon P, et al. Pathways to care and ethnicity.2: Source of referral and help-seeking. Report from AESOP study. *Br J Psychiatry.* 2005 Apr;186:290-6.

Morgan C, Abdul-AI R, Lappin JM, Jones P, Fearon P, Leese M, et al. Clinical and social determinants of duration of untreated psychosis in the AESOP first-episode psychosis study. *Br J Psychiatry*. 2006 Nov; 189:446-52.

Mulet B, Valero J, Gutiérrez-Zotes A, Montserrat C, Cortés MJ, Jarrod M, Martorell L, Vilella E, Labad A. Sustained and selective attention deficits as vulnerability markers to psychosis. *European Psychiatry* 2006: 1-6.

Müller U., Werheid K., Hammerstein, Kherheid, E.; Jungmann S., Becker T. Prefrontal cognitive deficits in schizophrenia treated with atypical or conventional antipsychotics. *European Psychiatry*. 2005; 20: 70-73.

Murphy, F.C.; Sahakian, B.J.; Rubinsztein, J.S.; Michael, A.; Rogers, R.D.; Robbins, T.W.; Paykel, E.S. Emotional Bias and Inhibitory Control Processes in Mania and Depression. *Psychol Med*. 1999; 29:1307-21.

Nelson, H, Willison J. National Adult Reading Test (NART): Test Manual. Nelson, Windsor; 1991.

Nopoulos P, Flashman L, Flaum M, Arndt S, Andreasen N. Stability of cognitive functioning early in the course of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1994Dec;14(1):29 – 37.

Novak-Grubic V, Tavcar R. Predictors of noncompliance in males with first-episode schizophrenia, schizophreniform and schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry*. 2002; 17(3):148-54.

Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Dec;52(12):998-1007.

O'Malley S, Adamse M, Heaton RK, Gawin FH. Neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1992; 18:131-44.

Organização Mundial da Saúde. Classificação de Transtornos Mentais e Comportamento. Código Internacional de Doenças. CID-10. 10th ed. Porto Alegre: Artes Médicas. 1993.

Pádua AC, Gama CS, Lobato, MIR, Abreu PSB. Esquizofrenia. In: Cordioli AV. *Psicofármacos: Consulta Rápida*. Porto Alegre: Artmed. 2005; 343-56.

Pantelis C, Barber TR, Nelson HE, Owen AM, Robbins TW. Comparison of set-shifting ability in patients with chronic schizophrenia and frontal lobe damage. *Schizophr Res*. 1999 Jun 22;37(3):251-70.

Pantelis C, Velacoulis D, Wood SJ, Yucel M, Yung AR, Phillips LJ, et al. Neuroimaging and emerging psychotic disorders: the Melbourne ultra-high risk studies. *Int Rev Psychiatry*. 2007 Aug;19(4):371-81.

Park, S , Holzman PS. Schizophrenics show spatial working memory deficits. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 975-82.

Pearlson GD, Wong DF, Tune LE, Ross CA, Chase GA, Links JM, et al. In vivo D2 dopamine receptor density in psychotic and nonpsychotic patients with bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry. 1995 Jun;52(6):471-7.

Pencer A e Addington J. Substance use and cognition in early psychosis. J Psychiatr Neurosci. 2003 Jan; 28(1):48-54.

Politis A, Lykouras L, Mourtzouchou P, Christodoulou GM. Attentional disturbance in patients with unipolar psychotic depression: a selective and sustained attention study. Compr Psychiatry 2004 45:452-9.

Potvin S, Briand C, Prouteau A, Bouchard R-H, Lipp O, Lalonde P, Nicole L, Lesage A, Stip E. CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients. Brain Cogn. 2005; 59: 38-42.

Purcell, R.; Maruff, P.; Kyrios, M.; Pantelis, C. Neuropsychological Function in Young Patients with Unipolar Major Depression. Psychological Medicine. 1997; p.1277-85.

Rabinowitz J, Harvey PD, Eerdekens M, Davidson M. Premorbid functioning and treatment response in recent-onset schizophrenia. Br J Psychiatry. 2006 Jul;189:31-5.

Rifkin L, Lewis S, Jones P, Toone B, Murray R. Low birth weight and schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1994 Sep;165(3):357-62.

