UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

THALITA REGINA FERNANDES

FUNÇÕES EXECUTIVAS DE PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA NO SEGUIMENTO A LONGO PRAZO

CAMPINAS
2020

THALITA REGINA FERNANDES

FUNÇÕES EXECUTIVAS DE PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA NO SEGUIMENTO A LONGO PRAZO

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de Saúde Mental.

ORIENTADORA: PROFA. DRA. CLARISSA DE ROSALMEIDA DANTAS

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL
DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA
THALITA REGINA FERNANDES E ORIENTADA PELA
PROFª. DRª. CLARISSA DE ROSALMEIDA DANTAS.

CAMPINAS
2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

F391f

Fernandes, Thalita Regina, 1984-
Funções executivas de pacientes com esquizofrenia no seguimento a longo prazo / Thalita Regina Fernandes. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Clarissa de Rosalmeida Dantas.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Esquizofrenia. 2. Cognição. 3. Evolução clínica. I. Dantas, Clarissa de Rosalmeida, 1976-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Executive functions of patients with schizophrenia for long-term follow-up
Palavras-chave em inglês:
Schizophrenia
Cognition
Clinical evolution
Área de concentração: Saúde Mental
Titulação: Mestra em Ciências
Banca examinadora:
Clarissa de Rosalmeida Dantas [Orientador]
Paula Teixeira Fernandes
Daniel Fuentes Moreira
Data de defesa: 19-02-2020
Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)
- ORCID do autor: https://orcid.org/0000-0002-5067-486
- Currículo Lattes do autor: http://lattes.cnpq.br/7201550257019431

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

THALITA REGINA FERNANDES

ORIENTADORA: PROFª. DRª. CLARISSA DE ROSALMEIDA DANTAS

MEMBROS TITULARES:

1. PROFª. DRª. CLARISSA DE ROSALMEIDA DANTAS

2. PROFª. DRª. PAULA TEIXEIRA FERNANDES

3. PROF. DR. DANIEL FUENTES MOREIRA

Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 19/02/2020

DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais, Roseli e Antônio, que me ensinaram, humilde e sabiamente, que os sonhos são valiosos e lutar pela realização deles é um dever, que precisa ser baseado na honestidade, na fé e na coragem.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), bolsa processo nº 165831/2017-0.

Agradeço profundamente à minha família, meu abrigo seguro! Em especial, aos meus pais, que não mediram esforços em prol dos meus estudos e educação. Que por tantas vezes deixaram seus próprios sonhos para que os meus fossem realizados. Que apoiaram o sonho do Mestrado, mesmo sabendo de todos os esforços e abdicações que isso exigiria. Sempre prontos para me lembrar de que o caminho só teria um sentido: para frente! Esse Mestrado e todas as minhas conquistas são e sempre serão para vocês, os grandes mestres da minha vida!

Ao meu marido, Thiago Salum Fontana, maior presente que a Unicamp proporcionou ("E no meio de toda essa loucura, eu te encontrei.. Que sorte a minha!"). Obrigada por ser o meu grande incentivador. Por compreender e respeitar os meus sonhos e mais do que isso, por acrescentar nos meus sonhos, com sua energia, ideias e vivacidade. Obrigada por toda sua compreensão nos momentos de ausência, nos improvisos e adaptações da rotina em casa e no trabalho. Obrigada por todas as ações que teve para facilitar meus dias de intenso trabalho. Por ser paciente e acolhedor quando o cansaço prevalecia. Você foi a força e a serenidade nos desafiantes momentos dessa jornada. Sua presença em minha vida faz essa conquista ter mais brilho. A você, todo meu amor!

À Profa. Dra. Clarissa de Rosalmeida Dantas, pelo privilégio em tê-la como orientadora desse Mestrado. Sinto-me honrada em realizar uma pesquisa que dá continuidade ao importante trabalho que foi sua tese de Doutorado. Obrigada por confiar em minha capacidade. Sua orientação foi pautada em dedicação e paciência. Seu engajamento nesse projeto foi, por muitas vezes, meu grande motivador para seguir adiante. Professora, expresso aqui meu sincero agrademinto e admiração.

Aos pacientes e familiares que aceitaram participar dessa pesquisa, além de viabilizarem o estudo, agradeço pela singularidade de cada encontro e por reforçarem em mim a paixão em trabalhar com saúde mental.

Aos colegas de trabalho: Diego dos Santos Mendes, Gustavo Macedo Mustafé e Thaís Martins, que juntos embarcaram nesse desafiante projeto. Obrigada pelas experiências compartilhadas.

Aos Professores: Dr. Claudio Eduardo Muller Banzato, Dr. Marcio Luiz Figueredo Balthazar e Dra. Paula Teixeira Fernandes pela participação na banca de qualificação. O conhecimento e as reflexões trazidos por vocês, certamente, contribuíram para o direcionamento desse trabalho.

Aos Professores: Dr. Daniel Fuentes Moreira e Dra. Paula Teixeira Fernandes por terem aceitado fazer parte da banca de defesa e contribuírem nessa importante etapa.

RESUMO

A esquizofrenia é uma condição complexa e frequentemente limitante. Promover a recuperação satisfatória para as pessoas que sofrem com esse quadro continua sendo um grande desafio. Os déficits cognitivos são vistos como manifestações características da doença, sendo as alterações cognitivas evidentes durante todo o seu curso evolutivo, inclusive no seu período prodrômico, e estando associadas, em geral, a pior prognóstico. Dentre os múltiplos domínios cognitivos prejudicados, destacam-se as funções executivas (FE). Este estudo faz parte de um projeto mais amplo que avalia aspectos centrais da esquizofrenia, como qualidade de vida, funcionalidade, presença de síndrome deficitária e repercussões em cognição. O foco do presente trabalho foi identificar a evolução, ao longo do tempo, do desempenho em FE de um grupo pacientes com esquizofrenia crônica e identificar possíveis fatores preditores de mudança. Para isso, buscamos reavaliar um grupo de 85 pacientes que participou de um estudo sobre sintomas negativos realizado entre os anos de 2009 e 2010. Foram feitas reavaliações clínicas que utilizaram os mesmos instrumentos da avaliação inicial. Entre os que fazem parte dessa pesquisa, estão: Entrevista - Dados Sociodemográficos e Clínicos; SAPS; SANS; QLS; Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia; Roteiro para Avaliação do *Insight* – versão expandida; sendo acrescentada a *Personal and Social Performance Scale* (PSP), que não havia sido utilizada na avaliação do primeiro estudo. Uma ampla bateria de testes foi usada para a avaliação cognitiva, sendo os de FE: Dígitos Ordem Inversa (WAIS-III); teste de Trilhas B; tarefas de Fluência Verbal (semântica e fonológica); sendo acrescentados na reavaliação os testes Wisconsin de Classificação de Cartas e teste Torre de Londres. No total, 48 pacientes foram reavaliados, sendo que o intervalo médio entre as avaliações foi de 8,2 anos (±1,2). Há predomínio de gênero masculino (75%), solteiros (83,3%) ou separados (12,5%), sem filhos (83,3%), moram com a família parental (79,2%), inativos laboralmente (79,2%) e em posições sociais baixas (68,8%). A comparação do desempenho em FE nesse intervalo de tempo mostrou que não houve diferença significativa de performance. Anos de escolaridade e severidade dos sintomas negativos correlacionaram-se positivamente com os testes Dígitos Ordem Inversa, Trilhas B, Fluência Verbal e Torre de Londres, tanto na transversal, quanto longitudinalmente. As tarefas de Fluência Verbal (semântica e fonológica) tiveram correlações com qualidade de vida e desempenho pessoal e social na transversal (avaliação de seguimento) e Fluência Verbal Fonológica correlacionou-se longitudinalmente com qualidade de vida e desempenho pessoal e social. Os resultados apontaram que as FE apresentam uma curva de declínio mais suave ao longo do tempo. Anos de escolaridade e severidade de sintomas negativos são preditores de desempenho em FE. Há influência de subdomínios das FE na qualidade de vida, aspectos ocupacionais, pessoais e sociais dos pacientes ao longo do tempo. Comparar o desempenho atual dos pacientes em testes que avaliam FE ao desempenho apresentado pelos mesmos pacientes entre 8 e 9 anos antes, evidenciou a multiplicidade nessa relação esquizofrenia-cognição. Trata-se de uma jornada desafiadora e que nos mostra a importância de ter linhas de pesquisas que apontem causas e consequências dessa heterogeneidade; fatores que predizem melhor funcionamento cognitivo nesses pacientes e assim, ampliar as possibilidades de intervenções a fim de promover melhor qualidade de vida aos mesmos.

Palavras-Chave: esquizofrenia; cognição; evolução clínica.

ABSTRACT

Schizophrenia is a complex and limiting condition, and, promoting a satisfactory recovery for people with this condition remains a challenge. Cognitive deficits are characteristic symptom of the disorder and those changes are evident throughout the course of the disease, including the prodromal period, and are generally associated with a worse prognosis. Executive functions (EF) stand out among multiple impaired cognitive domains in schizophrenia. This study is part of a larger project that evaluates central aspects of schizophrenia, such as quality of life, functionality, deficit syndrome and repercussions on cognition. However, the focus of the present study was to verify the evolution, over time, of the performance in EF of a group of patients with chronic schizophrenia, and to investigate possible predictors of change. We sought to reassess a group of 85 patients who participated in a study on negative symptoms conducted between 2009 and 2010. Clinical reevaluations were made using the same instruments as the initial assessment. Those who are part of this research are: Sociodemographic and Clinical Data - Interview; SAPS; SANS; QLS; Calgary Depression Scale for Schizophrenia; Schedule for the Assessment of Insight – Expanded Version; adding the Personal and Social Performance Scale (PSP), which had not been used in the first evaluation. An extensive battery of tests was used for cognitive evaluation, and the EF: Backward Digit Span (WAIS-III); Trail Making Test B; Verbal Fluency Tasks (semantic and phonological); added in the reassessment the Wisconsin Card Sorting Test and Tower of London Test. In total, 48 patients were reassessed, and the mean interval between evaluations was 8.2 years (± 1.2). There is a predominance of males (75%), single (83.3%) or separated (12.5%), don't have children (83.3%), living with family (79.2%), working inactive (79.2%) and low social positions (68.8%). Comparison of executive function performance over this interval showed that there was no significant difference in performance. Years of education and severity of negative symptoms correlated positively with Backward Digit Span; Trail Making Test B; Verbal Fluency Tasks and Tower of London Test, both in cross-sectional and longitudinally. The tasks of Verbal Fluency (semantic and phonological) correlated with quality of life and personal and social performance in the cross (follow-up assessment) and Phonological Verbal Fluency correlated longitudinally with quality of life and personal and social performance. The results indicated that there is a decline in EF over time, but the deficit curve is smooth. Years of education and severity of negative symptoms are performance predictors in FE. There is an influence of subdomains of EF on quality of life, occupational, personal and social aspects of patients over time. Comparing the current performance of patients in tests that evaluate EF to the performance presented by the same patients between 8 and 9 years before, showed the multiplicity in schizophrenia-cognition relationship. It is a challenging journey that shows us the importance researches that point out the causes and consequences of this heterogeneity; factors that predict better cognitive functioning in these patients and to expand the possibilities of interventions in order to promote a better quality of life for them.

Keywords: schizophrenia; cognition; clinical evolution.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Evolução da esquizofrenia com fases da doença 25
Figura 2 – Fluxograma do estudo 38
Figura 3 – Fluxograma das correlações transversais em T2 44
Figura 4 – Fluxograma das correlações longitudinais (T1 x T2) 44
Gráfico 1 – Histograma - Teste Dígitos Ordem Inversa 54
Gráfico 2 – Histograma - Teste de Trilhas B 55
Gráfico 3 – Histograma - Fluência Verbal Fonológica 56
Gráfico 4 – Histograma - Fluência Verbal Semântica 56
Gráfico 5 – Variação no desempenho em testes de FE 57
Gráfico 6 – Distribuição da variação combinada em tarefas de FV 71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparação entre pacientes reavaliados e não reavaliados quanto a características na avaliação inicial (T1) 47
Tabela 2 – Comparação entre pacientes sabidamente falecidos e pacientes sabidamente vivos, quanto ao desempenho em testes de FE, na avaliação inicial (T1) 48
Tabela 3 – Características sociodemográficas dos pacientes reavaliados (n total=48) 49
Tabela 4 – Dados clínicos e de história psiquiátrica na avaliação de seguimento (T2) (n=48) 50
Tabela 5 – Severidade de sintomas psicopatológicos, *insight*, qualidade de vida e funcionamento pessoal e social na avaliação de seguimento (T2) (n=48) 51
Tabela 6 – Desempenho dos pacientes nos testes de FE no seguimento (T2) 52
Tabela 7 – Comparação do desempenho em FE dos pacientes reavaliados com amostras da população geral 52
Tabela 8 – Comparação do desempenho dos pacientes em FE na avaliação inicial e no seguimento 53
Tabela 9 – Diferença entre os escores na avaliação de seguimento (T2) e inicial (T1) 54
Tabela 10 – Correlações entre variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* (em T2) com desempenho em FE (em T2) 59
Tabela 11 – Regressão linear multivariada hierárquica para o desempenho em DOI na avaliação de seguimento (T2) 60
Tabela 12 – Regressão linear multivariada hierárquica para o desempenho em Trilhas B na avaliação de seguimento (T2) 61
Tabela 13 – Regressão linear multivariada hierárquica para o desempenho em FV Fonológica na avaliação de seguimento (T2) 61
Tabela 14 – Regressão linear multivariada hierárquica para o desempenho em FV Semântica na avaliação de seguimento (T2) 62
Tabela 15 – Regressão linear multivariada hierárquica para o desempenho em TL (Tempo) na avaliação de seguimento (T2) 62

Tabela 16 – Regressão linear univariada para o desempenho em TL (Movimentos) na avaliação de seguimento (T2) 63
Tabela 17 – Correlação entre o desempenho em FE com qualidade de vida e desempenho pessoal e social no seguimento (T2) 63
Tabela 18 – Regressão linear multivariada hierárquica para desempenho pessoal e social (PSP) com desempenho em FE na avaliação de seguimento (T2) 64
Tabela 19 – Regressão linear multivariada hierárquica para qualidade de vida (QLS Global) com desempenho em FE na avaliação de seguimento (T2) 65
Tabela 20 – Correlações entre variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* em T1 com desempenho em FE em T2 66
Tabela 21 – Regressão linear multivariada hierárquica para o desempenho em DOI em T2 com variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* em T1 67
Tabela 22 – Regressão linear multivariada hierárquica para o desempenho em FV Fonológica em T2 com variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* em T1 67
Tabela 23 – Regressão linear multivariada hierárquica para o desempenho em FV Semântica em T2 com variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* em T1 68
Tabela 24 – Regressão linear multivariada hierárquica para o desempenho em TL (Tempo) em T2 com variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* em T1 69
Tabela 25 – Regressão linear univariada para o desempenho em TL (Movimentos) em T2 com variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* em T1 69
Tabela 26 – Correlações entre desempenho FE (em T1) Qualidade de Vida, Nível ocupacional e Desempenho Pessoal e Social (em T2) 69
Tabela 27 – Regressão linear univariada para desempenho pessoal e social (PSP) em T2 com desempenho em FE em T1 70
Tabela 28 – Regressão linear univariada para qualidade de vida (QLS) em T2 com desempenho em FE em T1 70
Tabela 29 – Comparações entre os grupos “Melhora” e “Piora” quanto a variáveis sociodemográficas e clínicas categóricas 72

Tabela 30 – Comparação entre os grupos “Piora” e “Melhora” no desempenho em tarefas de FV quanto a variáveis sociodemográficas e clínicas contínuas e quanto a mudanças na severidade de sintomas positivos e negativos 74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDSS – Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia

DOI – Dígitos Ordem Inversa

DP – Desvio Padrão

FE – Funções Executivas

FV – Fluência Verbal

DSM-5 – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

PSP – *Personal and Social Perfomance Scale* (Escala de Funcionamento Pessoal e Social)

QLS – Escala de Qualidade de Vida

SAI-E – Roteiro para Avaliação do *Insight* – Versão Expandida

SANS – *Scale for Assessment of Negative Symptoms* (Escala para a Avaliação de Sintomas Negativos)

SAPS – *Scale for Assessment of Positive Symptoms* (Escala para a Avaliação de Sintomas Positivos)

SUS – Sistema Único de Saúde

TL – Teste de Torre de Londres

WAIS III – Escala Wechsler de Inteligência

WCST – Teste Wisconsin de Classificação de Cartas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 19
1.1 Esquizofrenia 19
1.2 Curso e evolução da esquizofrenia 24
1.3 Esquizofrenia e cognição 26
1.4 Funções executivas 29
1.5 Esquizofrenia e funções executivas 31

2. OBJETIVOS 35
2.1 Objetivo geral 35
2.2 Objetivos específicos 35

3. SUJEITOS E MÉTODOS 36
3.1 Desenho do estudo 36
3.2 Participantes do estudo 36
3.3 Procedimentos 37
3.4 Instrumentos 38
3.5 Forma de análise dos resultados 43
3.6 Aspectos éticos 45

4. RESULTADOS 46
4.1 Descrição dos pacientes reavaliados 46
4.2 Comparação entre pacientes reavaliados e não reavaliados 46
4.3 Características dos pacientes reavaliados no seguimento (T2) 48
4.3.1 Características sociodemográficas e clínicas 48
4.3.2 Características psicopatológicas 50
4.3.3 Desempenho em testes cognitivos 51
4.3.4 Desempenho dos pacientes em FE comparados à população geral 52
4.4 Comparação do desempenho em testes de FE na avaliação inicial (T1) e no seguimento (T2) 53
4.4.1 Diferenças nos escores 53
4.4.2 Distribuição das variações nos escores 54
4.4.3 Variação no desempenho dos pacientes em testes de FE 57

4.5 Correlações transversais na avaliação de seguimento (T2) 58
4.5.1 Correlações entre variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* com testes de FE no seguimento (T2) 58
4.5.2 Regressões lineares multivariadas hierárquicas 59
4.5.2.1 DOI 59
4.5.2.2 Teste de Trilhas B 60
4.5.2.3 FV Fonológica 61
4.5.2.4 FV Semântica 61
4.5.2.5 TL (Tempo) 62
4.5.2.6 TL (Movimento) 62
4.5.3 Correlações entre o desempenho em FE com qualidade de vida e desempenho pessoal e social no seguimento (T2) 63
4.5.4 Regressões lineares multivariadas hierárquicas 64
4.5.4.1 Desempenho pessoal e social (PSP) 64
4.5.4.2 Qualidade de vida (QLS Global) 64
4.6 Correlações longitudinais – avaliação inicial (T1) x avaliação de seguimento (T2) 65
4.6.1 Correlações entre variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* em T1 com desempenho em FE em T2 65
4.6.2 Regressões lineares multivariadas hierárquicas 66
4.6.2.1 DOI 66
4.6.2.2 FV Fonológica 67
4.6.2.3 FV Semântica 67
4.6.2.4 TL (Tempo) 68
4.6.2.5 TL (Movimento) 68
4.6.3 Correlações longitudinais entre desempenho em FE na avaliação inicial (T1) com Qualidade de Vida, Nível ocupacional e Desempenho Pessoal e Social no seguimento (T2) 69
4.6.4 Regressões lineares univariadas 70
4.6.4.1 Desempenho pessoal e social (PSP) 70
4.6.4.2 Qualidade de vida (QLS Global) 70
4.7 Comparação entre pacientes que tiveram melhora e pacientes com piora no desempenho em tarefas de FV 70

5. DISCUSSÃO 75

6. CONCLUSÕES 83

7. REFERÊNCIAS 85

8. APÊNDICES 105

Apêndice 1 – Correlações entre variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* (em T2) com desempenho em FE (em T2) 105

Apêndice 2 – Correlações entre variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* em T1 com desempenho em FE em T2 106

9. ANEXOS 107

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Unicamp 107

APRESENTAÇÃO

O presente estudo integra um projeto amplo de reavaliação de um grupo de pacientes com esquizofrenia, que foram avaliados previamente entre os anos de 2009 e 2010. A principal proposta foi investigar a evolução desses pacientes ao longo do tempo. A partir desse projeto de reavaliação, quatro estudos foram originados, com objetivos e focos específicos, sendo que essa pesquisa, está centrada especificamente na evolução do desempenho em funções executivas (FE) desses pacientes.

Este projeto envolve uma equipe interdisciplinar composta por quatro pesquisadores: dois psiquiatras e duas psicólogas. A coleta de dados (reavaliações) foi realizada por esses profissionais, sendo a autora do presente estudo, uma das psicólogas/avaliadoras envolvidas. A junção de profissionais dessa área (Psiquiatria e Psicologia) permitiu ampliar a investigação, abrangendo tanto os aspectos clínicos e psicopatológicos, quanto cognitivos dos participantes.

A escolha em pesquisar as FE se deu pelo fato de que, apesar de não haver um perfil único de prejuízo cognitivo na esquizofrenia, as FE estão entre as mais frequentemente apontadas como comprometidas nesses pacientes. Da mesma forma, são regularmente associadas com desempenho social e laboral nos estudos transversais. Outro aspecto relevante é a associação entre os circuitos pré-frontais que parecem estarem comprometidos na esquizofrenia e que tem relações com as FE.

A partir disso, a questão central desse estudo foi verificar como evolui as FE na esquizofrenia e quais fatores estão associados a essa evolução.

Breve apresentação da autora dessa pesquisa:

Graduada em Psicologia pela Universidade Paulista, em 2011. Treinamento Profissional no Serviço de Psiquiatria do HC Unicamp, com atuação prática na Enfermaria e no Ambulatório de Psiquiatria, de 2013 a 2015. Especialização em Neuropsicologia pelo CEPSIC - HC/FMUSP, em 2016.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Esquizofrenia

A esquizofrenia é estudada há muitas décadas e ainda apresenta diversos desafios aos profissionais da área, pois é considerada uma das doenças psiquiátricas mais complexas e limitantes.

O entendimento que temos hoje sobre a esquizofrenia faz parte de um processo histórico com muitas transformações de conceitos. Um marco importante nesse constructo tem origem com o psiquiatra alemão Emil Kraepelin (1), que propôs o nome de *dementia praecox* (demência precoce) para a doença, após observar adultos jovens desenvolverem quadros com estereotipia de gestos e linguagem, negativismo muito evidente, que evoluíam implacavelmente para um estado de empobrecimento da personalidade e deterioração das características cognitivas. O conceito essencial da demência precoce era o critério evolutivo de enfraquecimento das capacidades mentais (2, 3).

Outro nome importante no desenvolvimento do conceito da doença, é do psiquiatra suíço Eugen Bleuler, que designou o nome “esquizofrenia” pela primeira vez, em sua publicação de 1911 (4). Sua proposta de redefinir a doença se deu a partir da constatação de que nem sempre seu surgimento era em uma idade precoce e nem todos os acometidos evoluíam para a demência, com uma deterioração completa. Acrescentou que poderia se tratar de um grupo de doenças e não uma única, propondo o nome no plural: “esquizofrenias” (5).

Na concepção de Bleuler (4), os estados clínicos iniciais da esquizofrenia não possibilitavam prever sua evolução, pois eram mutáveis e instáveis. Assim, a característica fundamental da doença era a dissociação do psiquismo (alteração ou perturbações do pensamento) e não uma deterioração psíquica que evoluía para um estado terminal (5).

Bleuler introduziu a distinção entre os sintomas fundamentais (básicos) e os sintomas suplementares (acessórios) na doença. Os sintomas fundamentais envolviam a desintegração das funções psíquicas, como: afrouxamento das associações (pensamentos e falas desarticulados), autismo (incongruência afetiva e afastamento da realidade), embotamento afetivo, avolição e distúrbios da atenção. Consistem no que classificamos atualmente como sintomas negativos. Os sintomas

suplementares, por sua vez, envolviam as alucinações, delírios, catatonia ou distúrbios do humor (3, 5).

Em 1948, o psiquiatra alemão Kurt Schneider desenvolveu uma análise apurada dos sintomas da doença e os classificou em dois tipos: os de primeira ordem e os de segunda ordem (6). Entre os de primeira ordem estão: difusão do pensamento, percepção delirante, alucinações auditivas, sonorização do pensamento, roubo do pensamento e outras formas de influência ou imposição do pensamento (condizentes com o que classificamos atualmente como sintomas positivos). Os sintomas de segunda ordem (considerados de menor valor para o diagnóstico da doença) abrangem as alterações de sensopercepção, perplexidade, alterações do ânimo (depressivo, maniatiforme) e empobrecimento afetivo (5, 6).

Destaca-se que essa classificação era operacional e visava facilitar o diagnóstico, pois para Schneider, os sintomas de primeira ordem poderiam não estar presentes na esquizofrenia, embora fossem considerados bastante sugestivos da doença (7).

Podemos observar diferenças nítidas entre as perspectivas de Kraepelin, Bleuler e Schneider. Sendo que Kraepelin enfatizou o curso longitudinal e o desfecho da doença, não fornecendo critérios específicos para o diagnóstico. Já os outros dois focaram nos critérios específicos da doença, ainda que muito diferentes um do outro. Os conceitos postulados por eles são a base da concepção que temos sobre a esquizofrenia, estando presentes nos critérios diagnósticos atuais, que incorporaram a cronicidade da doença (Kraepelin), os sintomas negativos (Bleuler) e os sintomas positivos (Schneider) (3, 8).

Ao longo do tempo, observou-se a característica heterogênea da esquizofrenia, além dos diversos sintomas descritos, ocorreram tentativas de identificar marcadores biológicos ou testes laboratoriais mais específicos que confirmassem a presença da doença. Contudo, o diagnóstico ainda se baseia essencialmente em critérios clínicos (9).

De acordo com o DSM-5 (10):

> “A esquizofrenia caracteriza-se por psicose (perda do contato com a realidade), alucinações (percepções falsas), delírios (crenças falsas), discurso e comportamento desorganizados, embotamento afetivo (variação emocional restrita), déficits cognitivos (comprometimento do raciocínio e da solução de problemas) e disfunção ocupacional e social. Um ou mais

> episódios de sintomas devem durar, no ≥ 6 meses antes que o diagnóstico seja feito. Além de requerer que o individuo apresente pelo menos dois dos sintomas especificos".

Devido a essa diversidade de sintomas presentes na esquizofrenia, pesquisadores buscaram identificar subtipos dentro da síndrome, baseados no curso e desfecho da doença (11). A partir dos anos 80 e ainda hoje, a distinção entre sintomas positivos e negativos tornou-se muito popular e aceita (11, 12). Os sintomas positivos caracterizam-se pela presença de alucinações, delírios e desorganização. Representados por um quadro agudo, com provável aumento de receptores dopaminérgicos e sem alterações cerebrais estruturais, apresentando boa resposta ao tratamento neuroléptico. São considerados mais transitórios (3, 5).

Ao passo que os chamados sintomas negativos são mais persistentes em termos de estado (cronicidade) e abrangem: embotamento afetivo, avolição (falta de iniciativa), empobrecimento das expressões, apatia, anedonia (perda da capacidade de sentir prazer) e retraimento social (13). Associa-se à redução de receptores dopaminérgicos, com alterações cerebrais estruturais e má resposta ao tratamento neuroléptico. Por tais características, são fortes preditores de pior qualidade de vida, funcionalidade social e ocupacional, além de estarem associados a um funcionamento neuropsicológico mais comprometido (11, 14).

Por existirem diversos fatores etiológicos que podem contribuir para a manifestação dos sintomas negativos na esquizofrenia, torna-se importante distinguir entre sintomas negativos primários e secundários. Nos quais os sintomas primários são intrínsecos à doença, possíveis de detectar ainda no período pré-mórbido, podendo surgir em todas as fases evolutivas da esquizofrenia e se apresentam de maneira diferente em cada paciente. Já os sintomas negativos secundários são aqueles que advêm de outros fatores ligados à esquizofrenia (extrínsecos), como a depressão, efeitos adversos de psicofármacos, privação ambiental ou ainda consequente de sintomas positivos (isolamento social decorrente de ideação paranoide) (14, 15).

Nessa breve elucidação histórica, podemos perceber que a esquizofrenia vem sendo caracterizada, ao longo do tempo, pela multiplicidade de manifestações. Da mesma forma, a etiologia da doença é considerada multifatorial (16). Diferentes teorias são propostas para a causa da esquizofrenia, com destaque para as que atribuem a fatores biológicos e ambientais (16, 17).

Do ponto de vista de alterações neurobiológicas, há evidências substanciais de que os sistemas dopaminérgico e glutamatérgico exercem forte influência na esquizofrenia. As observações da eficácia clínica dos antipsicóticos usados no tratamento, que bloqueiam os receptores de dopamina, fortaleceram a hipótese do envolvimento do sistema dopaminérgico na doença (17, 18). Algumas pesquisas (17, 19) apontam que os receptores glutamatérgicos N-methyl-D-aspartato (NMDA), fundamentais para a plasticidade neuronal e funções cognitivas como a memória, estão envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia. No entanto, deve-se considerar que vários sistemas de neurotransmissores estejam envolvidos simultaneamente nesse processo (20).

Em relação à influência ambiental, diversos fatores de risco são considerados, entre eles: abuso de substâncias, complicações durante a gestação ou parto, traumas na infância e isolamento social (16).

As taxas de prevalência da esquizofrenia podem variar geograficamente em até cinco vezes, mas estima-se que, no geral, a doença acomete aproximadamente 1% da população (21). Destaca-se que, apesar da baixa incidência percentual na população, a esquizofrenia ocasiona significativo impacto na saúde pública, tendo em vista o alto custo que a doença traz para um país (22).

Daltio et al. (23) afirmam que os custos decorrentes da doença podem ser divididos da seguinte forma: diretos, indiretos e intangíveis. Sendo que os custos diretos podem ser médicos (aqueles ligados à intervenção em si, como: medicações, hospitalizações, procedimentos e terapias instituídas) ou não-médicos (os custos do paciente ou familiar resultantes diretamente da doença ou tratamento, como por exemplo, o gasto do transporte para ir às consultas). Entre os custos indiretos, pode-se considerar aqueles que resultam da perda de capacidade laboral (produtividade), da falta de funcionalidade e qualidade de vida do paciente em função da doença. Os custos intangíveis, por sua vez, visam captar o custo psíquico, como o sofrimento e limitações decorrentes da doença.

Diferentes estudos (24-26) apontam que os custos diretos médicos têm taxas elevadas na esquizofrenia. Esse ônus fica evidente ao pensarmos que se trata de uma doença crônica, com recidivas ao longo da vida, em sua maioria, marcada pela agudização dos sintomas psicóticos, que podem exigir a hospitalização do paciente para estabilização do quadro. O uso dos antipsicóticos no tratamento pode reduzir a frequência de recaídas e evitar as internações, o que diminui os gastos por um lado.

No entanto, esses psicofármacos são associados a efeitos adversos que, por sua vez, também geram outros custos para a saúde pública, como: ganho de peso, distúrbios do movimento, hipertensão, síndrome metabólica, entre outros (27).

Entre os custos indiretos, o destaque é para o impacto no âmbito ocupacional (laboral) que a doença acarreta nos pacientes. As taxas estimadas de emprego entre pessoas com esquizofrenia nas sociedades ocidentais variam de 12% a 39% (28, 29). Um fator importante para esse baixo índice se dá pelo fato de que, na maioria dos casos, o diagnóstico inicial da doença ocorre no final da adolescência ou início da vida adulta; esse início precoce aumenta a chance desses pacientes abandonarem os estudos, o que pode inviabilisar que comecem a trabalhar (30). Além disso, as próprias características da doença, que tem nível alto de incapacidade em diversos domínios da vida, entre eles, a dificuldade em manter relações interpessoais, dificultam o vínculo trabalhista (28). Acrescenta-se o fato de haver poucos programas específicos que ofertam empregos para a população com algum tipo de transtorno mental (29).

Ressalta-se que além desses aspectos mencionados, temos diversos outros fatores de sobrecarga da esquizofrenia para os pacientes, familiares, cuidadores e sociedade, entre eles: risco aumentado de suicídio entre os pacientes, abuso de drogas e de se tornarem mendigos (a expectativa de vida de pessoas com esquizofrenia é reduzida) (5). A diminuição da produtividade do cuidador, que muitas vezes, precisam reduzir sua carga horária de trabalho ou se ausentar para cuidar do paciente (31) .

Ao pesquisar na literatura sobre a prevalência ou o impacto da esquizofrenia na saúde pública, podemos verificar que a maioria dos estudos publicados foram conduzidos em países da Europa ou nos Estados Unidos (24, 25, 30, 31). No Brasil, poucas pesquisas são encontradas com essas perspectivas e as que temos disponíveis, datam de décadas atrás. Tal fato pode ser atribuído à dificuldade de ter banco de dados organizados que permitam as análises (23).

De acordo com Mari e Leitão (32), no Brasil estima-se que a prevalência da esquizofrenia seja compatível com os achados em outros países, ou seja, aproximadamente 1%. Em relação aos custos para o setor público, um estudo foi conduzido em 1998 (33), com o objetivo de estimar o custo médico direto da esquizofrenia para o setor público do estado de São Paulo. Os resultados apontaram que 81,5% dos pacientes estão sob cobertura do Sistema Único de Saúde (SUS). O

custo direto total para o setor público, em 1998, foi de R$222 milhões, o que representa 2,2% do total de gastos do setor em saúde no estado. Desses, 48,7% destinados às internações temporárias; 30,5% às internações permanentes; 11% ao tratamento ambulatorial e 9,8% a pacientes sem tratamento regular.

Torna-se importante destacar que para além desses custos tangíveis, muitos pacientes com esquizofrenia levam uma vida conturbada, com comportamentos estigmatizados e são excluídos da sociedade.

1.2 Curso e evolução da esquizofrenia

Se a heterogeneidade marca o que sabemos sobre a etiologia e a sintomatologia da esquizofrenia, o curso da doença não é diferente. Em seu percurso é possível identificar variações na severidade dos sintomas, recaídas, remissões e diferentes desfechos (com graus variados de comprometimento funcional e social) (34).

Tandon et al. (3) retratam a trajetória sequencial da esquizofrenia (Figura 1) da seguinte forma:

- Fase pré-mórbida: com sutis e inespecíficos déficits cognitivo, social ou motor.

- Fase prodrômica: com a presença de sintomas positivos e declínio funcional atenuados.

- Fase psicótica: marcada pelo primeiro episódio psicótico (considerado o início formal da esquizofrenia). A primeira década da doença é caracterizada por repetidos episódios psicóticos, com remissões parciais (que variam no grau e duração) e com aumento dos déficits e disfunções a cada episódio. Estima-se que o declínio funcional é mais acentuado nos primeiros cinco anos após o primeiro episódio psicótico.

- Fase estável: quando os sintomas positivos (psicóticos) são menos proeminentes, há o predomínio dos sintomas negativos e estabilidade dos déficits cognitivos.

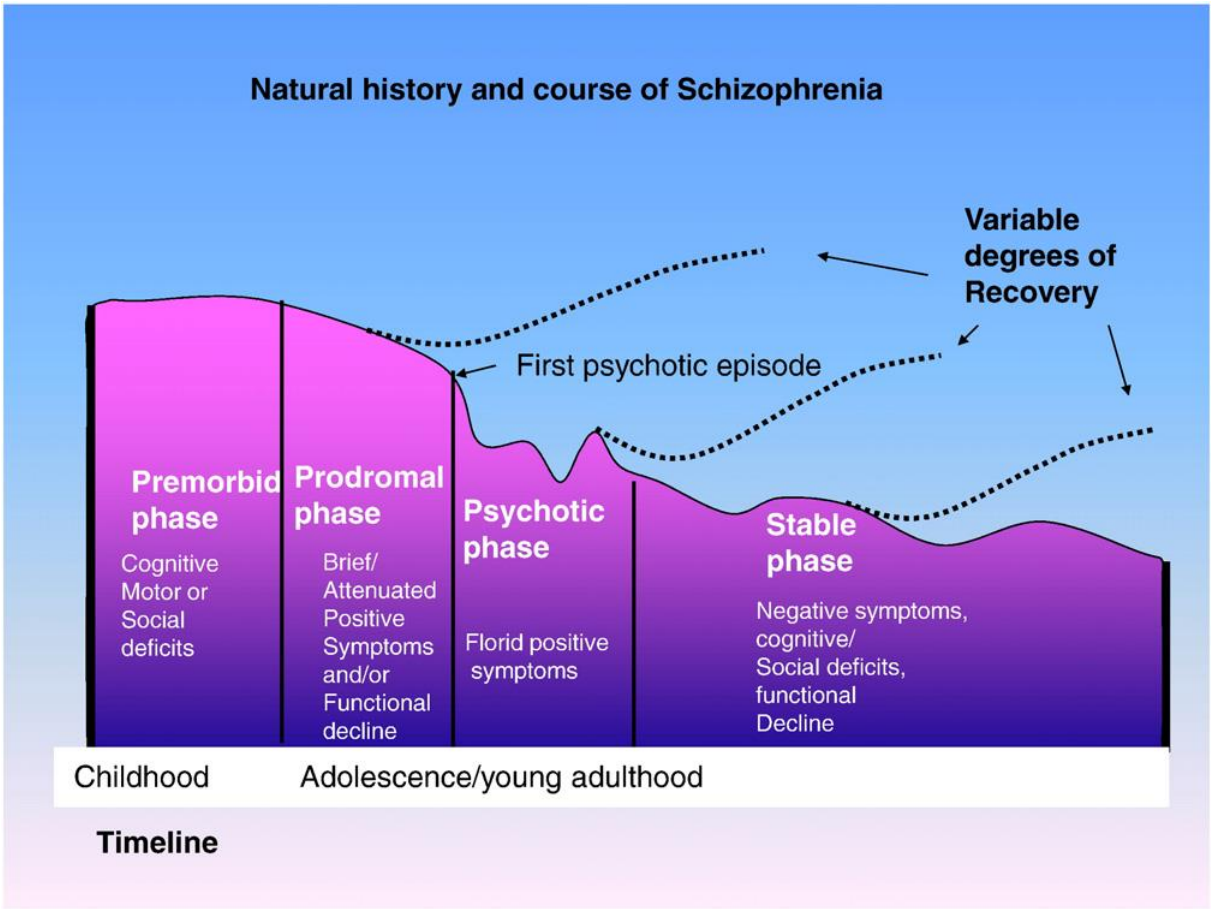

Figura 1: Evolução da esquizofrenia com fases da doença

Fonte: Tandon et al. (3)

Destaca-se que as demarcações entre as fases descritas anteriomente são imprecisas e devem levar em consideração a heterogeneidade do curso da doença, a exemplo: mais da metade dos pacientes com sintomas psicóticos atenuados, sugestivos da fase prodrômica da esquizofrenia não desenvolve a doença (3).

De acordo com Vita e Balarti (34), o curso da esquizofrenia, em aproximadamente 75% dos casos, caracteriza-se pela alternância entre as fases de remissão e recaídas. Acrescentam que mesmo com a introdução de tratamento farmacológico efetivo e intervenções psicossociais, menos de um em cada sete pacientes com a doença atendem os critérios satisfatórios de recuperação total.

No entanto, a recuperação parcial (em graus variados) pode ocorrer em qualquer fase da doença, gerando um contraste com a concepção inicial de Kraepelin (1), que postulava uma deterioração progressiva e irreversível da esquizofrenia, como na maioria dos distúrbios degenerativos (3, 34).

A esquizofrenia pode apresentar grande variedade de desfechos, que vão desde casos graves, com recorrentes internações; casos com remissão completa dos sintomas após um episódio único ou estabilização e até melhora dos sintomas ao longo do tempo (34-36). A evolução e desfecho da doença podem ser influenciados por diversos fatores, entre eles: personalidade pré-mórbida; habilidades da pessoa antes e no início da doença; circunstâncias em que a doença desenvolve; características da doença; condições ambientais e sociais e tratamentos disponíveis (3).

1.3 Esquizofrenia e cognição

A cognição abrange toda a vida mental do indivíduo e, em sentido mais amplo, pode ser entendida como um processo que envolve: captar as informações, processá-las e transformá-las em conhecimento (37). Para que isso aconteça, é necessário um conjunto de habilidades mentais que engloba, por exemplo, a percepção, o raciocínio, a associação e a memória. Esse processo permite que a pessoa esteja ciente de si, da compreensão de conceitos e do que o cerca (37).

Monteiro e Louza (38) destacam que a cognição habilita o ser humano a desempenhar diferentes atividades, tanto no âmbito pessoal, como social e ocupacional. A exemplo temos: estabelecer e manter uma conversa; efetuar uma leitura; dirigir um automóvel; fazer escolhas; entre outros.

Um aspecto relevante ao se pensar na esquizofrenia é o prejuízo envolvido na cognição. Sabemos que ao longo do tempo, a doença vem sendo diagnosticada com base em critérios clínicos de sintomas positivos ou negativos, conforme descrito anteriormente nessa pesquisa. No entanto, verifica-se um amplo número de estudos na literatura (39-42) que apontam os déficits cognitivos como sintomas característicos da esquizofrenia. A estimativa é de que aproximadamente 70% dos indivíduos com esquizofrenia apresente prejuízos cognitivos em diferentes níveis (43).

Kahn e Keefe (44) postulam que a esquizofrenia é uma doença cognitiva e argumentam que o fato de ser, substancialmente, vista e tratada como um distúrbio psicótico, contribuiu para a falta de progresso no entendimento da doença.

O olhar para essa interface entre esquizofrenia e déficits neurocognitivos torna-se fundamental ao observarmos a relação que pode existir entre ambos, em

diferentes fases da vida e estágios da doença. Nesse sentido, alguns pesquisadores afirmam que a função intelectual baixa (geralmente mensurada como baixo QI) é um fator de risco para esquizofrenia (44, 45). Ainda nesse aspecto, considera-se que o declínio cognitivo precede o início da psicose. Portanto, está presente antes do primeiro episódio psicótico, no seu período prodrômico, o que leva à interpretação da esquizofrenia como um transtorno do neurodesenvolvimento (45-47).