Riley EM, McGovern D, Mockler D, Doku VC, S OC, Fannon DG, et al. Neuropsychological functioning in first-episode psychosis – evidence of specific deficits. *Schizophr Res*. 2000 May 25;43(1):47-55.

Rossi A, Arduini L, Daneluzzo E, Bustini M, Prosperini P, Stratta P. Cognitive functioning in euthymic bipolar patients, stabilized schizophrenic patients, and healthy controls. *J Psychiatry Res*. 2000 Jul-Oct;34(4-5):333-9.

Rubin P, Holm A, Moller-Madsen S, Videbech P, Hertel C, Povlsen UJ, et al. Neuropsychological deficit in newly diagnosed patients with schizophrenia or schizophreniform disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1995 Jul;92(1):35-43.

Rund BR. Backward-masking performance in chronic and non-chronic schizophrenics, affectively disturbed patients, and normal controls subjects. *J Abnorm Psychol*. 1993 Feb;102(1):74-81.

Rund BR, Landro NI, Orbeck AL. Stability in cognitive dysfunction in schizophrenic patients. *Psychiatr Res*. 1997. Mar 24; 69 (2-3): 131-41.

Rund BR, Melle I, Friis S, Larsen TK, Midboe LJ, Opjordsmoen S, et al. Neurocognitive function in first-episode psychosis: correlates with symptoms,

premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. *Am J Psychiatry*. 2004 Mar;161(3):466-72.

Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, Day R. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. *Psychol Med*. 1986; 16:909-28.

Saykin AJ, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, et al. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Jul;48(7):618-24.

Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naïve patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Feb;51(2):124-31.

Scheurich A. Neuropsychological functioning and alcohol dependence. *Curr Opin Psychiatry*. 2005; 18:319-23.

Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, Emsley R, Harvey PD, Kopala L, et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2005 May;162(5):947-53.

Schretlen DJ, Cascella NG, Meyer SM, Kingery LR, Testa SM et al. Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2007 Jul; 15;62(2):179-86.

Schuepbach D, Kechavan MS, Kmiec JA, Sweeney JA. Negative symptom resolution and improvements in specific cognitive deficits after acute treatments in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 53: 249-61.

Seidman LJ, Kremer WS, Koren D, Faraone SV, Goldstein JM, Tsuang MT . A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophr Res*. 2002; 53: 31-44.

Serper MR, Davidson M, Harvey PD. Attentional predictors of clinical change during neuroleptic treatment in schizophrenia. *Schizophr Res*.1994 Aug;13(1):65-71.

Serper MR, Chou JCY. Novel neuroleptics improve attentional functioning in schizophrenic patients. *CNS Spectrum*. 1997; 2:56-60.

Shallice T. *From neuropsychology to mental structure*. New York: Cambridge University Press.1988.

Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur R. Working memory as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003; 160:1809-16.

Smith MJ, Brébion G, Banquet J-P, Allilaire, J-F: Experimental evidence for two dimensions of cognitive disorders in depressives. *J Psychiatr Res* 1994;28:401-11.

Sohlman B, Lehtien V. Mortality among discharged psychiatric patients in Finland. *Acta Psycchiatr Scand.* 1999 Feb;99:102-9.

Spreeen O, Strauss, E. A compendium of neuropsychological tests. Controlled Oral Word Association (FAS). New York: Oxford University Press. 1998a. 447-64.

Spreeen O, Strauss, E. A compendium of neuropsychological tests. General Intellectual Ability and Assessment of Premorbid Intelligence. New York: Oxford University Press; 1998b: 43-134.

Stip E, Lussier I. The effects of risperidone on cognition in patients with schizophrenia. *Can J psychiatry.* 1996; 41: 35-40.

Strasser HC, Lilyestrom J, Ashby ER et al. Hippocampal and ventricular volumes in psychotic and nonpsychotic bipolar patients compared with schizophrenia patients and community control subjects: a pilot study. *Biol Psychiatry* 2005; 57:633-39.

Strauss ME, Reynolds KS, Jayaram G, Tune LE. Effects of anticholinergic medication on memory in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1990 Mar-Apr;3(2):127-9.

Stirling J, White C, Lewis S, Hopkins R, Tantom D, Huddy A, et al. Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophr Res.* 2003 Dec 15;65(2-3):75 – 86.