Reichenberg et al. (46) realizaram um estudo prospectivo com participantes de uma coorte de 1.037 homens e mulheres nascidos entre 1972 e 1973 em Dunedin, na Nova Zelândia. Os participantes foram submetidos a avaliações e *follow-up,* diversas vezes, entre 03 e 32 anos de idade. Os resultados evidenciaram que os 35 pacientes que desenvolveram esquizofrenia tiveram desempenho cognitivo inferior aos participantes saudáveis em todos os pontos de medição e começaram a apresentar atraso em relação aos seus pares nas idades de 07 a 13 anos.

Além da própria característica heterogênea da esquizofrenia, deve-se considerar a dificuldade de realizar estudos precoces (durante a infância e/ou em período prodrômico), por esses indivíduos, na maioria das vezes, não estarem vinculados aos serviços onde tais avaliações e pesquisas são realizadas. Observou-se, então, nas últimas décadas, aumento do número de estudos relacionados aos déficits neuropsicológicos na fase inicial do transtorno mental, com pacientes de primeiro episódio de esquizofrenia (48-52). Desses estudos, muitos (50-52) apontam para diferenças significativas entre o desempenho cognitivo de pacientes de primeiro episódio psicótico e os grupos controles, confirmando a presença de déficits já no início da doença.

Em relação à evolução dos déficits cognitivos na fase crônica da esquizofrenia, assim como em muitos outros aspectos relacionados à doença, não parece haver um delineamento definitivo. Há os que defendem que o declínio do funcionamento cognitivo pode continuar ao longo da vida, durante todo o curso da doença (44); e há outros autores (53-56) que argumentam que esses déficits apresentam pouca progressão e tendem a permanecerem estáveis, portanto, não caracterizam a esquizofrenia como doença neurodegenerativa.

Rajji et al. (40) realizaram uma atualização de uma pesquisa (57) de revisão de estudos longitudinais que avaliam o impacto da cognição na funcionalidade dos pacientes com esquizofrenia. A busca foi feita no MEDLINE, em 2012, com as palavras: “esquizofrenia”; “esquizoafetivo”; “cognição”, “neuropsicologia”;

“funcionalidade” e “longitudinal”. Foram identificadas e lidas 163 publicações (além das que já estavam no primeiro estudo). Entre seus resultados, no que diz respeito aos prejuízos cognitivos, identificou-se que os pacientes de primeiro episódio psicótico apresentaram comprometimentos na cognição global e na maioria dos domínios específicos, sendo os mais acentuados em velocidade de processamento de informações e memória verbal e visual. Já na fase crônica, os resultados indicaram que os déficits permaneceram estáveis e mais acentuados do que os indivíduos controles saudáveis. Evidenciou-se que os prejuízos cognitivos estão presentes em todas as fases da doença.

Da mesma forma que se procura compreender melhor o início e o curso evolutivo da disfunção neurocognitiva na esquizofrenia, os domínios afetados e a amplitude dos prejuízos também são fontes de pesquisas e mostram-se bem diversificados. Heinrichs e Zakzanis (39) destacam déficits nas funções atencionais, memória, reconhecimento de emoções, linguagem, destreza motora e tátil, habilidades espaciais e FE. No estudo de Fioravanti et al. (58), a memória foi a função que mais apresentou diferença de resultados entre os pacientes e o grupo controle.

De acordo com Marques-Teixeira (37), os déficits são mais evidentes nos domínios de: atenção, memória verbal e de trabalho, linguagem, quociente intelectual e funcionamento executivo.

As divergências dos achados neuropsicológicos na esquizofrenia podem estar ligadas à diversidade dos testes e baterias aplicados nas avaliações, além do fato de não serem, em sua maioria, desenvolvidos especificamente para pacientes com o transtorno mental. Há ainda, a variação metodológica de análise dos testes (37).

Outros aspectos relevantes para essa diversidade de apontamentos do funcionamento cognitivo na esquizofrenia são diretamente relacionados à característica complexa e desuniforme da doença e, por consequência, das amostras estudadas. Entre possíveis variáveis, estão: diferentes estágios de evolução da doença, gravidade dos sintomas, tipo de sintomas prevalentes, tratamento farmacológico utilizado, comorbidade com outras doenças, abuso de substâncias, entre outros (52, 59).

1.4 Funções executivas

As FE são consideradas processos cognitivos de alto nível, pois permitem que os indivíduos regulem seus pensamentos e ações; direcionem comportamentos aos objetivos; mudem de estratégias quando essas se mostram ineficazes e solucionem problemas. Por esses aspectos, são vistas como um sistema gerenciador que organiza as ações para um fim específico (60).

Diante de sua complexidade, a categorização das FE em subdomínios tem sido amplamente aceita (60-62). Apesar de haver diferenças na maneira de agrupá-los, os subdomínios comumente referenciados são: atenção, planejamento, flexibilidade cognitiva, controle inibitório, tomada de decisões, memória operacional e fluência verbal (63).

O processo atencional tem definições amplas, mas de maneira geral, consiste na capacidade do indivíduo dirigir-se cognitivamente para uma fonte estimuladora específica e dela filtrar as informações relevantes. Os estímulos podem ser externos (informações oriundas do ambiente e captadas pelos órgãos de sentido) ou internos (na mente, provenientes do sistema de memória) (63).

O planejamento é um processo que permite que o indivíduo antecipe mentalmente o caminho correto a percorrer para alcançar uma meta específica. É a capacidade de identificar, estabelecer e organizar as etapas, bem como os elementos necessários para um propósito (64).

A flexibilidade cognitiva permite que o indivíduo pense em diferentes estratégias para alcançar um objetivo, avalie a eficiência delas, adequando seus comportamentos quando necessário ou abandonando aquelas estratégias que se mostram ineficazes em prol de outras mais eficientes (63).

O controle inibitório refere-se à capacidade de inibir condutas ou respostas automáticas (impulsivas) que seriam inadequadas, substituindo-as por uma resposta melhor ou mais adequada para a situação. Essa inibição manifesta-se na capacidade de controle atencional, dos pensamentos, comportamental e motor (65).

A tomada de decisão está ligada ao processo de escolha entre duas ou mais alternativas, que envolve analisar os prós e contras de cada opção, bem como a estimativa de suas consequências. Pode-se afirmar que o subdomínio da tomada de decisões está diretamente ligado à capacidade de controlar impulsos, pois a

impulsividade leva a diminuição ou ausência de planejamento, que resulta na tendência em tomar decisões imediatistas (66).

A memória de trabalho ou memória operacional é considerada um sistema que envolve, simultaneamente, o armazenamento e o processamento temporário de informações (67). Trata-se de um processo ativo, capaz de manipular um número limitado de informações por um curto período. Esse sistema é composto por diferentes componentes, entre eles: o executivo central, que atua no sistema de controle atencional. Dois subsistemas envolvidos no processamento e manipulação de informações específicas: a alça fonológica (armazena e processa as informações codificadas verbalmente) e esboço visuoespacial (armazena e processa informações visuais e espaciais) (67).

A fluência verbal envolve a capacidade de iniciar uma busca sistemática e estratégica no estoque léxico-semântico a fim de recuperar informações guardadas. Envolve aspectos da linguagem e das FE (68).

Ao longo do tempo, as FE vêm sendo associadas ao córtex pré-frontal (parte anterior do lobo frontal do cérebro), devido principalmente, aos estudos realizados com pacientes que tiveram lesões nessa área (69, 70). Esses pacientes apresentaram, por exemplo, alterações no sistema de comportamento direcionado para metas e regulação inibitória.

No entanto, ressalta-se que o lobo frontal ocupa uma área grande (quase um terço de massa total do córtex) e com conectividades múltiplas com diversas estruturas encefálicas, em regiões não frontais (córtex temporal, parietal e occipital, além de estruturas subcorticais, como o tálamo). Assim, considera-se que o córtex pré-frontal desempenha o papel de integração e coordenação de atividades em diferentes processos cognitivos, inclusive com a interface entre cognição e emoção (60, 69).

Devido a sua complexidade, o córtex pré-frontal é subdividido em diferentes áreas, considerando suas funções e regiões anatômicas. Fuster (71) faz a subdivisão em três regiões: lateral, medial ou cingulado e orbital ou inferior.

Em relação a associação dessas três subdivisões com as FE, considera-se que o córtex pré-frontal lateral está particularmente envolvido no desempenho de tarefas cognitivas, como: atenção, planejamento, abstração, organização, sequenciamento de ações, tomadas de decisões sem conteúdos emocionais positivos ou negativos, flexibilidade mental e memória operacional. Assim, observa-se que pessoas com

lesões nessa área são suscetíveis à distratores ambientais. Apresentam dificuldade ou incapacidade de formular e executar planos; bem como sequenciar as ações, por não conseguirem realizá-las de maneira ordenada ou ainda, pela perseveração (inflexibilidade frente às mudanças de regras). Isso se reflete na redução de fluência verbal, por exemplo. Apresentam, também, déficits na manipulação de conceitos abstratos e pobreza de julgamento (71, 72).

O córtex pré-frontal medial ou cingulado geralmente é associado aos aspectos motivacionais e às expressões emocionais (essas áreas são ativadas quando uma decisão é baseada em informações afetivas) (73). Relaciona-se, portanto, à volição, expressão da personalidade, pensamentos complexos e modulação de comportamento social. Lesões dessa região podem provocar dificuldades em iniciar a fala ou os movimentos, pobreza do discurso espontâneo, perda de espontaneidade, apatia, desinteresse no ambiente, indiferença à dor e até mutismo acinético (paciente não é capaz de iniciar nenhum movimento ou a fala sozinho) (71, 73).

Por sua vez, o córtex pré-frontal orbital ou inferior encontra-se relacionado com o comportamento emocional e controle inibitório de impulsos (73). Portanto, lesões nessa área levam a mudanças consideráveis de personalidade, com predomínio de irritabilidade, impulsividade e desinibição; o que pode conduzir a desconsiderar princípios de leis ou morais, apresentar comportamentos grosseiros e imprudentes de alto risco. O distúrbio grave de atenção também é comum nesses pacientes, que sofrem distração frente a qualquer tipo de interferência (71, 74).

Diante da amplitude e complexidade que envolvem os processos das FE, Malloy-Diniz et al. (63) destacam que quando há o comprometimento dessas funções, o desempenho dos indivíduos em atividades gerais (trabalho, cotidiano e social) torna-se altamente prejudicado; ainda que ocorra a preservação de outros domínios cognitivos.

1.5 Esquizofrenia e funções executivas

Dentro dessa heterogeneidade observada no perfil neurocognitivo de pacientes com esquizofrenia, é possível verificar que as FE aparecem repetidamente nos estudos (75-77). Isso porque muitos de seus subdomínios estão prejudicados nesses pacientes, contribuindo para o baixo desempenho funcional em atividades de

âmbito pessoal, ocupacional e social, além de afetar diretamente a independência e a qualidade de vida (78, 79).

Estudos apontam que entre 54 a 90% dos indivíduos com esquizofrenia apresentam déficits em pelo menos um subdomínio das FE (80, 81). De maneira geral, a maioria apresenta comprometimento em múltiplos subdomínios (40, 78) e os déficits são encontrados tanto no estágio inicial, quanto na fase crônica (54, 82).

Palsetia et al. (75) afirmam que os déficits executivos na esquizofrenia englobam os seguintes processos: habilidade de sustentar a atenção, planejamento, flexibilidade cognitiva, resolução de problemas, memória de trabalho e fluência verbal.

Minzenberg et al. (83) realizaram uma revisão de 41 estudos com imagens de ressonância magnética funcional, que foram feitas durante a realização de tarefas ligadas às FE. Os resultados evidenciaram que ambos grupos (pacientes saudáveis e com esquizofrenia) ativaram uma rede cortical e subcortical similares; com destaque para o córtex pré-frontal dorsolateral, ventrolateral, córtex cingulado anterior e o tálamo. No entanto, pacientes com esquizofrenia apresentaram diminuição da atividade do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, córtex cingulado anterior rostral e dorsal e no tálamo esquerdo. Essas alterações podem levar à disfunção em aspectos como: capacidade de alternar a atenção, planejamento, controle inibitório, raciocínio abstrato e estabelecimento de regras. Fatores que dificultam muito a implementação de ações intencionais organizadas, principalmente, para as atividades cotidianas (84).

No que diz respeito aos tipos de sintomas na esquizofrenia (positivos e negativos) e sua correlação com os déficits em FE, há evidências de que os pacientes com predominância de sintomas negativos apresentam desempenho pior em tarefas que envolvem a inibição (controle inibitório). Esses déficits podem ser decorrentes de falha no processo da atenção seletiva, em que esses pacientes não conseguem formar uma representação adequada dos estímulos atencionais da tarefa (falha executiva) e assim, fracassam para estabelecer a resposta apropriada para aquele estímulo (85). Estudos de neuroimagem associam o déficit no monitoramento de resposta, ou inibição, com a diminuição da ativação do córtex cingulado anterior, (86, 87) que por sua vez, é relacionado à sintomatologia negativa na esquizofrenia, como apatia e hipocinesia.

A hipofrontalidade (diminuição da atividade metabólica no córtex pré-frontal) tem sido comumente observada em pacientes com sintomas negativos intensos, enquanto realizam tarefas que exigem flexibilidade mental (88, 89). Destaca-se que a capacidade reduzida de flexibilidade mental leva à significativa dificuldade de adaptação às mudanças do ambiente (85).

Existem muitos dados relacionados à disfunção executiva na esquizofrenia. No entanto, alguns autores (85, 90, 91) evidenciam a dificuldade em estabelecer padrões específicos entre os déficits e a doença. Novamente, o impasse envolve a heterogeneidade da própria esquizofrenia, somado à complexidade dos processos envolvidos nas FE. Há que se considerar também, a variação dos métodos de avaliação dessas funções, que utilizam diferentes testes para mensurar essas habildades, dificultando a comparação de dados.

De qualquer maneira, o impacto dessa disfunção para o bom funcionamento social, maior autonomia e qualidade de vida fica evidente no cotidiano de pacientes com esquizofrenia. A todo momento o indivíduo é requisitado à prestar atenção em algo; aprender novas informações ou tarefas; usar essas informações de forma adaptativa (recordar nomes e datas de eventos, acompanhar uma conversa, mudar um trajeto, fazer compras, entre outros) (38, 92).

Freedman e Brown (76) destacam a importância de existirem mais pesquisas envolvendo a trajetória longitudinal do funcionamento executivo na esquizofrenia, pois segundo eles, muitos estudos longitudinais concentram-se em averiguar o funcionamento cognitivo global ao longo do tempo, não examinando os subdomínios das FE especificamente. O que dificulta na identificação de fatores de risco e proteção que influenciam no inicio e curso da doença.

O estudo longitudinal de uma amostra de pacientes com esquizofrenia que propomos com essa pesquisa, com uma reavaliação dos pacientes após 08 a 09 anos do estudo inicial (93), proporciona a possibilidade de acompanhar o curso da doença, estabelecer comparações e verificar alterações sintomatológicas em um intervalo de tempo mais estendido. Além disso, possibilita verificar o curso da doença em pacientes que já estavam em fase crônica da esquizofrenia quando foram avaliados pela primeira vez, diferente de muitos estudos, em que a avaliação ocorre após o primeiro episódio, em fase inicial do transtorno mental (54-56).

Estudos como esse, que se propõe a verificar o funcionamento de determinado domínio cognitivo, são relevantes, também, para que as abordagens terapêuticas,

concomitantes ao tratamento farmacológico, sejam desenvolvidas e aprimoradas de formas mais eficazes.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Identificar a evolução tardia de uma amostra brasileira de pacientes com esquizofrenia, no que diz respeito ao desempenho em FE ao longo do tempo e suas associações com qualidade de vida, funcionalidade, aspectos clínicos e psicopatológicos.

2.2 Objetivos específicos

- Comparar o desempenho atual dos pacientes em testes que avaliam FE ao desempenho apresentado pelos mesmos pacientes entre 8 e 9 anos antes.
- Identificar as associações entre aspectos clínicos (tempo de doença mental, número de internações, entre outros), aspectos psicopatológicos (gravidade geral da sintomatologia, sintomas positivos, negativos, depressivos e *insight*) e desempenho em FE atuais.
- Identificar as associações entre desempenho em FE com qualidade de vida e funcionalidade atuais.
- Identificar as associações de aspectos clínicos (idade ao início dos sintomas, tempo de doença mental, número de internações, entre outros) e aspectos psicopatológicos (gravidade geral da sintomatologia, sintomas positivos, negativos, depressivos e *insight*) avaliados entre 8 e 9 anos antes e possíveis mudanças no desempenho em FE.

3. SUJEITOS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, longitudinal.

3.2 Participantes do estudo

Entre os anos de 2009 e 2010, um grupo de 85 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, de acordo com critérios do DSM-IV, participou do estudo Psicopatologia dos Sintomas Negativos da Esquizofrenia (70), o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/Unicamp à época (Parecer CEP N. 734/2008. CAAE: 0589.0.146.000-08).

Os participantes foram selecionados no Ambulatório de Psiquiatria do Hospital de Clínicas da UNICAMP (HC-UNICAMP) e Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) Integração – CAPS III.

Os critérios de inclusão neste primeiro estudo (70) foram: idade entre 18 e 50 anos; escolaridade mínima de 4 anos completos; sem distinção de gêneros; diagnóstico de esquizofrenia; tempo mínimo de doença mental de 12 meses e em período de relativa estabilidade clínica (ausência de internação psiquiátrica no mês anterior à entrevista; mudanças recentes no tratamento farmacológico - 30 dias prévios e de reagudização de sintomas positivos ou de desorganização).

Dessa forma, a amostra foi composta de 57,6% participantes oriundos do HC-UNICAMP; com idade média de 32,9 anos; 72,9% do gênero masculino; 84,7% solteiros, 4,7% casados e 10,6% separados; 85,9% não tinham filhos. A média de escolaridade foi de 9,5 anos de estudo completos e 82,4% estavam sem ocupação laboral. Os participantes eram, em sua maioria, católicos (41,2%) e evangélicos (35,3%). A maioria dos pacientes eram de posição social baixa (61,2%) e média-baixa (23,5%), de acordo com o Índice de Posição Social de Hollingshead.

Em relação aos dados clínicos e de história psiquiátrica na amostra inicial: o subtipo de esquizofrenia que prevaleceu foi o paranoide (80% dos pacientes); 52,9% sofriam de algum transtorno mental comórbido; 85,9% haviam passado por internação psiquiátrica; 45,3% eram tabagistas e o antecedente de doença mental na família era de 60%, sendo 47,1% de psicose.

Sobre o tratamento farmacológico, 30,6% dos pacientes estavam em uso de um antipsicótico de segunda geração; 15,3% um de primeira geração; 34,1% faziam uso apenas de Clozapina e 11,8% estavam tomando Clozapina em associação com outro antipsicótico.

Para esse estudo de *follow-up*, o critério de inclusão foi ter participado no estudo Sintomas Negativos da Esquizofrenia (70) e o critério de exclusão foi ter deixado de atender aos critérios para o diagnóstico de esquizofrenia.

3.3 Procedimentos

A orientadora desse Mestrado é a pesquisadora principal do primeiro estudo (70), sendo a guardiã dos dados, forneceu o número de registro dos pacientes nos serviços em que se tratavam.

As avaliações foram realizadas no próprio local de tratamento dos pacientes (HC da Unicamp ou CAPS), em duas etapas:

1. avaliação cognitiva, conduzida por duas psicólogas envolvidas na pesquisa (sendo uma delas a autora desse trabalho).

2. avaliação psicopatológica, realizada por dois psiquiatras.

No CAPS, as avaliações foram realizadas nos dias em que os pacientes já estariam no local e antes de realizarem as atividades usuais do espaço. No HC da Unicamp, as avaliações que ocorreram no mesmo dia em que o paciente teria consulta médica, foram agendadas e realizadas antes da consulta.

Muitos pacientes fizeram as avaliações cognitiva e psicopatológica em dias diferentes. Aqueles que realizaram as duas etapas no mesmo dia, tiveram um intervalo para descanso entre uma e outra.

Essa organização na realização das avaliações visava que os instrumentos fossem aplicados na melhor condição do paciente, para evitar, por exemplo, o cansaço excessivo dos participantes.

Os quatro profissionais envolvidos nos procedimentos receberam treinamento prévio para realizar as avaliações. Para aumentar a confiabilidade entre avaliadores (duplas), as primeiras cinco avaliações foram realizadas conjuntamente. Além disso, houve um processo constante de discussões sobre as avaliações dentro de cada dupla.

Os dados coletados foram transpostos para uma planilha e posteriormente analisados estatisticamente.

O delineamento detalhado do presente estudo está representado na Figura 2.

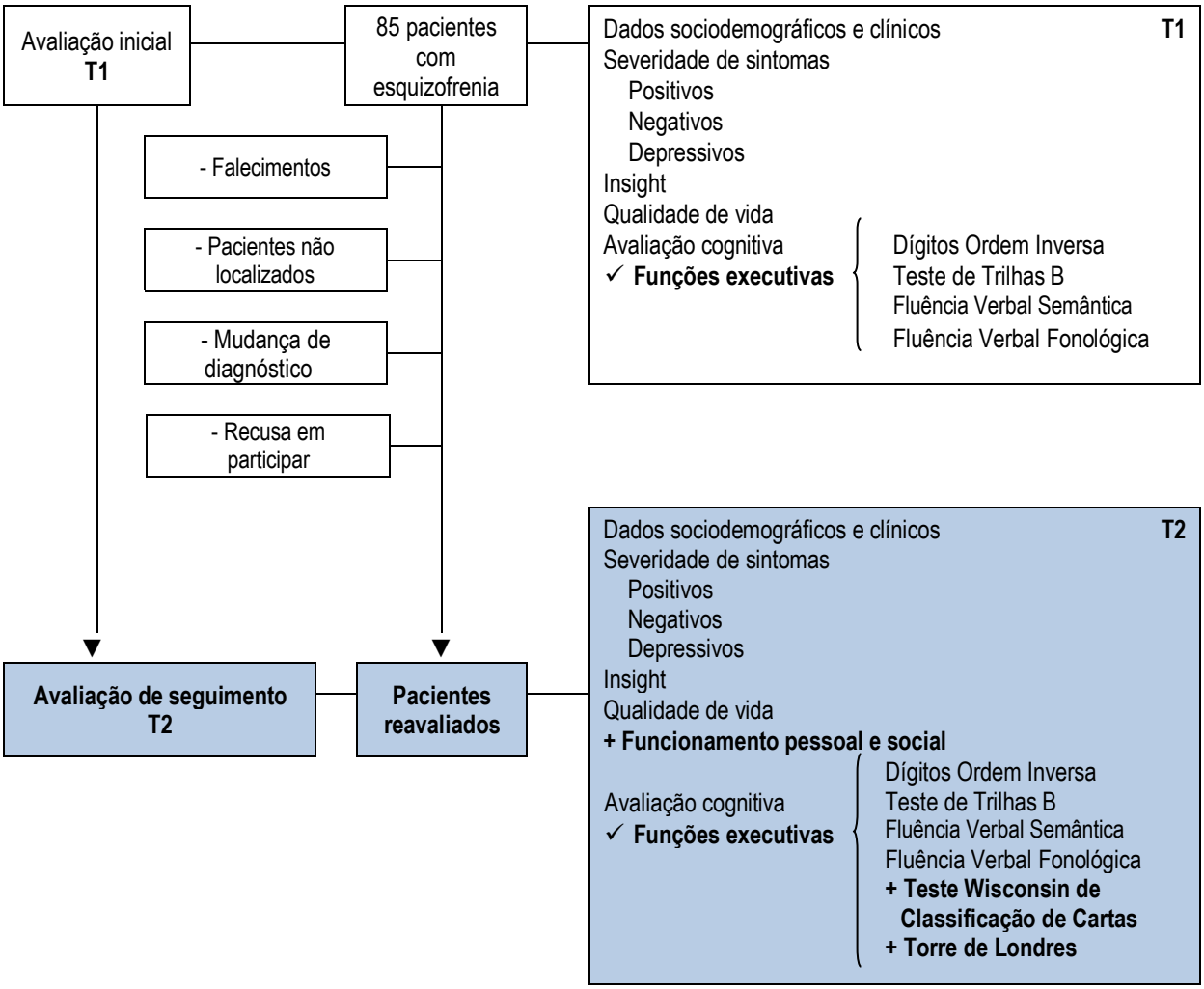

Figura 2: Fluxograma do estudo

3.4 Instrumentos

Conforme mencionado anteriormente, o presente estudo integra um projeto mais amplo de reavaliação daquele grupo de pacientes com esquizofrenia, cujos aspectos avaliados foram:

- Dados sociodemográficos
- Dados clínicos e de história psiquiátrica
- Severidade de sintomas psicopatológicos

- *Insight*
- Funcionalidade
- Qualidade de vida
- Desempenho cognitivo

Para tanto, foram utilizados diversos instrumentos de avaliação psicopatológica e uma ampla bateria de testes cognitivos. Esses instrumentos são semelhantes aos que foram aplicados no estudo anterior (93) e foram acrescentados outros para fim de complementar a investigação. Destaca-se que a ordem de aplicação dos instrumentos foi a mesma do primeiro estudo (93), acrescentado dos novos.

A seguir, serão descritos detalhadamente os instrumentos que avaliam, predominantemente, o desempenho em FE, foco principal desse trabalho.

a) Dígitos Ordem Inversa (DOI)
b) Teste de Trilhas B
c) Tarefas de Fluência Verbal (FV)
    - Fluência Fonológica
    - Fluência Semântica
d) Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST)*
e) Teste Torre de Londres (TL)*

*Instrumentos que não fizeram parte do primeiro estudo e foram acrescentados nessa pesquisa por serem amplamente utilizados na avaliação de FE. O teste WCST é internacionalmente considerado como padrão ouro para a avaliação de FE e tem destaque entre os testes dos lobos frontais.

a) Dígitos Ordem Inversa (DOI): Subteste da Escala Wechsler de Inteligência (WAIS). No Brasil, a versão mais recente disponibilizada é a WAIS-III (94). O DOI corresponde à Escala Verbal do WAIS-III (maior aproximação com inteligência cristalizada, relacionada aos conhecimentos adquiridos) (94). O instrumento investiga a memória de trabalho, capacidade de concentração e flexibilidade mental (72). A aplicação é oral, solicita-se que o examinando repita uma sequência de números logo após ouvi-las. Essa sequência deve ser repetida na ordem inversa à

que foi ouvida (de trás para frente). A pontuação máxima é de 14 pontos e quanto mais pontos o examinando fizer, melhor seu desempenho (95).

b) Teste de Trilhas B: Esse instrumento avalia rastreamento visual, a capacidade de alternar a atenção, flexibilidade mental, destreza motora e a memória operacional (96). O examinando deve ligar os números às letras, de maneira alternada (número-letra-número-letra); a sequência dos números deve ser em ordem crescente e as letras em ordem alfabética. Assim que o examinando inicia a tarefa, o tempo de execução é cronometrado. O objetivo é concluir o mais rápido possível, portanto, quanto menos tempo usado na tarefa, melhor o desempenho do examinando (96).

c) Tarefas de Fluência Verbal (FV): Avalia a capacidade de organizar o pensamento e criar estratégias para a busca de palavras (recuperar informações armazenadas na memória) (97).

- Fluência Fonológica: Nessa tarefa solicita-se ao examinando a evocação (oral) de palavras que comecem com as letras F, A ou S. Orienta-se que não são válidos nomes próprios ou palavras derivadas.

- Fluência Semântica: Solicita-se ao examinando a evocação (oral) de certa categoria, por exemplo, “animal”.

O tempo fornecido para o examinando evocar as palavras é de um minuto para cada tarefa e subcategorias. Quanto mais palavras produzidas dentro desse tempo, melhor o desempenho do examinando.

d) Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST): Avalia a capacidade de criação de estratégias, flexibilidade mental (mudança de estratégias que não são eficazes), resolução de problemas e modulação de respostas impulsivas (98).

Foi utilizada a versão reduzida do WCST, com 64 cartas-resposta. As cartas contêm figuras geométricas de diferentes cores, formas e números. Existem 4 cartões-estímulos que ficam na mesa, para visualização do examinando durante toda a tarefa (99). O objetivo é o examinando acertar uma sequência de 10 cartas consecutivas em uma categoria. Feito isso, é informado de que a regra de

combinação das cartas mudou (deve formar uma nova categoria). A ordem correta para completar as categorias é Cor, Forma e Número (C-F-N) (99).

Para a pontuação, foi considerado o número de categorias que o examinando conseguiu formar, sendo 6 o máximo de categorias (melhor desempenho).

e) Teste Torre de Londres (TL): Avalia as habilidades de planejamento e capacidade de resolução de problemas (100). É composto por uma base, com 3 pinos (torres) verticais de tamanhos diferentes e 3 esferas (vermelho, preto e azul).

A versão usada tem 12 conjuntos de posições (problemas), que são apresentadas ao examinando em ordem crescente de dificuldade. Considerou-se a quantidade de movimentos que o examinando usou para encaixar as peças na posição solicitada no modelo (quanto menos movimentos, melhor o desempenho). Foi considerado, também, o tempo de execução para a organização das peças para cada uma das 12 tarefas (quanto menos tempo utilizado, melhor o desempenho).

Os instrumentos utilizados na avaliação psicopatológica, os quais os dados foram usados na presente pesquisa, para realizar as associações com FE, são:

a) Entrevista – Dados sociodemográficos e clínicos
b) Versão brasileira da "*Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*"
c) Versão brasileira da "*Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS)"*
d) Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia (CDSS)
e) Escala "*Personal and Social Perfomance Scale*" *(PSP)*
f) Roteiro para Avaliação do *Insight* – Versão Expandida (SAI-E)
g) Escala de Qualidade de Vida (QLS)

a) Entrevista – Dados sociodemográficos e clínicos: Trata-se de uma entrevista semiestruturada, adaptada de Dantas e Banzato (101), com o objetivo de coletar dados sociodemográficos e de história psiquiátrica, tais como: idade, escolaridade, estado civil, situação laboral, tempo de doença mental, número de internações, tipos de medicações usadas no tratamento, entre outros.

b) Versão brasileira da *"Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS)"*: Instrumento utilizado para obter uma estimativa dos possíveis sintomas

positivos presentes e que podem exercer influência na manifestação dos sintomas negativos. A escala é preenchida pelo avaliador, são 34 itens divididos em 4 fatores: alucinações, delírios, comportamento motor desorganizado ou anormal e desorganização do pensamento. A pontuação varia de 0 a 5, em que 0 é a ausência do sintoma e 5 o maior grau. O escore total da escala é a soma da pontuação das subescalas, variando de 0 a 20 (102).

c) Versão brasileira da "*Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS)*": Instrumento usado para obter uma estimativa da presença e intensidade de sintomas negativos. A escala é preenchida pelo avaliador. Consiste de 25 itens divididos em 5 categorias: embotamento afetivo, alogia, avolição-apatia, anedonia e atenção. O escore total da escala é soma da pontuação das subescalas, variando de 0 a 30 (103).

d) Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia (CDSS): Instrumento de avaliação de depressão específico para pacientes com esquizofrenia, independente da sintomatologia negativa. São 9 itens que compõem a escala e a pontuação para cada um varia de 0 a 3, em que 0 corresponde a ausência do sintoma depressivo e 3 o nível mais grave. O escore total do instrumento corresponde à soma dos escores dos itens, variando de 0 a 27 (104, 105).

e) Escala "*Personal and Social Perfomance Scale*" *(PSP)*: Escala que visa avaliar a funcionalidade do paciente. Composta por 4 áreas: atividades sociais relevantes (inclui estudo e trabalho), relacionamentos pessoais e sociais, autocuidado e comportamentos perturbadores ou agressivos. A pontuação é dada da seguinte maneira: abaixo de 30 pontos há muito comprometimento funcional. De 31 a 70 pontos, há incapacidades evidentes de graus variados. De 71 a 100 pontos há apenas dificuldades leves (106).

f) Roteiro para Avaliação do *Insight* – Versão Expandida (SAI-E): Instrumento utilizado para a avaliação do *insight* em pacientes psicóticos (capacidade do paciente reconhecer sua doença). Composto por 11 itens que abrange 3 dimensões: percepção da doença, capacidade de renomear as

experiências psicóticos e adesão ao tratamento. A pontuação (soma dos escores de cada item) varia de 0 e 28, quanto maior a pontuação, melhor o *insight* (101, 107).

g) Escala de Qualidade de Vida (QLS): Instrumento que visa mensurar a qualidade de vida de pacientes com esquizofrenia. A aplicação é por meio de entrevista semiestruturada. A escala é composta por 4 categorias: relações interpessoais, funções intrapsíquicas, papéis instrumentais e objetivos e atividades comuns. A pontuação varia de 0 a 6 para cada item, em que pontuações mais altas indicam funcionamento saudável (108, 109).

3.5 Forma de análise dos resultados

Para as variáveis categóricas (gênero, estado civil, religião, escolaridade, ativos/inativos laboralmente) foram utilizados testes de comparação Qui-Quadrado ou quando necessário o Teste Exato de Fisher.

Para variáveis numéricas contínuas foi utilizado o Teste T para amostras emparelhadas, e, quando a amostra não apresentou distribuição normal, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Para correlação das variáveis clínicas com os resultados da avaliação cognitiva foi utilizado o teste de Correlação de Pearson ou de Spearman.

Para investigarmos as correlações entre as variáveis psicopatológicas com os resultados da avaliação cognitiva das FE, foi utilizado o Teste de correlação de Spearman, coeficiente Rô.

Para todas as análises o nível de significância adotado foi $p< 0,05$.

Na Figura 3 é possível verificar a ilustração das correlações transversais que realizamos entre FE com variáveis sociodemográficas, clínicas, psicopatológicas, qualidade de vida, nível ocupacional e funcionamento pessoal e social, no seguimento (T2).

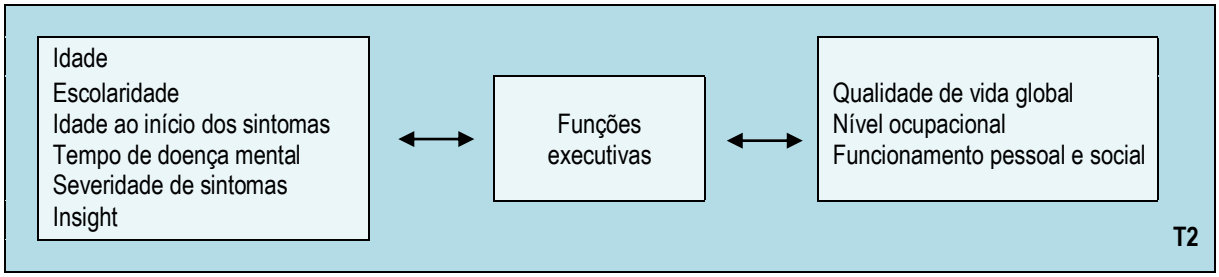

Figura 3: Fluxograma das correlações transversais em T2

Além das correlações transversais em T2, realizamos as análises das correlações entre variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* na avaliação inicial (T1) com desempenho em FE no seguimento (T2). Bem como, as correlações longitudinais entre o desempenho em FE na avaliação inicial (T1) com qualidade de vida, nível ocupacional e desempenho pessoal e social, no seguimento (T2), como mostra a Figura 4.

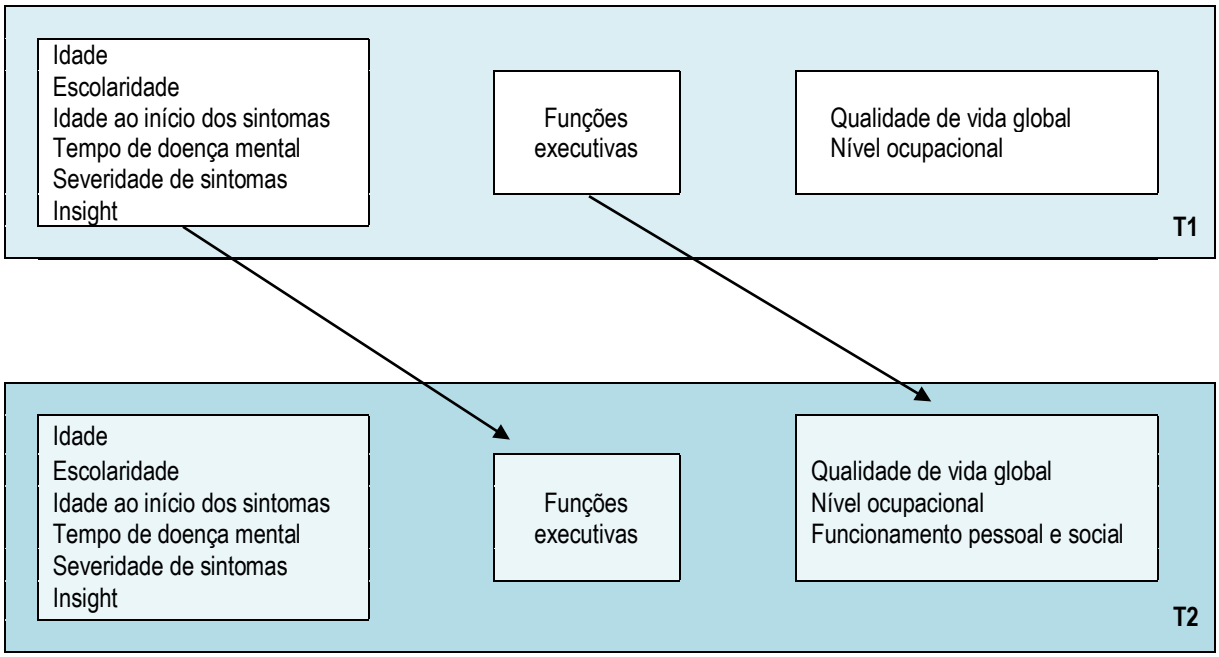

Figura 4: Fluxograma das correlações longitudinais (T1 x T2)

Após efetuarmos as correlações, com o teste de Correlação de Spearman, para as que tiveram correlações significativas, investigamos os preditores de desempenho em FE, assim como, quais FE são preditoras de qualidade de vida e funcionamento pessoal e social (tanto no aspecto transversal - dados em T2, quanto longitudinal - dados em T1 x T2). Para isso, usamos as análises de regressão linear univariada e multivariada.

3.6 Aspectos éticos

O presente estudo teve seu projeto submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unicamp e obteve aprovação do referido órgão, conforme parecer número: 3.093.840, CAAE: 02607418.7.0000.5404 (Anexo 1).

Foram cumpridas todas as exigências da Resolução 466/12 para pesquisa com seres humanos. Todos os participantes e seus familiares foram devidamente informados sobre os propósitos dessa pesquisa, bem como esclarecidos de que se trata de um estudo descritivo e não de intervenção terapêutica. Os riscos e os prejuízos para a maioria dos participantes da pesquisa não ultrapassariam aqueles presentes em qualquer encontro clínico, já que os pacientes estariam expostos tão somente a uma entrevista clínica, diferente da rotineira apenas pela utilização sistemática de instrumentos padronizados.

Os participantes e familiares foram informados de que poderiam interromper a participação na pesquisa a qualquer momento, sem necessidade de justificar esta decisão. Isso não implicaria em nenhum tipo de prejuízo em seu atendimento no respectivo serviço.

A confidencialidade dos dados dos participantes também foi informada aos mesmos, visto que os resultados da pesquisa seriam analisados e, posteriormente publicados, porém com a identidade dos participantes mantidas em sigilo, para preservar seu anonimato.

4. RESULTADOS

4.1 Descrição dos pacientes reavaliados

No presente estudo, foram reavaliados 48 pacientes, o que representa 56,5% dos participantes da amostra inicial (85 pacientes). Entre os motivos das reavaliações não terem ocorrido, estão: um paciente teve o diagnóstico alterado para Transtorno Afetivo Bipolar (critério de exclusão da pesquisa), treze pacientes não foram localizados, pois deixaram de fazer o seguimento ou receberam alta nos serviços e os contatos ficaram desatualizados (mudança de endereço e telefone), dezesseis pacientes definitivamente não quiseram participar da pesquisa, sete pacientes faleceram.

Entre os 48 pacientes reavaliados, 36 são do gênero masculino e 12 do feminino. A média de idade foi de 41,7 anos (8,1 DP). O tempo médio entre a avaliação inicial e a avaliação de seguimento foi de 8,2 anos. Em relação ao local de tratamento, 33 pacientes acompanhavam no serviço da Unicamp e 15 no CAPS.

4.2 Comparação entre pacientes reavaliados e não reavaliados

A comparação entre as características dos pacientes que foram reavaliados e os que não foram é apresentada na Tabela 1. Os dados são da avaliação inicial (T1), ou seja, à época da primeira avaliação.

Tabela 1 – Comparação entre pacientes reavaliados e não reavaliados quanto a características na avaliação inicial (T1).

	Reavaliados		**Não Reavaliados**		**Valor de p**
	Frequência (n)	Média (DP)	Frequência (n)	Média (DP)	
Sexo masculino	75,0% (36)		70,3% (26)		0,627[a]
Idade (anos)		33,4 (8,6)		32,3 (8,6)	0,548[b]
Tempo de doença mental (anos)		14 (8,6)		11,9 (8,2)	0,253[b]
Anos de escolaridade		9,4 (3,1)		9,4 (3,7)	0,972[b]
Local de tratamento					
CAPS	**31,3% (15)**		**56,8% (21)**		**0,032[a]**
UNICAMP	**68,8% (33)**		**43,2% (16)**		
Número de internações psiquiátricas		4,1 (6,1)		3,7 (4,7)	0,237[b]
Tempo em internação psiquiátrica na vida (meses)		11,5 (17,4)		9,7 (19,4)	0,745[b]
Em uso de clozapina	**60,4% (29)**		**27% (10)**		**0,004[a]**
Severidade de sintomas					
SAPS	48	5,7 (4,3)	37	4,2 (3,1)	0,07 [b]
SANS	48	10,8 (6,8)	37	9,9 (6,6)	0,57 [b]
CDSS	48	1,2 (1,8)	37	2,6 (3,6)	0,11 [b]
Insight SAI-E	48	13,9 (7,6)	37	15,7 (6,6)	0,25[b]
Testes cognitivos (FE)					
DOI	48	4,1 (2,3)	37	4,3 (2,2)	0,59 [b]
Trilhas B	44	161,7 (99,4)	34	191,1 (93,4)	0,19 [b]
FV					
Fonológica	48	21,8 (9,7)	37	21,6 (9,8)	0,63 [b]
Semântica	48	11,4 (2,9)	37	11,0 (2,9)	0,93 [b]

DP - Desvio padrão; SANS - Escala para a Avaliação de Sintomas Negativos; SAPS - Escala para a Avaliação de Sintomas Positivos; CDSS - Escala de Depressão para Esquizofrenia; SAI-E - Roteiro para Avaliação do Insight – Versão Expandida

[a] Teste de Qui-Quadrado de Pearson

[b] Teste t de igualdade de médias

Em negrito estão as diferenças significativas

Os resultados mostram que não houve diferenças significativas na comparação entre os pacientes reavaliados e os que não foram, em aspectos como: gênero, idade, escolaridade, número de internações psiquiátricas e desempenho em testes de FE. Observou-se diferença significativa no local onde faz tratamento, com proporção maior de pacientes oriundos do HC Unicamp entre os pacientes reavaliados do que entre os pacientes não reavaliados. Há diferença significativa, com proporção maior de pacientes que usavam clozapina na avaliação inicial entre os pacientes reavaliados do que entre os não reavaliados.