Strakowsky SM, Maurício T, Stoll AL, Faedda G, Mayer PV, Kolbrener ML et al. Comorbidity in psychosis at first hospitalization. *Am J Psychiatry* 1993; 150:752-7.

Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, et al. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry.* 1996 Jan;53(1):25-31.

Sweeney JA, Haas GL, Keilp JG, Long M. Evaluation of the stability of neuropsychological functioning after acute episodes of schizophrenia: one-year follow up study. *Psychiatry Res.* 1991 Jul;38(1):63 – 76.

Sweeney JA, Strojwas MH, Mann JJ, Thase ME: Prefrontal and cerebellar abnormalities in major depression: evidence from oculomotor studies. *Biol Psychiatr* 1998; 43:584-94

Taylor MA, Abrams R. Cognitive dysfunction in mania. *Compr Psychiatry.* 1986 May-Jun;27(3):186-91.

Thara R. Twenty-year course of schizophrenia: the Madras longitudinal study. *Can J Psychiatry.* 2004; 49:564-69.

Thara R, Eaton WW. Ten year outcome of schizophrenia: the Madras longitudinal study. *Aust NZ J Psychiatry*. 1996; 30: 516-22.

Tracy JI, Josiassen R, Bellack AS. Neuropsychology of dual diagnosis: understanding the combined effects of schizophrenia and substance abuse disorders. *Clin Psychol Rev* 1995;15:67-97.

Tsuang, MT. Suicide in schizophrenics, manics, depressives and surgical controls: a comparison with general population suicide mortality. *Arch Gen Psychiatry*. 1978; 35:135-55.

Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*. 2001 Apr;40:s18-24.

Tuulio-Henriksson, A, Phil L, Partonen, T, Suvisaari J, Lönnqvist J. Age at onset and cognitive functioning in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2004 185: 215-19

Veen ND, Selten JP, van Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J psychiatry*. 2004 Mar;161(3):501-6.

Velligan DI, Newcomer J, Pultz J, Csernansky J, Hoff AL, Mahurin R, et al. Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophr Res*. 2000 Jan 15; 53(3):239-48.

Vicente B, Saldivia S, Rioseco P, Vielma M, Escobar B, Medina E et al. Transtornos psiquiátricos en diez comunas de Santiago: Prevalência de seis meses. Rev Psiquiatr Chile.1994; 4:194-202.

Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A: Sequential cross-sectional and 10-year prospective study of severe negative symptoms in relation to duration of initially untreated psychosis in chronic schizophrenia. Psychol Med. 1995; 25:849-57.

Walker E, Green MF. Motor proficiency and attention-task performance by schizophrenics patients. J Abnormal Psychol.1982; 91:261-8.

Wechsler D. *Wechsler Memory Scale – Third Edition (WMS-III)*. San Antonio: The Psychological Corporation / Harcourt Brace & Company. 1997a.

Wechsler, D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)*. San Antonio: The Psychological Corporation / Harcourt Brace & Company.1999.

Weiden PJ, Buckley PF, Grody M. Understanding and treating “first-episode” schizophrenia. Psychiatr Clin N Am. 2007; 30:481-510.

Wilk CM, Gold JM, Humber K, Dickerson F, Fenton WS, Buchanan RW. Brief cognitive assessment in schizophrenia normative data for the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. Schizophr Res. 2004 Oct 1;70(2-3):175-86.

Woodberry, KA, Giuliano AJ, Seidman, LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review *Am J Psychiatry*. 2008 May;165(5):579-87. Epub 2008 Apr 15.

Wodbrock T, Sittinger H, Falkai P, Behrendt B, Caspari D. Comorbid substance abuse in recent-onset schizophrenia: brain morphology and neuropsychological evaluation. *Schizophr Res*. 2007; 67/1S:221

Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1991;17(2):325-51.

Wyatt RJ. Early intervention for schizophrenia: can the course of the illness be altered? *Biol Psychiatry*. 1995 Jul 1;38(1):1-3.

Wyatt RJ, Damiani LH, Henter ID. First-episode schizophrenia. Early intervention and medication discontinuation in the context of course and treatment. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;172(33):77-83.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity. *Br J Psychiatr*. 1978; 133:429-35.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)