A comparação entre pacientes sabidamente falecidos e pacientes sabidamente vivos, quanto ao desempenho em testes de FE, na avaliação inicial (T1) é apresentada na Tabela 2. Destaca-se que o número de pacientes sabidamente vivos refere-se aos pacientes que foram reavaliados (48) acrescentados aqueles que temos informações atuais: foi feito contato, mas não aceitaram participar da pesquisa (16), mudou diagnóstico (1).

Tabela 2 – Comparação entre pacientes sabidamente falecidos e pacientes sabidamente vivos, quanto ao desempenho em testes de FE, na avaliação inicial (T1).

Testes Cognitivos	Sabidamente Falecidos			Sabidamente Vivos			Valor de p
	(n)	Média (DP)	Mediana	(n)	Média (DP)	Mediana	
DOI	7	3,4 (1,5)	4,00	65	4,3 (2,3)	4,00	0,25
Trilhas B	6	174,33 (79,87)	172,50	60	169,5 (97,3)	145,00	0,75
FV							
Fonológica	7	18,6 (8,2)	22,00	65	21,7 (9,3)	22,00	0,46
Semântica	7	11,3 (2,6)	11,00	65	11,3 (3,2)	12,00	0,92

DP - Desvio padrão

Os resultados apontam que não houve diferença estatisticamente significativa no desempenho em testes de FE entre os pacientes sabidamente falecidos e sabidamente vivos.

4.3 Características dos pacientes reavaliados no seguimento (T2)

4.3.1 Características sociodemográficas e clínicas

Os dados sociodemográficos dos pacientes no momento da avaliação de seguimento (T2) estão descritos na Tabela 3. Dos pacientes reavaliados, 4 voltaram a estudar e melhoraram seu nível de escolaridade entre a avaliação inicial e o estudo de seguimento. Em relação ao local onde moram, apenas 2 pacientes residem fora do estado de São Paulo (em cidades mineiras próximas).

Tabela 3 – Características sociodemográficas dos pacientes reavaliados (n total=48).

Variável	Frequência % (n)	Média (DP)	Mediana	Mín - Max
Local de tratamento				
HC-UNICAMP	68,8% (33)			
CAPS Campinas	31,3% (15)			
Sexo masculino	75% (36)			
Idade (anos)		41,7 (8,1)	42	27 - 58
Vínculos conjugais				
Solteiros	83,3% (40)			
Casados/amasiados	4,2% (2)			
Separados	12,5% (6)			
Sem filhos	83,3% (40)			
Escolaridade (anos completos)		9,7 (3,2)	11	4 -17
Posição social [a]				
Média-alta	8,3% (4)			
Média	10,4% (5)			
Média-baixa	12,5% (6)			
Baixa	68,8% (33)			
Religião				
Católica	39,6% (19)			
Evangélica Protestante	37,5% (18)			
Outras	6,3% (9)			
Sem religião	16,7% (2)			
Moram com família parental	79,2% (38)			
Moram em Campinas ou RMC	95,8% (46)			
Situação ocupacional				
Sem renda	39,6% (19)			
Ativo	20,8 (10)			
Aposentado	39,6 % (19)			

[a] Índice de posição social de Hollingshead
DP - Desvio padrão; Min – mínimo; Máx – máximo; RMC – região metropolitana de Campinas

Os dados clínicos e de história psiquiátrica dos pacientes reavaliados (T2) constam na Tabela 4, a seguir.

Tabela 4 – Dados clínicos e de história psiquiátrica na avaliação de seguimento (T2) (n=48).

Variável	Frequência% (n)	Média (DP)	Mediana	Mín- Máx
Tempo de doença mental (anos)		22,0 (7,6)	21,3	9-42
Teve novas internações psiquiátricas	25% (12)			
Antipsicótico(s) em uso				
Primeira geração	6,3% (3)			
Segunda geração (exceto clozapina)	27,1% (13)			
Apenas clozapina	58,3% (28)			
Clozapina em associação com outro AP	8,4% (4)			
Fez novas tentativas de suicídio	6,3% (3)			

AP- Antipsicótico; DP- desvio padrão; Min – mínimo; Máx - máximo

Podemos verificar que 12 pacientes tiveram internação psiquiátrica desde a avaliação inicial; destes, 7 tiveram apenas 1 e 5 pacientes tiveram 2 ou 3 internações. Em relação à tentativa de suicídio, 3 pacientes fizeram 1 tentativa cada, desde a avaliação inicial.

Os resultados mostram que 66,7% dos pacientes reavaliados fazem uso da clozapina em monoterapia ou em associação com outros antipsicóticos.

4.3.2 Características psicopatológicas

O desempenho dos pacientes nas escalas de avaliação psicopatológica: severidade dos sintomas, *insight*, qualidade de vida e funcionamento pessoal e social no estudo de seguimento (T2) está descrito na Tabela 5.

Tabela 5 – Severidade de sintomas psicopatológicos, *insight*, qualidade de vida e funcionamento pessoal e social na avaliação de seguimento (T2) (n=48).

Escala de Avaliação Psicopatológica	Média (DP)	Mediana	Valores de referência da escala
Positivos (SAPS)	6,6 (4,8)	6	0 - 20
Negativos (SANS)	15,0 (7,1)	16	0 - 30
Depressivos (CALGARY)	1,9 (2,1)	1,50	0 - 27
Insight (SAI-E)	15,9 (6,8)	15,75	0 - 28
Funcionamento pessoal e social (PSP)	48,8 (19,1)	52,50	<30 muito comprometimento funcional 31 - 70 incapacidades evidentes de graus variados 71 - 100 dificuldades leves
Qualidade de vida (QLS)			
Global	2,7 (1,2)	2,80	0 - 6 para cada item pontuações mais altas indicam funcionamento normal ou saudável
Fator1 - Rede Social	2,2 (1,4)	2,07	
Fator2 - Nível Ocupacional	2,5 (1,7)	2,50	
Fator3 - Funções Intrapsíquicas	2,9 (1,3)	3,00	

DP – Desvio padrão; Min – mínimo; Máx - máximo; SAPS - Escala para a Avaliação de Sintomas Positivos; SANS - Escala para a Avaliação de Sintomas Negativos; SAI-E - Roteiro para avaliação do Insight - Versão Expandida; QLS - Escala de Qualidade de Vida

4.3.3 Desempenho em testes cognitivos

O desempenho dos pacientes nos testes cognitivos de FE na avaliação de seguimento (T2) está apresentado na Tabela 6. Destaca-se que os testes em que o n é menor do que 48, são aqueles em que alguns pacientes não conseguiram realizar. O resultado da avaliação mostra que o teste de Trilhas B foi o que mais pacientes não conseguiram sequer tentar fazer (ao todo 10 pacientes). Sendo que na avaliação inicial, 4 não conseguiram tentar esse teste e na reavaliação os mesmos 4 não conseguiram, porém, outros 6 que haviam realizado na avaliação inicial, não conseguiram tentar.

Tabela 6 – Desempenho dos pacientes nos testes de FE no seguimento (T2).

Testes cognitivos (n)	Média ± (DP)	Mín - Máx	Valores de referência do teste
DOI (47)	3,6 ± (2,0)	0 - 7	Min - Máx 0 - 14
Trilhas B (segundos) (38)	144,3 ± (74,6)	59 - 274	Quanto menor o tempo, melhor o desempenho
FV			Quanto mais palavras produzidas, melhor o desempenho
Fonológica (47)	22,8 ± (12,3)	0 - 47	
Semântica (47)	11,9 ± (4,5)	0 - 21	
Wisconsin[a] (48)			Min - Máx
Categorias formadas	1,1 ± (1,4)	0 - 4	0 - 6
TL[a] (43)			Quanto menos movimentos e menor tempo, melhor o desempenho
Movimentos	58,6 ± (12,0)	47 - 105	
Tempo total (segundos)	207,7 ± (175,2)	88 - 946	

DP – Desvio padrão; Mín - escore mínimo obtido por um paciente no teste; Máx – escore máximo obtido por um paciente no teste

[a] Testes ausentes na avaliação inicial

4.3.4 Desempenho dos pacientes em FE comparados à população geral

A comparação entre o desempenho em FE dos pacientes reavaliados com os valores médios normativos de amostras da população é apresentada na Tabela 7. É possível observar um pior desempenho dos pacientes em praticamente todos os testes. TL não consta na tabela por não termos encontrado dados normativos com proximidade suficiente para a comparação.

Tabela 7 – Comparação do desempenho em FE dos pacientes reavaliados com amostras da população geral.

Testes cognitivos	Pacientes Reavaliados	Valores para Comparação	Escore Bruto Esperado
	Média ± (DP)	Média ± (DP)	
DOI	3,6 ± (2,0)		4 ou 5[a,1]
Trilhas B (tempo em segundos)	144,3 ± (74,6)	73,8 [b,c,2] ± (32,5)	
FV			
Fonológica	22,2 ± (12,3)	40,5 [b,c,4] ± (10,7)	
Semântica	11,9 ± (4,5)	15,9 [c,3] ± (4,6)	
Wisconsin (categorias formadas)	1,1 ± (1,4)	4,8 ± (1,5)[d,5]	

[a]para adultos considerados normais; [b]Normatizado para faixa etária; [c]Normatizado para nível educacional; [d]Dados para idosos com comprometimento cognitivo leve

[1]Nascimento (2000), (110); [2]Campanholo et al (2014), (111); [3]Brucki et al (1997), (112); [4]Tombaugh et al (1999), (113); [5]Esteves (2015), (114)

4.4 Comparação do desempenho em testes de FE na avaliação inicial (T1) e no seguimento (T2)

A comparação do desempenho dos pacientes nos testes de FE na avaliação inicial (T1) e na de seguimento (T2) consta na Tabela 8, a seguir. Não houve diferença significativa entre eles. Ressalta-se que apesar dos resultados do teste de Trilhas B não terem apresentado diferença significativa, a quantidade de pacientes que não conseguiu realizar a tarefa na reavaliação aumentou, comparado aos que não realizaram na avaliação inicial (4 não realizaram na avaliação inicial e 10 no seguimento).

Tabela 8 – Comparação do desempenho dos pacientes em FE na avaliação inicial e no seguimento.

	Avaliação inicial		**Seguimento**	
Testes cognitivos (n)	Média ± (DP)	Mediana	Média ± (DP)	Mediana
DOI (47)	4,1 ± (2,3)	4,00	3,6 ± (2,0)	4,00
Trilhas B (38)	161,7 ± (99,4)	130,50	144,3 ± (74,6)	104,00
FV				
Fonológica (47)	21,8 ± (9,7)	22,00	22,2 ± (12,3)	21,00
Semântica (47)	11,4 ± (3,5)	12,00	11,9 ± (4,5)	11,00

[a]Teste t para amostras emparelhadas
DP – Desvio padrão

4.4.1 Diferenças nos escores

Calculamos para todos os testes, a variação no escore obtido por cada paciente, subtraindo o escore da avaliação inicial daquele obtido na avaliação de seguimento (variação = escore no seguimento – escore inicial), apresentados na Tabela 9. Destaca-se que para DOI e as tarefas de FV, uma variação negativa significa piora do desempenho. No entanto, uma variação negativa no teste de Trilhas B significa melhora de desempenho (quanto menor o tempo de realização da tarefa, melhor).

Tabela 9 – Diferença entre os escores na avaliação de seguimento (T2) e inicial (T1).

Testes cognitivos (n)	Variação ($Escore_{T2}$ - $Escore_{T1}$)		
	Média ± (DP)	Mediana	Min a Máx
DOI (47)	-0,5 ± (1,5)	-1,00	-4,0 a 2,0
Trilhas B (38)	-11,9 ± (88,4)	-3,50	-281,0 a 130,0
FV			
Fonológica (47)	0,1 ± (9,1)	0,00	-22,0 a 24,0
Semântica (47)	0,4 ± (9,1)	1,00	-9,0 a 9,0

DP – Desvio padrão

4.4.2 Distribuição das variações nos escores

A distribuição das variações nos escores são apresentadas, a seguir.

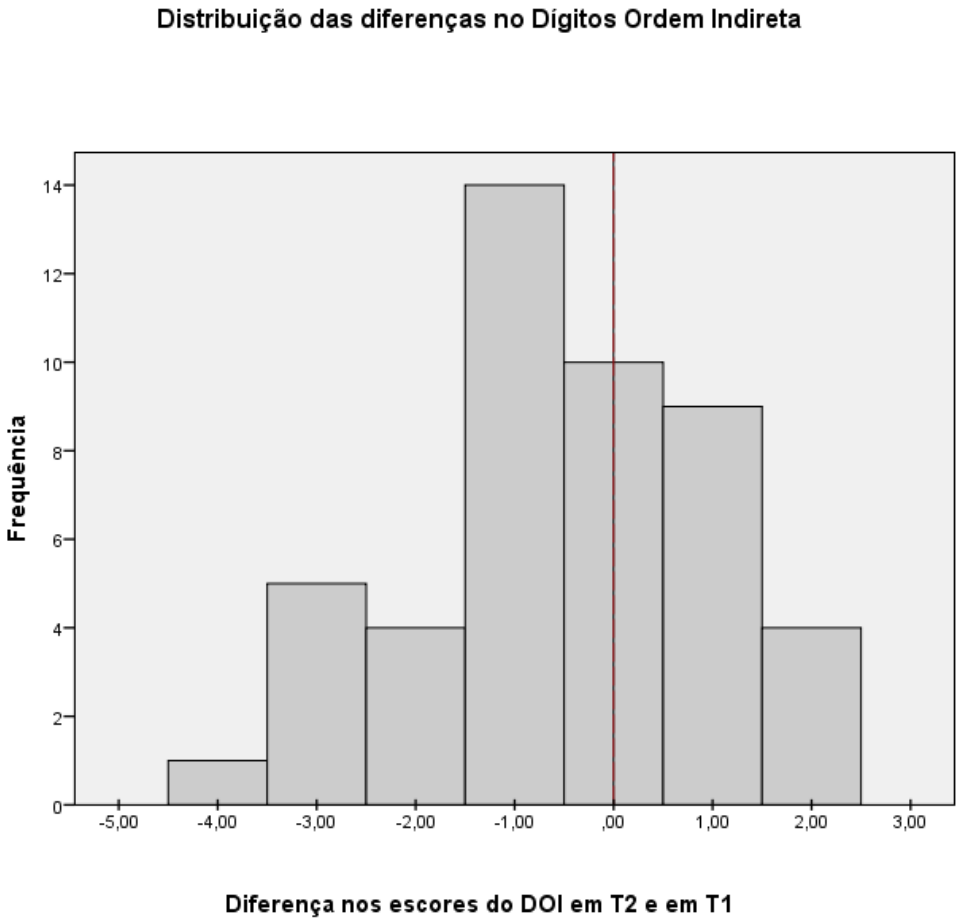

Gráfico 1: Histograma - Teste Dígitos Ordem Inversa

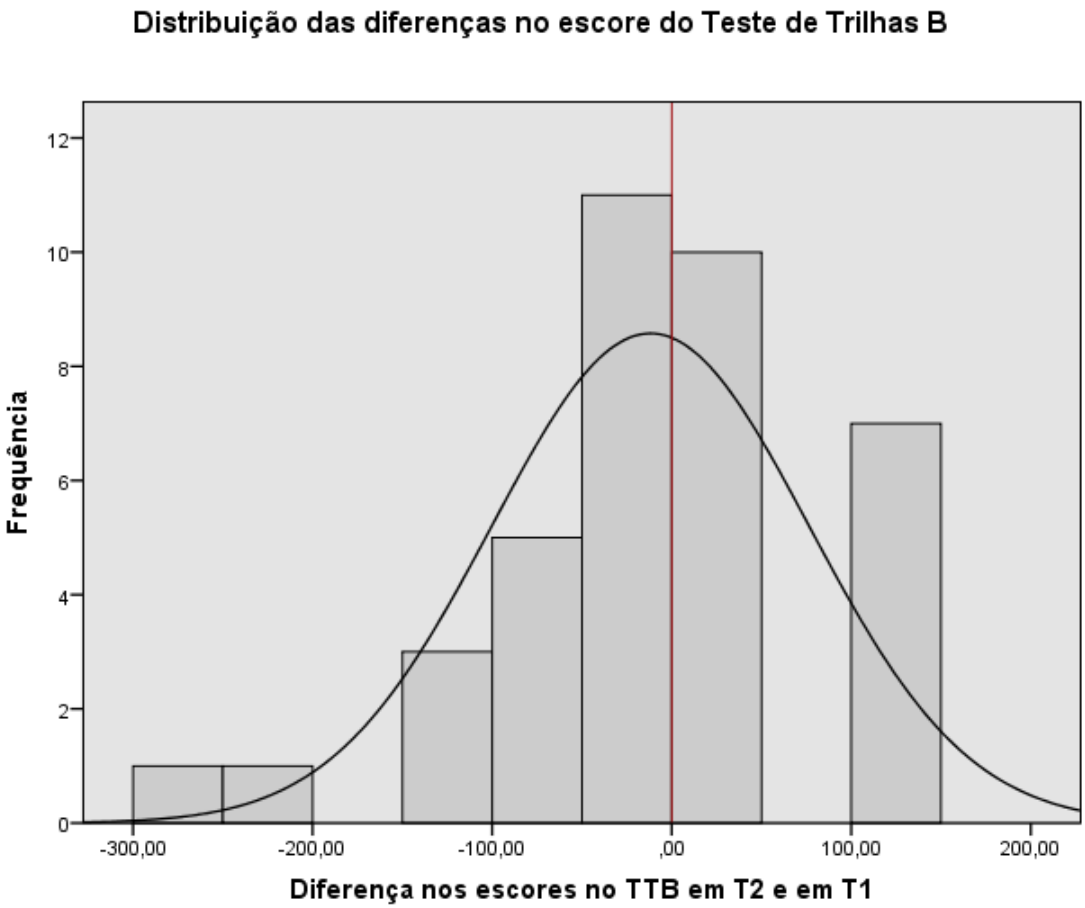

Gráfico 2: Histograma - Teste de Trilhas B

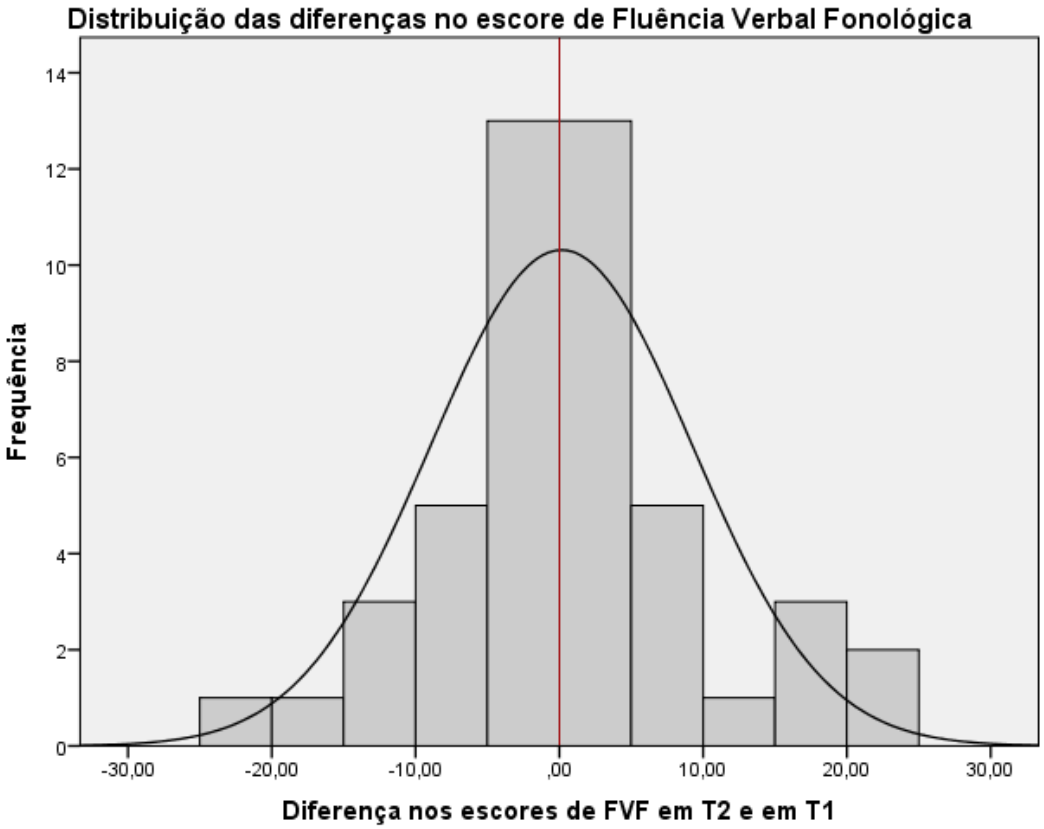

Gráfico 3: Histograma - Fluência Verbal Fonológica

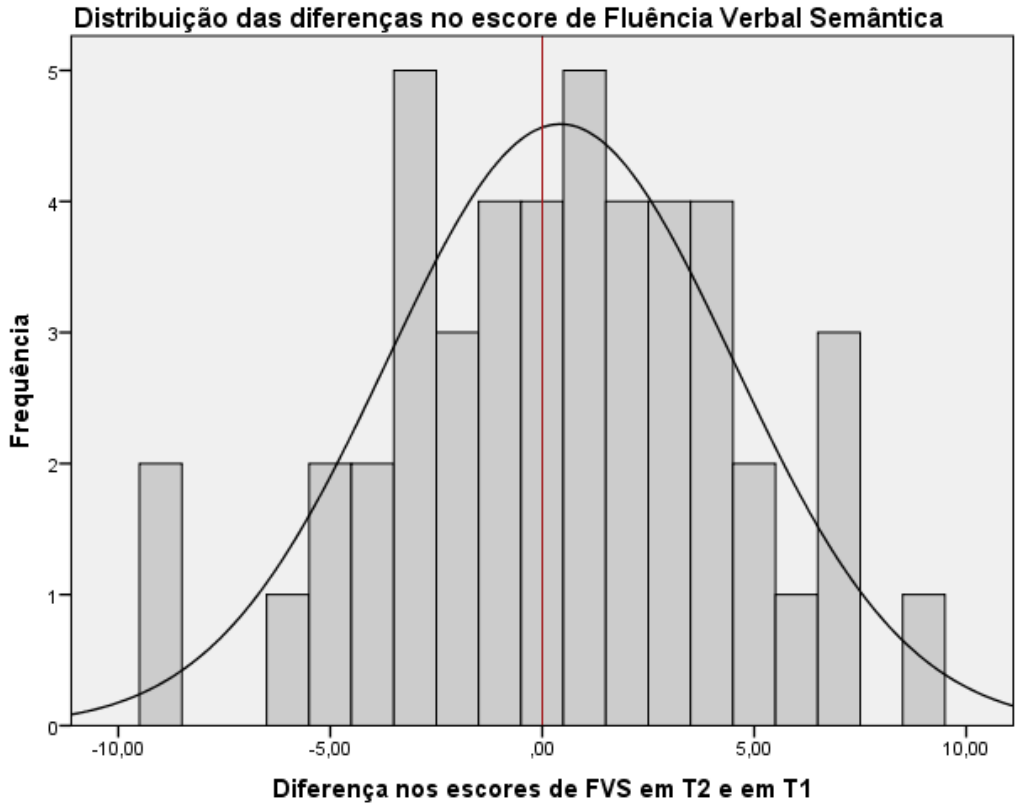

Gráfico 4: Histograma - Fluência Verbal Semântica

4.4.3 Variação no desempenho dos pacientes em testes de FE

A variação no desempenho dos pacientes em testes de FE está ilustrada no Gráfico 5, a seguir. Cada número no eixo horizontal representa um paciente que realizou cada teste em ambos os momentos de avaliação, inicial (T1) e de seguimento (T2). Os valores no eixo vertical representam faixas de variação percentual no escore de cada teste.

O escore do teste de Trilhas B (TTB) corresponde ao tempo, em segundos, que o paciente levou para realização da tarefa, de modo que o aumento no escore representa piora no desempenho. Invertemos o sinal do valor da faixa de variação do TTB para que a representação gráfica negativa represente piora de desempenho tal, como para os outros testes.

Podemos verificar que as variações no desempenho em FE não têm uma direção única. Observa-se, por exemplo, que o paciente 1 piorou em tudo, porém o 2 melhorou em alguns testes e pirou somente em FV Fonológica.

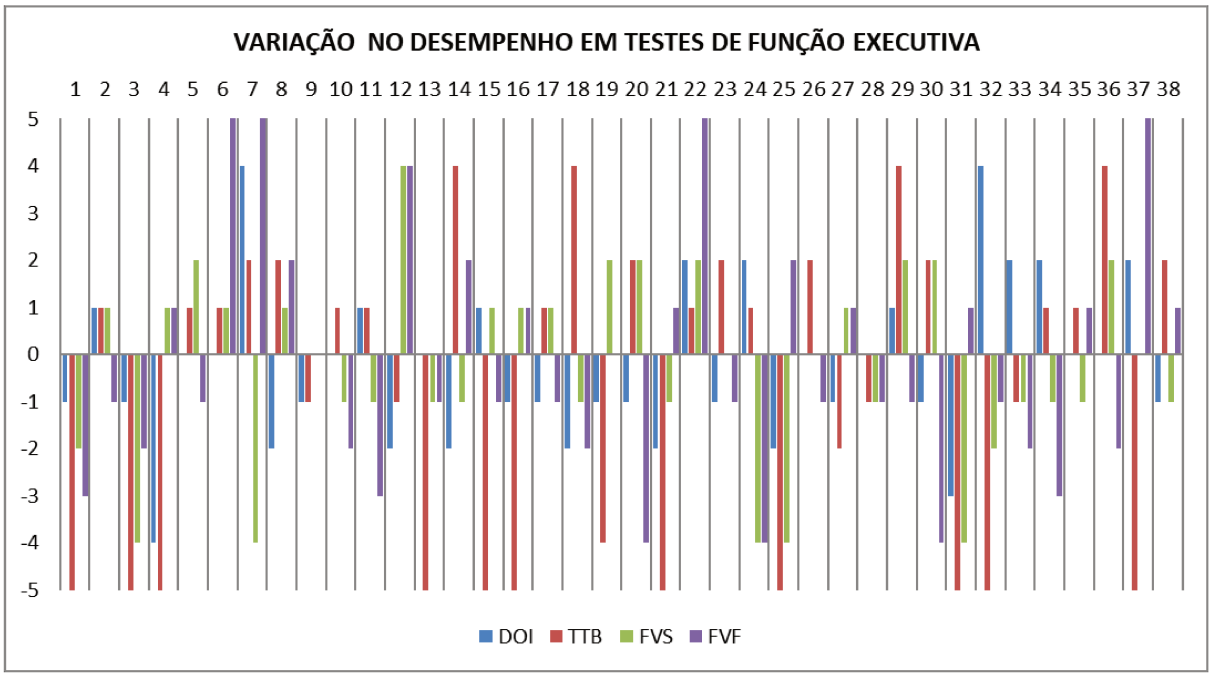

Gráfico 5: Variação no desempenho em testes de FE

Valor	Faixa de variação
-4	Diminuição de 75,1% a 100%
-3	Diminuição de 50,01% a 75%
-2	Diminuição de 25,01% a 50%
-1	Diminuição de 0,01% a 25,00%
0	Sem mudança no valor do escore
1	Aumento de 0,01% a 25,00%
2	Aumento de 25,01% a 50%
3	Aumento de 50,01% a 75%
4	Aumento de 75,1% a 100%
5	Aumento superior a 100%

4.5 Correlações transversais na avaliação de seguimento (T2)

4.5.1 Correlações entre variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* com testes de FE no seguimento (T2)

Efetuamos as análises transversais para as variáveis: idade, escolaridade, idade ao início dos sintomas, tempo de doença mental, número de interações psiquiátricas, severidade dos sintomas e *insight*, na avaliação de seguimento (T2). Uma tabela com todos os dados está disponível no Apêndice 1. A seguir, na Tabela 10 estão somente os dados que tiveram correlações significativas.

Tabela 10 – Correlações entre variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* (em T2) com desempenho em FE (em T2).

Dados da avaliação de seguimento (T2)		**Teste de Correlação de Spearman**	
Testes cognitivos (n)	**Variáveis correlacionadas**	Coeficiente ρ	Valor de p[a]
Dígitos Ordem Indireta (47)	Anos de escolaridade	0,65	<0,001
	SANS	-0,50	<0,001
	Número de internações	-0,30	0,041
Teste de Trilhas B (38)	SANS	0,39	0,014
	Tempo de doença mental	0,37	0,022
	SAI-E	-0,35	0,034
	SAPS	0,32	0,048
Tarefas de Fluência Verbal			
Fonológica (47)	Anos de escolaridade	0,40	0,005
	SANS	-0,32	0,028
Semântica (47)	Anos de escolaridade	0,32	0,029
	SANS	-0,30	0,038
Torre de Londres (43)			
Movimentos	Anos de escolaridade	-0,39	0,009
Tempo	Anos de escolaridade	-0,52	<0,001
	SANS	0,36	0,019

[a] Duas extremidades; SANS - Escala para Avaliação de Sintomas Negativos; SAPS - Escala para Avaliação de Sintomas Positivos; SAI-E - Roteiro para avaliação do Insight - Versão Expandida;

4.5.2 Regressões lineares multivariadas hierárquicas

Para verificar a associação entre o desempenho em cada teste de FE e variáveis sociodemográficas, clínicas severidade de sintomas e *insight*, utilizou-se a análise de regressão linear. Essa análise é usada quando objetivamos caracterizar a relação entre uma variável dependente, com uma ou mais variáveis independentes (regressão linear univariada e regressão linear multivariada, respectivamente).

O intuito é determinar quais das variáveis independentes são importantes para predizer a variável dependente, além de ordená-las em sua ordem de relevância em relação à variável dependente (extensão, direção e força da associação).

4.5.2.1 DOI

As variáveis independentes testadas na regressão linear múltipla para o escore em DOI em T2 foram, por ordem de entrada no modelo: anos de escolaridade, SANS e números de internações. Estabelecemos como ordem de entrada das

variáveis, os valores absolutos decrescentes de Rô nas análises de correlações (apresentadas anteriormente na Tabela 10).

O acréscimo de SANS a anos de escolaridade melhorou a predição de DOI (a alteração significativa de R^2, p=0,036). Já o acréscimo de número total de internações ao modelo com anos de escolaridade e SANS, não resultou em melhora significativa na predição de DOI. Os dados completos do modelo estão apresentados na Tabela 11.

Tabela 11 – Regressão linear multivariada hierárquica para o desempenho em DOI na avaliação de seguimento (T2).

Modelo	Parâmetros			Ajuste do modelo		Significância do modelo	
Preditores	B	β	valor de *p*	R^2	R^2 ajustado	Z(glm, glr)	valor de *p*
Constante	1,704	-	-				
Anos de escolaridade (T2)	0,322	0,509	<0,001	0,457	0,432	18,506 (2,44)	<0,001
SANS (T2)	-0,079	-0,269	0,036				

B – coeficiente de regressão não-padronizado; β – Coeficiente de regressão padronizado; R^2 – Coeficiente de determinação; Z – valor do teste Z; glm – graus de liberdade do modelo; glr – graus de liberdade do resíduo; SANS (T2) – escore total na SANS na avaliação de seguimento

4.5.2.2 Teste de Trilhas B

Na análise para o desempenho em Trilhas B, as variáveis independentes testadas foram (em ordem de entrada no modelo): SANS, tempo de doença mental, SAI-E e SAPS. Iniciou-se da correlação (absoluta) mais forte para a mais fraca.

O acréscimo passo a passo das outras variáveis não aumentou significativamente a predição de Trilhas B em relação ao modelo apenas com a SANS. Os dados completos do modelo estão apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 – Regressão linear multivariada hierárquica para o desempenho em Trilhas B na avaliação de seguimento (T2).

Modelo	Parâmetros			Ajuste do modelo		Significância do modelo	
Preditores	B	β	valor de *p*	R^2	R^2 ajustado	Z(glm, glr)	valor de *p*
Constante	87,699	-	-	0,132	0,108	5,468 (1,36)	0,025
SANS (T2)	4,077	0,363	0,025				

B – coeficiente de regressão não-padronizado; β – Coeficiente de regressão padronizado; R^2 – Coeficiente de determinação; Z – valor do teste Z; glm – graus de liberdade do modelo; glr – graus de liberdade do resíduo; SANS (T2) – escore total na SANS na avaliação de seguimento

4.5.2.3 FV Fonológica

Na análise para o desempenho em FV Fonológica, as variáveis independentes testadas foram (por ordem de entrada): anos de escolaridade e SANS. O acréscimo de SANS não aumentou significativamente a predição de FV Fonológica em relação ao modelo apenas com anos de escolaridade. Os dados completos do modelo constam na Tabela 13.

Tabela 13 – Regressão linear multivariada hierárquica para o desempenho em FV Fonológica na avaliação de seguimento (T2).

Modelo	Parâmetros			Ajuste do modelo		Significância do modelo	
Preditores	B	β	valor de *p*	R^2	R^2 ajustado	Z(glm, glr)	valor de *p*
Constante	4,998	-	-	0,222	0,205	12,848 (1,45)	0,001
Anos de escolaridade (T2)	1,786	0,471	0,001				

B – coeficiente de regressão não-padronizado; β – Coeficiente de regressão padronizado; R^2 – Coeficiente de determinação; Z – valor do teste Z; glm – graus de liberdade do modelo; glr – graus de liberdade do resíduo

4.5.2.4 FV Semântica

As variáveis independentes que entraram na análise para o desempenho em FV Semântica foram (em ordem de entrada): anos de escolaridade e SANS. Iniciou-se da correlação mais forte para a mais fraca. Nesse caso, o acréscimo de SANS não aumentou significativamente a predição de FV Semântica, em relação a anos de escolaridade. Os dados completos do modelo constam na Tabela 14.

Tabela 14 – Regressão linear multivariada hierárquica para o desempenho em FV Semântica na avaliação de seguimento (T2).

Modelo	Parâmetros			Ajuste do modelo		Significância do modelo	
Preditores	B	β	valor de *p*	R^2	R^2 ajustado	Z(glm, glr)	valor de *p*
Constante	7,654	-	-	0,102	0,082	5,087 (1,45)	0,029
Anos de escolaridade (T2)	0,441	0,319	0,029				

B – coeficiente de regressão não-padronizado; β – Coeficiente de regressão padronizado; R^2 – Coeficiente de determinação; Z – valor do teste Z; glm – graus de liberdade do modelo; glr – graus de liberdade do resíduo

4.5.2.5 TL (Tempo)

Na análise para o desempenho em TL (Tempo), as variáveis independentes que testadas foram (em ordem de entrada): anos de escolaridade e SANS. Iniciou-se da correlação mais forte para a mais fraca.

O acréscimo de SANS não aumentou significativamente a predição de TL (Tempo) em relação a anos de escolaridade. Os dados completos do modelo são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15 – Regressão linear multivariada hierárquica para o desempenho em TL (Tempo) na avaliação de seguimento (T2).

Modelo	Parâmetros			Ajuste do modelo		Significância do modelo	
Preditores	B	β	valor de *p*	R^2	R^2 ajustado	Z(glm, glr)	valor de *p*
Constante	466,463	-	-	0,265	0,247	14,773 (1,41)	<0,001
Anos de escolaridade (T2)	-26,889	-0,515	<0,001				

B – coeficiente de regressão não-padronizado; β – Coeficiente de regressão padronizado; R^2 – Coeficiente de determinação; Z – valor do teste Z; glm – graus de liberdade do modelo; glr – graus de liberdade do resíduo

4.5.2.6 TL (Movimento)

Para TL (Movimento), como só houve correlação significativa com anos de escolaridade em T2, realizamos uma regressão linear univariada, com anos de escolaridade como variável independente. Os dados constam na Tabela 16.

Tabela 16 – Regressão linear univariada para o desempenho em TL (Movimentos) na avaliação de seguimento (T2).

Modelo	Parâmetros			Ajuste do modelo		Significância do modelo	
Preditores	B	β	valor de *p*	R^2	R^2 ajustado	Z(glm, glr)	valor de *p*
Constante	72,364	-	-	0,159	0,138	7,732 (1,41)	0,008
Anos de escolaridade (T2)	-1,422	-0,398	0,008				

B – coeficiente de regressão não-padronizado; β – Coeficiente de regressão padronizado; R^2 – Coeficiente de determinação; Z – valor do teste Z; glm – graus de liberdade do modelo; glr – graus de liberdade do resíduo

4.5.3 Correlações entre o desempenho em FE com qualidade de vida e desempenho pessoal e social no seguimento (T2)

A correlação entre o desempenho dos pacientes em FE com qualidade de vida e desempenho pessoal e social, no estudo de seguimento (T2), está descrita na Tabela 17. Observa-se correlação positiva significativa entre os escores dos testes DOI e FV (Semântica e Fonológica) com qualidade de vida global e desempenho pessoal e social.

Tabela 17 – Correlação entre o desempenho em FE com qualidade de vida e desempenho pessoal e social no seguimento (T2).

Testes cognitivos (n)	**Desempenho pessoal e social (PSP)** ρ^a (p^b)	**Qualidade de vida (QLS Global)** ρ^a (p^b)	**Nível ocupacional (QLS-Fator2)** ρ^a (p^b)
DOI (47)	**0,34 (0,02)**	**0,35 (0,02)**	0,12 (0,44)
Trilhas B (38)			
Tempo (segundos)	-0,18 (0,27)	-0,20 (0,23)	-0,10 (0,54)
FV			
Semântica (47)	**0,41 (0,01)**	**0,37 (0,01)**	0,16 (0,30)
Fonológica (47)	**0,34 (0,02)**	**0,42 (0,00)**	0,16 (0,29)
Wisconsin (48)	-0,05 (0,74)	0,02 (0,92)	-0,06 (0,70)
TL (43)			
Movimentos	0,02 (0,90)	0,00 (0,99)	0,03 (0,90)
Tempo (segundos)	-0,17 (0,31)	-0,26 (0,09)	-0,06 (0,68)

[a]Teste de correlação de Spearman, coeficiente Rô; [b] valor de p, 2 extremidades
PSP - *Personal and Social Perfomance Scale*; QLS - Escala de Qualidade de Vida
Em negrito estão os resultados significativos ao nível p< 0,05

4.5.4 Regressões lineares multivariadas hierárquicas

4.5.4.1 Desempenho pessoal e social (PSP)

As variáveis independentes que entraram na análise para o desempenho pessoal e social (PSP) foram (em ordem de entrada): FV Semântica, FV Fonológica e DOI. Essa organização de entrada ocorreu pela ordem decrescente do valor absoluto de Rô nas análises de correlações (apresentadas anteriormente na Tabela 17).

O acréscimo passo a passo das outras variáveis não aumentou significativamente a predição de PSP em relação ao modelo apenas com FV Semântica. Os dados completos do modelo estão apresentados na Tabela 18.

Tabela 18 – Regressão linear multivariada hierárquica para desempenho pessoal e social (PSP) com desempenho em FE na avaliação de seguimento (T2).

Modelo	Parâmetros			Ajuste do modelo		Significância do modelo	
Preditores	B	β	valor de *p*	R^2	R^2 ajustado	Z(glm, glr)	valor de *p*
Constante	29,116	-	-	0,160	0,141	8,551 (1,45)	0,005
FV Semântica (T2)	1,699	0,400	0,005				

B – coeficiente de regressão não-padronizado; β – Coeficiente de regressão padronizado; R^2 – Coeficiente de determinação; Z – valor do teste Z; glm – graus de liberdade do modelo; glr – graus de liberdade do resíduo

4.5.4.2 Qualidade de vida (QLS Global)

As variáveis independentes que testadas na análise para qualidade de vida (QLS Global) foram (em ordem de entrada): FV Fonológica, FV Semântica, DOI. Iniciou-se da correlação mais forte para a mais fraca.

O acréscimo passo a passo das outras variáveis não aumentou significativamente a predição de QLS em relação à FV Fonológica sozinha. Os dados completos do modelo estão apresentados na Tabela 19.

Tabela 19 – Regressão linear multivariada hierárquica para qualidade de vida (QLS Global) com desempenho em FE na avaliação de seguimento (T2).

Modelo	Parâmetros			Ajuste do modelo		Significância do modelo	
Preditores	B	β	valor de *p*	R^2	R^2 ajustado	Z(glm, glr)	valor de *p*
Constante	1,914	-	-	0,141	0,122	7,385 (1,45)	0,009
FV Fonológica (T2)	0,037	0,375	0,009				

B – coeficiente de regressão não-padronizado; β – Coeficiente de regressão padronizado; R^2 – Coeficiente de determinação; Z – valor do teste Z; glm – graus de liberdade do modelo; glr – graus de liberdade do resíduo

4.6 Correlações longitudinais – avaliação inicial (T1) x avaliação de seguimento (T2)

4.6.1 Correlações entre variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* em T1 com desempenho em FE em T2

Efetuamos as análises para as variáveis: idade, escolaridade, idade ao início dos sintomas, tempo de doença mental, número de interações psiquiátricas, severidade dos sintomas e *insight*, na avaliação inicial (T1), com desempenho em FE, no seguimento (T2). Uma tabela com todos os dados está disponível no Apêndice 2. A seguir, na Tabela 20 estão somente os dados que tiveram correlações significativas.

Anos de escolaridade teve correlação positiva com o desempenho em DOI, FV Fonológica e Semântica e TL (movimento e tempo). Sintomas negativos (SANS) teve correlação significativa com DOI, FV Fonológica e Semântica. Sintomas positivos (SAPS) e *insight* (SAI-E) correlacionaram-se significativamente com DOI.

Tabela 20 – Correlações entre variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* em T1 com desempenho em FE em T2.

Dados da avaliação de seguimento (T2)	**Dados da avaliação inicial (T1)**	**Teste de Correlação de Spearman**	
Testes cognitivos (n)	**Variáveis correlacionadas**	Coeficiente ρ	Valor de p[a]
Dígitos Ordem Indireta (47)	Anos de escolaridade	0,65	<0,001
	SAPS	0,47	0,001
	SANS	-0,44	0,002
	SAI-E	0,33	0,025
Tarefas de Fluência Verbal			
Fonológica (47)	Anos de escolaridade	0,40	0,005
	SANS	-0,34	0,022
Semântica (47)	SANS	-0,36	0,013
	Anos de escolaridade	0,32	0,029
Torre de Londres (43)			
Movimentos	Anos de escolaridade	-0,39	0,009
Tempo	SANS	0,58	<0,001
	Anos de escolaridade	-0,52	<0,001
	SAPS	0,40	0,007

[a] Duas extremidades; SANS - Escala para Avaliação de Sintomas Negativos; SAPS - Escala para Avaliação de Sintomas Positivos; SAI-E - Roteiro para avaliação do Insight - Versão Expandida;

4.6.2 Regressões lineares multivariadas hierárquicas

Para verificar a associação entre o desempenho em cada teste de FE no seguimento (T2) e variáveis sociodemográficas, clínicas severidade de sintomas e *insight* na avaliação inicial (T1), utilizou-se a análise de regressão linear, com o objetivo de determinar quais das variáveis independentes são importantes para predizer a variável dependente. Nesse caso, verificar o conjunto de preditores, em T1 para FE em T2.

4.6.2.1 DOI

As variáveis independentes de T1 que testadas na análise para o desempenho em DOI em T2 foram (por ordem de entrada no modelo): anos de escolaridade, SAPS, SANS e SAI-E. A ordem de entrada das variáveis adota foi a a ordem decrescente dos valores absolutos de Rô nas análises de correlações (apresentadas anteriormente na Tabela 20).

O acréscimo passo a passo das outras variáveis não aumentou significativamente a predição DOI em relação a anos de escolaridade. Os dados completos do modelo estão apresentados na Tabela 21.

Tabela 21 – Regressão linear multivariada hierárquica para o desempenho em DOI em T2 com variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* em T1.

Modelo	Parâmetros			Ajuste do modelo		Significância do modelo	
Preditores	B	β	valor de *p*	R^2	R^2 ajustado	Z(glm, glr)	valor de *p*
Constante	-0,179	-	-	0,391	0,377	28,875 (2,44)	<0,001
Anos de escolaridade (T1)	0,403	0,625	<0,001				

B – coeficiente de regressão não-padronizado; β – Coeficiente de regressão padronizado; R^2 – Coeficiente de determinação; Z – valor do teste Z; glm – graus de liberdade do modelo; glr – graus de liberdade do resíduo

4.6.2.2 FV Fonológica

Na análise para o desempenho em FV Fonológica, as variáveis independentes testadas foram são (por ordem de entrada): anos de escolaridade e SANS. O acréscimo de SANS não aumentou significativamente a predição de FV Fonológica em relação a anos de escolaridade Os dados completos do modelo constam na Tabela 22.

Tabela 22 – Regressão linear multivariada hierárquica para o desempenho em FV Fonológica em T2 com variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* em T1.

Modelo	Parâmetros			Ajuste do modelo		Significância do modelo	
Preditores	B	β	valor de *p*	R^2	R^2 ajustado	Z(glm, glr)	valor de *p*
Constante	6,218	-	-	0,191	0,173	10,595 (1,45)	0,002
Anos de escolaridade (T1)	1,685	0,437	0,002				

B – coeficiente de regressão não-padronizado; β – Coeficiente de regressão padronizado; R^2 – Coeficiente de determinação; Z – valor do teste Z; glm – graus de liberdade do modelo; glr – graus de liberdade do resíduo

4.6.2.3 FV Semântica

Na análise para o desempenho em FV Semântica, as variáveis independentes que testadas foram (por ordem de entrada): SANS e anos de escolaridade. O acréscimo de anos de escolaridade não aumentou significativamente a predição de FV Semântica em relação à SANS sozinha. Os dados completos do modelo são apresentados na Tabela 23.

Tabela 23 – Regressão linear multivariada hierárquica para o desempenho em FV Semântica em T2 com variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* em T1.

Modelo	Parâmetros			Ajuste do modelo		Significância do modelo	
Preditores	B	β	valor de *p*	R^2	R^2 ajustado	Z(glm, glr)	valor de *p*
Constante	14,928	-	-	0,170	0,152	9,225 (1,45)	0,004
SANS (T1)	-0,292	-0,412	0,004				

B – coeficiente de regressão não-padronizado; β – Coeficiente de regressão padronizado; R^2 – Coeficiente de determinação; Z – valor do teste Z; glm – graus de liberdade do modelo; glr – graus de liberdade do resíduo
SANS (T1) – escore total na SANS na avaliação inicial

4.6.2.4 TL (Tempo)

As variáveis independentes de T1 testadas na análise para o desempenho em TL (Tempo) em T2 foram (em ordem de entrada): SANS, anos de escolaridade e SAPS. Iniciou-se da correlação mais forte para a mais fraca.

O acréscimo de anos de escolaridade a SANS melhorou a predição de TL (Tempo) (com alteração significativa de R^2, p=0,033). Já o acréscimo de SAPS ao modelo com SANS e anos de escolaridade não resultou em melhora significativa na predição de TL (Tempo). Os dados completos do modelo estão apresentados na Tabela 24.

Tabela 24 – Regressão linear multivariada hierárquica para o desempenho em TL (Tempo) em T2 com variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* em T1.

Modelo	Parâmetros			Ajuste do modelo		Significância do modelo	
Preditores	B	β	valor de *p*	R^2	R^2 ajustado	Z(glm, glr)	valor de *p*
Constante	64,678	-	-				
SANS (T1)	9,459	0,327	0,037	0,335	0,302	10,066 (2,40)	<0,001
Anos de escolaridade (T1)	-17,870	-0,336	0,033				

B – coeficiente de regressão não-padronizado; β – Coeficiente de regressão padronizado; R^2 – Coeficiente de determinação; Z – valor do teste Z; glm – graus de liberdade do modelo; glr – graus de liberdade do resíduo; SANS (T1) – escore total na SANS na avaliação inicial

4.6.2.5 TL (Movimentos)

Para TL (Movimento) em T2, como só houve correlação significativa com anos de escolaridade em T1, foi efetuada uma regressão linear univariada. Os dados constam na Tabela 25.

Tabela 25 – Regressão linear univariada para o desempenho em TL (Movimentos) em T2 com variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* em T1.

Modelo	Parâmetros			Ajuste do modelo		Significância do modelo	
Preditores	B	β	valor de *p*	R^2	R^2 ajustado	Z(glm, glr)	valor de *p*
Constante	72,486	-	-	0,161	0,140	7,864 (1,41)	0,008
Anos de escolaridade (T1)	-1,459	-0,401	0,008				

B – coeficiente de regressão não-padronizado; β – Coeficiente de regressão padronizado; R^2 – Coeficiente de determinação; Z – valor do teste Z; glm – graus de liberdade do modelo; glr – graus de liberdade do resíduo

4.6.3 Correlações longitudinais entre desempenho em FE na avaliação inicial (T1) com Qualidade de Vida, Nível ocupacional e Desempenho Pessoal e Social no seguimento (T2)

As correlações entre o desempenho dos pacientes nos testes de FE na avaliação inicial (T1) com qualidade de vida, nível ocupacional e funcionamento pessoal e social no seguimento (T2) constam na Tabela 26, a seguir. Apenas FV Fonológica apresentou correlação positiva com qualidade de vida e desempenho pessoal e social.

Tabela 26 – Correlações entre desempenho FE (em T1) Qualidade de Vida, Nível ocupacional e Desempenho Pessoal e Social (em T2).

Testes cognitivos (n)	**Desempenho pessoal e social (PSP)** ρ^a (p^b)	**Qualidade de vida (QLS Global)** ρ^a (p^b)	**Nível ocupacional (QLS-Fator2)** ρ^a (p^b)
DOI (48)	0,27 (0,06)	0,24 (0,10)	0,02 (0,88)
Trilhas B (44)			
Tempo (segundos)	-0,18 (0,23)	-0,20 (0,19)	-0,06 (0,69)
FV			
Semântica (48)	0,29ª (0,50)	0,25 (0,81)	0,82 (0,58)
Fonológica (48)	**0,36ª (0,01)**	**0,39ᵇ (0,01)**	0,17 (0,26)

[a]Teste de correlação de Spearman, coeficiente Rô; [b] valor de p, 2 extremidades
PSP - Personal and Social Perfomance Scale; QLS - Escala de Qualidade de Vida
Em negrito estão os resultados significativos ao nível p< 0,05

4.6.4 Regressões lineares univariadas

4.6.4.1 Desempenho pessoal e social (PSP)

Foi efetuada uma regressão linear univariada (só teve uma correlação significativa) para predição do escore de PSP em T2 tendo FV Fonológica como variável independente. Os dados constam na Tabela 27.

Tabela 27 – Regressão linear univariada para desempenho pessoal e social (PSP) em T2 com desempenho em FE em T1.

Modelo	Parâmetros			Ajuste do modelo		Significância do modelo	
Preditores	B	β	valor de *p*	R^2	R^2 ajustado	Z(glm, glr)	valor de *p*
Constante	34,393	-	-	0,112	0,093	5,831 (1,46)	0,020
FV Fonológica (T1)	0,661	0,335	0,020				

B – coeficiente de regressão não-padronizado; β – Coeficiente de regressão padronizado; R^2 – Coeficiente de determinação; Z – valor do teste Z; glm – graus de liberdade do modelo; glr – graus de liberdade do resíduo

4.6.4.2 Qualidade de vida (QLS Global)

Como QLS Global em T2 correlacionou-se significativamente apenas com FV Fonológica em T1, foi efetuada uma regressão linear univariada. Os dados são apresentados na Tabela 28.

Tabela 28 – Regressão linear univariada para qualidade de vida (QLS) em T2 com desempenho em FE em T1.

Modelo	Parâmetros			Ajuste do modelo		Significância do modelo	
Preditores	B	β	valor de *p*	R^2	R^2 ajustado	Z(glm, glr)	valor de *p*
Constante	1,656	-	-	0,137	0,119	7,321 (1,46)	0,010
FV Fonológica (T1)	0,047	0,371	0,010				

B – coeficiente de regressão não-padronizado; β – Coeficiente de regressão padronizado; R^2 – Coeficiente de determinação; Z – valor do teste Z; glm – graus de liberdade do modelo; glr – graus de liberdade do resíduo

4.7 Comparação entre pacientes que tiveram melhora e pacientes com piora no desempenho em tarefas de FV

Como FV teve correlação significativa com qualidade de vida e desempenho pessoal e social, tanto nas análises transversais quanto nas longitudinais, efetuamos a comparação entre pacientes que tiveram melhora e pacientes com piora no

desempenho nessas tarefas. Para realizarmos essa comparação, fizemos um escore composto somando as variações na FV Semântica e na FV Fonológica, que chamamos de “variação combinada na fluência verbal” (VFVComb).

A média na VFVComb foi de 0,57, com desvio padrão de 11,77, mínimo de -31 e máximo de 27. Para selecionarmos pacientes com mudança mais acentuada de desempenho em tarefas de FV, adotamos o desvio-padrão como ponto de corte e incluímos no grupo “Piora”, pacientes com VFVComb abaixo de 1DP, e no grupo “Melhora”, pacientes com VFVComb acima de 1DP. Seguindo o procedimento descrito, o grupo “Piora” foi composto por 5 pacientes e o grupo “Melhora”, por 7 pacientes.

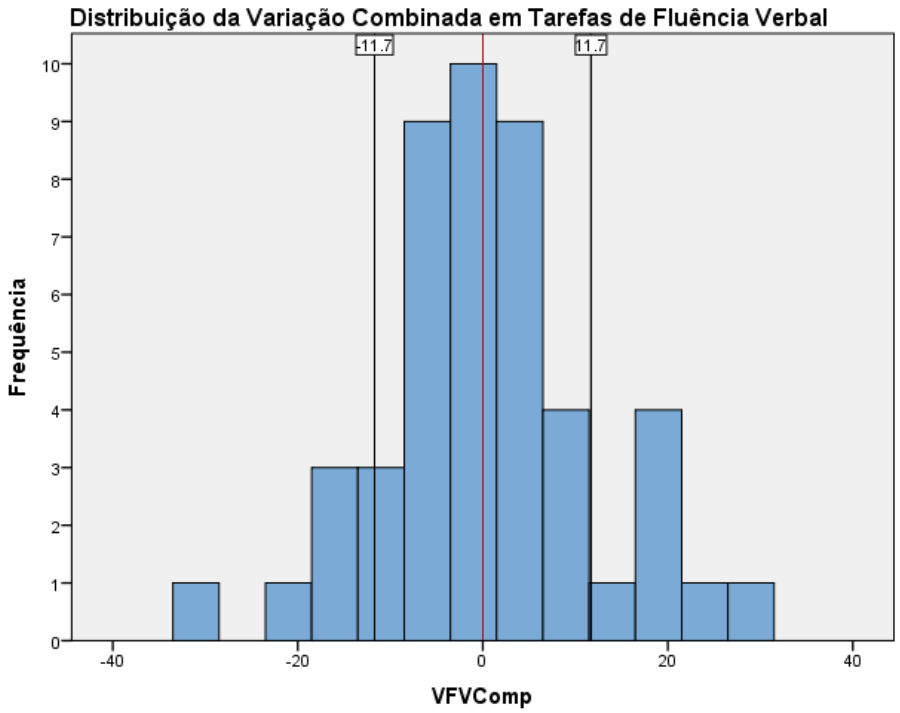

Gráfico 6: Distribuição da variação combinada em tarefas de FV

A comparação entre os grupos “Piora” e “Melhora” na VFVComb quanto a variáveis sociodemográficas e clínicas categóricas consta na Tabela 29. Os resultados não apresentaram diferenças significativas. Por se tratar de um n pequeno, dificilmente acharíamos resultados significativos.

Tabela 29 – Comparações entre os grupos "Melhora" e "Piora" quanto a variáveis sociodemográficas e clínicas categóricas.

	Piora em TFV(n=5)	**Melhora em TFV**(n=7)
	Frequência (n)	Frequência (n)
Sexo masculino	100% (5)	87,5% (6)
Local de tratamento		
HC	40% (2)	85,7% (6)
CAPS	60% (3)	14,3% (1)
Características em T2		
Vínculos Conjugais		
Casado	0% (0)	14,3% (1)
Solteiro/Separado	100% (5)	85,7 (6)
Situação ocupacional		
Ativo	20% (1)	14,3% (1)
Inativo	80% (4)	85,7% (6)
Posição social[a]		
Média	0% (0)	28,6% (2)
Baixa	100% (5)	71,4% (5)
Fuma atualmente	60% (3)	42,9% (3)
Tem outros transtornos mentais comórbidos	60% (3)	14,3% (1)
Uso de Clozapina	60% (3)	42,9% (3)
Evolução entre T1 e T2		
Teve novas internações psiquiátricas	40% (2)	42,9% (3)
Teve atendimento na UER	60% (3)	42,9 (3)
Teve períodos de interrupção do acompanhamento psiquiátrico	60% (3)	14,3% (1)
Teve períodos de interrupção da medicação	60% (3)	14,3% (1)
Teve nova tentativa de suicídio	20% (1)	0% (0)

[a]Índice de posição social de Hollingshead; UER - Unidade de Emergência Referenciada

Apesar de não haver diferença significativa, podemos observar que em relação ao local de tratamento, houve 60% de "Piora" entre os pacientes do CAPS x 14,3% "Melhora". Dos pacientes que acompanham no HC, 85,7% estão no grupo de "Melhora". Outro aspecto possível de verificar é em relação a interrupção do acompanhamento psiquiátrico desde 2010: 60% estão no grupo "Piora" x 14,3% no grupo "Melhora".

No que diz respeito a mudança de escolaridade, teve um paciente que melhorou sua escolaridade e está entre o grupo "Melhora". Sobre os vínculos conjugais, não houve mudança desde 2010, ou seja, quem era casado continuou casado e solteiros, continuaram solteiros. Um paciente do grupo "Melhora" parou de fumar desde 2010. Entre as comorbidades dos pacientes que pioraram: um tem dependência com múltiplas substâncias; um tem dependência de canabinóide e um tem transtorno misto de ansiedade e depressão. Dos que melhoraram, um teve episódio depressivo maior no passado.

A Tabela 30, a seguir, apresenta as comparações entre os grupos “Piora” e “Melhora” em tarefas de FV quanto a variáveis sociodemográficas e clínicas contínuas. Embora as diferenças observadas não tenham alcançado significância estatística, podemos observar uma média de escolaridade mais alta entre os pacientes que tiveram melhora na VFVComb comparados aos que que tiveram piora.

Para investigarmos se houve diferenças entre pacientes que tiveram melhora e aqueles que tiveram piora no desempenho em tarefas de FV quanto à evolução de sintomas positivos e de sintomas negativos entre as duas avaliações, calculamos a variação no escore da SAPS e da SANS, subtraindo os valores em T1 dos valores em T2 ($SAPS_{T2} – SAPS_{T1,}$ e $SANS_{T2} – SANS_{T1,}$ respectivamente). Para o conjunto dos pacientes reavaliados (n=48), a variação média na SAPS foi 0,96 (desvio padrão = 4,91, mediana = 1,0), e a variação média na SANS foi 4,27 (desvio padrão = 5,56, mediana = 4,5). As medianas positivas indicam que, considerados em conjunto, os pacientes apresentaram sintomas positivos e sintomas negativos mais severos na avaliação de seguimento. Comparados ao grupo “Melhora”, os pacientes do grupo “Piora” apresentaram maior aumento na severidade de sintomas positivos e negativos, embora essa diferença não tenha alcançado significância estatística. Os dados comparativos de mudança em severidade de sintomas estão também apresentados na Tabela 30.

Tabela 30 – Comparação entre os grupos "Piora" e "Melhora" no desempenho em tarefas de FV quanto a variáveis sociodemográficas e clínicas contínuas e quanto a mudanças na severidade de sintomas positivos e negativos.

Variáveis	**Piora** (n=5)		**Melhora** (n=7)		p[a]
	Média (DP)	Mediana	Média (DP)	Mediana	
Idade	37,2 (6,6)	35,00	44,9 (7,8)	45,00	0,15
Anos de escolaridade	9,8 (2,7)	11,00	11,4 (2,1)	11,00	0,64
Tempo de doença mental	19,8 (6,9)	19,00	22,7 (8,2)	23,00	0,64
Número de internações psiquiátricas desde T1	1,2 (1,6)	0,00	0,4 (0,5)	0,00	0,76
Número de internações psiquiátricas[b]	3,2 (1,9)	3,00	8,0 (10,5)	2,00	0,88
Mudança na severidade de sintomas					
Variação na SAPS	4,4 (4,4)	6,00	1,4 (5,1)	2,00	0,27
Variação na SANS	7,4 (5,9)	6,00	4,7 (5,5)	5,00	0,64

DP - Desvio padrão; T1 - Avaliação inicial; SAPS - Escala para Avaliação dos Sintomas Positivos; SANS - Escala para Avaliação dos Sintomas Negativos

[a]Teste U de Mann-Whitney; [b]Número total até a avaliação de seguimento

5. DISCUSSÃO

A partir da proposta central desse estudo: investigar como evoluem as FE na esquizofrenia e quais fatores estão associados a essa evolução, os principais achados são: (I) As FE não têm mudança uniforme, evoluem em trajetórias heterogêneas; (II) Os fatores que mais predizem FE, tanto transversal, quanto longitudinalmente são anos de escolaridade e severidade de sintomas negativos; (III) FV Fonológica é preditor de qualidade de vida e funcionalidade longitudinalmente.

Em relação aos estudos longitudinais, sabemos que necessitam do seguimento dos pacientes ao longo do tempo e por isso podem ser afetados pela desistência, morte ou exclusão do participante no estudo (115). Os motivos que levaram à não reavaliação dos pacientes no presente trabalho são compatíveis com o que é esperado em estudos longitudinais. Em nossa pesquisa, tivemos a taxa de perda de 44%, o que, tratando-se de um estudo longitudinal, mas retrospectivo, envolvendo a reavaliação de um grupo de pacientes participantes de uma pesquisa anterior, podemos considerar aceitável.

Torna-se importante contextualizar que a amostra que compõe essa pesquisa não é representativa do universo de pacientes com esquizofrenia, caracterizados pela heterogeneidade e amplo espectro de sintomas. Trata-se de uma amostra com especificidades, como: diagnóstico bem definido de sintomas negativos; são pacientes graves em termos dessa sintomatologia e refratários (resistentes ao tratamento). Um marcador da característica refratária é a alta taxa do uso de clozapina, 66,7% dos pacientes reavaliados fazem uso da clozapina em monoterapia ou em associação com outros antipsicóticos, indicando que os pacientes não responderam ao tratamento com outros antipsicóticos. Destaca-se que o domínio dos sintomas negativos é associado a pior prognóstico, devido ao impacto clínico, cognitivo e funcional, afetando a qualidade de vida a longo prazo (11, 14, 116).

Essa alta taxa para o uso de clozapina na amostra pode ser um fator relevante para a proporção maior de pacientes oriundos do HC Unicamp entre aqueles que foram reavaliados do que entre os que não foram reavaliados. Visto que praticamente todos que faziam uso desse antipsicótico, no estudo inicial, faziam acompanhamento no HC Unicamp. Além disso, a comparação entre pacientes reavaliados e não-reavaliados mostrou que há diferença significativa, com proporção

maior de pacientes que usavam clozapina na avaliação inicial entre os que foram reavaliados do que entre os que não foram. Como a clozapina é fornecida em programa específico de alto custo e requer a realização mensal de hemograma para controle clínico, os pacientes tendem a permanecerem mais vinculados ao local de tratamento.

Nosso estudo não tem um grupo controle para efetuar comparações diretas entre o desempenho de pessoas com e sem esquizofrenia, contudo, ao realizarmos a comparação do desempenho das FE dos pacientes reavaliados com os valores médios normativos de amostras da população, foi possível observar pior desempenho dos pacientes em praticamente todos os testes. Tal aspecto é condizente com os resultados de diversos estudos que apontam pior desempenho em termos de FE entre os pacientes com esquizofrenia em relação a sujeitos saudáveis (117, 118, 119).

Ao compararmos o desempenho atual dos pacientes em testes que avaliam FE ao desempenho apresentado pelos mesmos pacientes entre 8 e 9 anos antes, os resultados indicaram que não houve diferença significativa nesse período. No entanto, ao analisarmos esses resultados, constatamos que, ainda que não tenha sido estatisticamente significativo, houve mudanças que não se apresentaram de maneira uniforme, ocorreram em trajetórias heterogêneas. Dentro dos testes de FE, por exemplo, a variação no DOI foi para pior, mas em outros, foi melhor. A evolução também não teve direção única entre os próprios pacientes (conforme apresentado no Gráfico 5), teve paciente que piorou em todos os testes de FE e outro que melhorou em alguns testes e piorou somente em FV Fonológica, por exemplo.

Raffard e Bayard (120) pesquisaram componentes das FE em 52 pacientes com esquizofrenia e 49 controles saudáveis. Identificaram pior desempenho entre os pacientes com esquizofrenia e constataram que tiveram resultados mais heterogêneos em comparação ao grupo controle. Alguns pacientes tinham funcionamento executivo considerado normal, ao passo que outros apresentaram déficits em quase todas tarefas e 40% obtiveram desempenho prejudicado em uma tarefa apenas.

Embora não tenha sido um estudo longitudinal como o nosso, tal constatação pode evidenciar que a complexidade das FE, bem como da própria esquizofrenia podem contribuir para esse curso desuniforme.

Ainda abordando a comparação longitudinal do desempenho dos pacientes, outro aspecto que pode ser sugestivo de piora no desempenho das FE na reavaliação, está relacionado ao teste de Trilhas B que, apesar de não haver piora significativa, esse foi o que mais pacientes não conseguiram realizar (10 pacientes), seguido de TL (5 pacientes). Na avaliação inicial (Trilhas B), 4 pacientes não conseguiram tentar o teste e na reavaliação os mesmos 4 não conseguiram, porém, outros 6 que haviam realizado no estudo de base, não conseguiram tentar. O que pode ser sugestivo de declínio comparado ao nível prévio. Embora seja importante considerar, também, a possibilidade de que o teste de Trilhas B apresenta-se menos lúdico para os pacientes, comparado a outros instrumentos da bateria. A presença de letras e números pode ser um estímulo mais preocupante para alguns pacientes.

Considerando esse número de pacientes que não conseguiram realizar o teste de Trilhas B, torna-se importante verificar quais aspectos das FE são avaliados pelo instrumento: rastreamento visual, a capacidade de alternar a atenção, inibição, flexibilidade mental, destreza motora e a memória operacional (96). Destaca-se que as habilidades de flexibilidade mental, inibição e memória operacional são amplamente apontados como comprometidos em pacientes com esquizofrenia (75, 77, 83, 121).

Há evidências de que os pacientes com predominância de sintomas negativos (caso dessa amostra) apresentam falha no processo da atenção seletiva e não conseguem formar uma representação adequada dos estímulos atencionais da tarefa (falha executiva) e assim, fracassam para estabelecer a resposta apropriada para aquele estímulo (85). Tal falha pode correlacionar-se com déficits na inibição de distratores, necessários para melhor processamento e manipulação das informações na memória de trabalho.

A flexibilidade mental, também avaliada no teste de Trilhas B, tem destaque entre os estudos de FE na esquizofrenia, que apontam déficits na capacidade desses pacientes de passar de um estímulo para outro durante uma tarefa e ajustar-se à mudança para a resolução de um problema (58, 80, 91). Em nosso estudo, outro instrumento que avalia esse aspecto é o WCST (frequentemente usado para avaliação de FE mediadas por áreas pré-frontais), cujo desempenho dos pacientes, com média de 1,1 categoria formada, pode ser considerado deficitário, evidenciando o déficit nesse subdomínio cognitivo na amostra. Ressalta-se que o WCST não

estava presente no estudo inicial, portanto, não temos a comparação de desempenho dos pacientes nesse teste a longo prazo.

Destaca-se que exames de imagem tem evidenciado a hipofrontalidade (diminuição da atividade metabólica no córtex pré-frontal) em pacientes com sintomas negativos intensos, enquanto realizam tarefas que exigem flexibilidade mental (88, 89).

A investigação transversal e longitudinal (por meio de correlações e regressões lineares) das associações entre aspectos sociodemográficos, clínicos e psicopatológicos com desempenho em FE mostrou que anos de escolaridade e severidade de sintomas negativos correlacionaram-se positivamente com praticamente todos os testes de FE, podendo ser vistos como preditores das FE.

Nesse sentido, sabemos que a escolaridade exerce papel fundamental no desempenho neurocognitivo, sendo apontada como elemento determinante na performance das tarefas que avaliam as mais variadas funções, incluindo as FE. Inclusive, nos estudos de normatização de testes ou na análise comparativa de grupos, a escolaridade é considerada a variável mais relevante, na maioria das vezes (122).

Ressalta-se que os efeitos na cognição não envolvem apenas a alfabetização, mas também, a continuidade da educação, em conjunto com variáveis sociais e culturais (122). Esse constructo, conhecido como Reserva Cognitiva, é definido como “a capacidade de ativação progressiva das redes neuronais em resposta das necessidades crescentes e que permitem que algumas pessoas lidem melhor do que outras com os efeitos dos danos cerebrais” (123). Isso quer dizer que pessoas com maior reserva cognitiva usam a rede cerebral de forma mais eficiente, sendo capazes de procurar estratégias cognitivas (rede alternativa) em resposta a demandas mais complexas, o que atenuaria os sintomas de uma patologia cerebral (124).

De acordo com Barnett et al. (125), na esquizofrenia, o nível de escolaridade, como mediador de reserva cognitiva seria um fator protetor no desenvolvimento da doença, bem como em relação a piora do desempenho cognitvo com a progressão da esquizofrenia, permitindo que o paciente tenha maior controle sobre a sintomatologia.

Herrero et al. (126) ao abordarem a reserva cognitiva na esquizofrenia, afirmam que esse pode ser um importante fator, entre vários, que explica o curso

heterogêneo da doença, por se tratar de um elemento que tende a amortecer o efeito da neuropatologia. Destacam ainda, que o aumento da escolaridade pode estar associado ao aumento no número de sinapses ou na vascularização cerebral.

Ao pensarmos em níveis de escolaridade mais altos para pacientes com esquizofrenia, acrescentando outras variáveis sociais e ocupacionais, visando o aumento da reserva cognitiva, torna-se imprescindível considerar a barreira de que o início da doença se dá, geralmente, em fase crucial da vida acadêmica (adolescência), muitas vezes, inviabilizando a progressão dos estudos. Além do fato de que as dificuldades cognitivas podem estar presentes no período pré mórbido da doença (45, 47, 124).

Em relação a severidade de sintomas negativos como preditor do desempenho em FE, conforme encontramos nessa pesquisa, trata-se de um achado condizente com o que observamos na literatura (9, 11, 14), que destaca o funcionamento neurocognitivo mais comprometido em pacientes com predominância de sintomas negativos e a tendência em cronicidade (persistência) dos sintomas ao longo do tempo.

Os sintomas negativos e cognitivos na esquizofrenia apresentam-se com características semelhantes em relação ao início, curso e prognóstico: ambos podem ser identificados ainda nas fases pré mórbidas e prodrômicas da doença. São considerados de maior estabilidade longitudinal (mesmo em casos com remissão de sintomas psicóticos, os sintomas negativos e cognitivos são persistentes). São considerados de pior prognóstico, a exemplo, os sintomas negativos tendem a pior resposta ao tratamento psicofarmacológico e a presença de déficits cognitivos precocemente preveem um curso mais comprometido ao longo da vida, com maior prejuízos funcionais (118, 127, 128).

Ao refletirmos especificamente sobre as associações entre componentes de FE e os sintomas negativos da esquizofrenia, podemos identificar similaridades que, supostamente, contribuem para essa correlação entre eles, mas que também dificultam de dissociá-los. Entre os subdomínios das FE temos, por exemplo, aspectos como volição, iniciativa e engajamento, que podem estar comprometidos em pessoas com déficits em FE. No entanto, essas mesmas caracteríricas são partes da sintomatologia negativa na esquizofrenia (avolição, apatia, empobrecimento das expressões). Tornando-se, assim, mais dificil separar a relação de influência entre eles.

No que diz respeito à investigação das FE como preditores de qualidade de vida e funcionalidade na esquizofrenia, nossos resultados apontaram correlações significativas das FV (semântica e fonológica) na transversal, e, FV Fonológica longitudinalmente (correlacionando FE na avaliação inicial com qualidade de vida e funcionalidade no seguimento).

Em relação as tarefas de FV, assim como a maioria dos instrumentos de avaliação cognitiva, são atividades que não captam apenas um domínio específico, sendo comum vermos que, além das FE, as fluências estão relacionadas a aspectos de linguagem e memória (armazenamento léxico e semântico) (129). De acordo com Spreen e Strauss (130), a FV Fonológica depende mais das FE do que a FV Semântica, o que inclui a criação de estratégias assertivas para a evocação das palavras, agrupamentos de palavras (criação de subcategorias) e trocas para uma nova subcategoria quando a primeira esgotar. Essas trocas exigem flexibilidade mental (131).

Diversos estudos (131, 132, 133) apontam que os preditores de melhor FV são multifatoriais, envolvendo idade, correlação entre sintomas positivos e negativos, tempo de doença mental e curso da doença. Entretanto, um aspecto que aparece com destaque, são os anos de escolaridade; em que um nível de educação mais alto é associado a melhores resultados em tarefas de FV, sugerindo que o nível educacional tem uma influência benéfica nas habilidades verbais de geração de palavras (130, 134).

A relação entre o desempenho em FV Fonológica com funcionamento social e ocupacional também foi identificada no estudo de Palsetia (75), em que 60 pacientes ambulatoriais com diagnóstico de esquizofrenia foram divididos em 2 grupos: pacientes com e sem comprometimento sócio ocupacional. Todos foram avaliados em diversos testes de FE (a maioria similar ao do presente estudo) e os resultados indicaram que o grupo com maior comprometimento sócio ocupacional teve pior desempenho nos testes de FE. Sendo que FV foi um no qual a melhor performance foi observada no grupo de melhor desempenho sócio ocupacional, sugerindo que a FV prediz maior funcionalidade em pacientes com esquizofrenia.

Podemos considerar que a perda da iniciativa, a quebra de regras e o prejuízo na flexibilidade mental comprometem a performance nas tarefas de FV. Da mesma forma, se estendermos esses prejuízos para os âmbitos social e ocupacional, fica evidente o impacto de desempenho desses pacientes para as atividades laborais ou

cotidianas e, por consequência, na qualidade de vida. Por outro lado, pacientes que conseguem criar melhores estratégias para acessarem seu léxico mental na evocação de palavras, tem maior produção verbal, o que poderia levar a melhor relação com o meio e ampliar nível educacional e até ocupacional.

Ressalta-se que novamente nos deparamos com a possibilidade de que maior nível educacional, somado a outros fatores que permitam o aumento da reserva cognitiva, podem ser importantes para melhor desempenho cognitivo, que por sua vez podem levar ao desenvolvimento de habilidades sócio ocupacionais. Nesse sentido, há a possibilidade de que a duração da vida acadêmica formal reflete um bom funcionamento pré morbido, nível intelectual mais alto e mais habilidade de processamento de informações no passado, funcionando como fator protetor do funcionamento cognitivo e da funcionalidade no curso da esquizofrenia (128, 135).

Cabe destacar que esse pode ser apenas um fator, entre vários, relacionados aos aspectos sociais, ocupacionais e qualidade de vida no curso da esquizofrenia. Há evidências de que a persistência de sintomas positivos e negativos são um preditor mais forte de funcionalidade do que os déficits cognitivos em pacientes crônicos (136, 137).

Em nossa pesquisa, constatamos que os pacientes apresentaram, em conjunto, sintomas positivos e negativos mais severos na reavaliação. Quando comparamos a severidade de sintomas positivos e negativos com os grupos que tiveram melhora e piora nas tarefas de FV, ainda que a diferença não tenha alcançado significância estatística, observamos que o grupo que teve piora em FV apresentou maior aumento na severidade de sintomas. Novamente a cognição e sintomatologia aparecem interligadas.

Por fim, os resultados dessa pesquisa de seguimento a longo prazo são sugestivos de que as FE apresentam declínio ao longo do tempo, com uma curva mais suave de déficits, compatíveis com o que observamos no próprio curso da esquizofrenia, principalmente entre os pacientes com predominância de sintomas negativos, que tendem a apresentar-se mais instáveis durante o período inicial da doença e estabilizar-se entre cinco anos depois (138). Sugerem, também, que aspectos das FE, tais como: capacidade de processamento e manipulação de informações específicas; capacidade de fazer busca sistemática e estratégica no estoque léxico-semântico a fim de recuperar informações guardadas e habilidade de avaliar a eficiência das estratégias escolhidas e modificá-las quando necessário,

podem influenciar nas habilidades ocupacionais, pessoais, sociais e qualidade de vida dos pacientes.

Os pontos fortes desse trabalho envolvem sua característica longitudinal, que permite verificar a evolução dos pacientes ao longo de oito anos. O fato desses pacientes já serem considerados crônicos na primeira avaliação, diferenciando do que comumente vemos, com avaliações no início da doença, após primeiro episódio psicótico. O fato de serem oriundos de dois locais diferentes (HC e CAPS), com modelos distintos de tratamentos. Além da interface entre as áreas da Psiquiatria e da Psicologia que permitiram amplo uso de instrumentos e possibilidades de análises.

Entre as limitações, conforme mencionado inicialmente nessa discussão, trata-se de uma amostra com características bem específicas e que não representa o universo heterogêneo de pacientes com esquizofrenia. Os testes acrescentados na reavaliação (TL e WCST) foram analisados a partir de uma forma de pontuação para cada (quantidade de movimentos e tempo de execução e categorias formadas, respectivamente), sabemos que existem outras formas de averiguar o desempenho dos pacientes para esses instrumentos e que podem oferecer diferentes perspectivas de funcionamento executivo. O protocolo de avaliação cognitiva envolve uma ordem de aplicação que pode interferir no desempenho dos pacientes devido ao efeito de fadiga.

6. CONCLUSÕES

Comparar o desempenho atual dos pacientes em testes que avaliam FE ao desempenho apresentado pelos mesmos pacientes entre 8 e 9 anos antes, evidenciou justamente a multiplicidade nessa relação esquizofrenia-cognição. Vimos que as FE apresentaram déficits ao longo do tempo, porém, não de forma acentuada, com uma curva suave de declínio. Vale destacar que essa amostra tem, em média, 22 anos de doença mental e já eram considerados crônicos quando foram avaliados pela primeira vez. Portanto, são dados relativos à evolução tardia das FE na esquizofrenia.

A comparação também evidenciou que a mudança das FE, ao longo do tempo, ocorre em trajetórias heterogêneas. Essa evolução desuniforme se deu dentro da amostra (houve pacientes que melhoraram desempenho e outros que pioraram); verificou-se entre os testes de FE (houve teste que a variação foi para pior e em outro, foi melhor) e ainda, entre os próprios pacientes (houve paciente que piorou em todos os testes, outro que melhorou em alguns testes e piorou somente em FV Fonológica, outro que melhorou somente no DOI).

Ao investigarmos as associações entre aspectos clínicos (tempo de doença mental, número de internações, entre outros), aspectos psicopatológicos (gravidade geral da sintomatologia, sintomas positivos, negativos, depressivos e *insight*) e desempenho em FE atuais, identificamos que anos de escolaridade e severidade de sintomas negativos podem ser considerados preditores do desempenho em FE. Da mesma forma, verificamos essas duas variáveis (escolaridade e gravidade de sintomas negativos) como preditores de FE longitudinalmente, ou seja, a partir da avaliação inicial, entre 8 e 9 anos antes, e o desempenho em FE atuais.

Por sua vez, tendo as FE como preditores de qualidade de vida e funcionalidade atuais, detectamos que a habilidade de fluência verbal prediz tais aspectos.

De modo geral, quando estudamos a esquizofrenia, ainda que nas mais variadas vertentes, encontramos o impasse decorrente da heterogeneidade que marca a doença, seja para o início, sintomatologia, evolução ou desfecho. Somado a isso, temos a diversidade no que conhecemos de cognição e a complexidade dos processos envolvidos nas FE, seja em pessoas com esquizofrenia ou não.

Trata-se de uma jornada desafiadora e que nos mostra como, cada vez mais, devemos ter linhas de pesquisas que apontem causas e consequências dessa heterogeneidade; fatores que predizem melhor funcionamento cognitivo nesses pacientes e assim, ampliar as possibilidades de intervenções a fim de promover melhor qualidade de vida aos mesmos.

7. REFERÊNCIAS

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

2. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. Schizophrenia Research [Internet]. 2013 [cited 2020 Jan 15]; 03150:3-10. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23800613

3. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. Schizophrenia Research [Internet]. 2009 [cited 2020 Jan 15]; 110:1-23. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19328655

4. Bleuler E. Dementia Praecox, or the group of Schizophrenias. New York: International University Press; 1911.

5. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. Dialogues Clin Neurosci [Internet]. 2010 Sep [cited 2020 Jan 15]; 12(3):271-87. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20954425

6. Schneider K. Primary and secondary symptoms of schizophrenia. In: Shepperd SHM. Themes and variations on European psychiatry. Bristol: John Wright & Sons; 1974. p. 40-4.

7. Peralta V, Cuesta MJ. Clinical models of schizophrenia: a critical approach to competing conceptions. Psichopatology [Internet]. 2000 [cited 2020 Jan 15]; 33:252-8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10965282

8. Andreasen NC. DSM and the death of phenomenology in America: an example of unintended consequences. Schizophr Bull [Internet]. 2007 [cited 2020 Jan 15]; 33:108-12. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2632284/

9. Cheniaux E. Psicopatologia e diagnóstico da esquizofrenia. In: Nardi AE, Quevedo J, Silva AG, organizadores. Esquizofrenia teoria e clínica. Porto Alegre: Artmed; 2015. p. 37-45.

10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. (DSM-5). Washington DC: American Psychiatric Publishing, Incorporated; 2013.

11. Lang FU, Walther S, Stegmayer K, Anderson-Schmidt H, Schulze TG, Becker T, et al. Subtyping schizophrenia: a comparison of positive/negative and system-specific approaches. Compr Psychiatry [Internet]. 2015 Aug [cited 2019 Jul 20]; 61:115-21. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26104431

12. Andreasen NC, Olsen SO. Negative vs. positive schizophrenia. Definition and validation. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1982 Jul [cited 2019 Jul 20]; 39:789-94. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165478

13. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? Br Med J [Internet]. 1980 [cited 2020 Jan 15]; 280:66-8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1600263/

14. Lindenmayer JP. Evaluation of negative symptoms in short-term pharmacological trials. In: Keefe RSE, McEvoy JP. Negative symptom and cognitive deficit treatment response in schizophrenia. Washington: American Psychiatric Press; 2008. p. 69-85.

15. Kirkpatrick BR, Ross E, Carpenter WT. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. Archives of Gen Psychiatry [Internet]. 2001 Feb [cited 2019 Jul 20]; 58:165-77. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/481720

16. Stilo SA, Murray RM. Non-genetic factors in schizophrenia. Curr. Psychiatry Rep [Internet]. 2019 Sep 14 [cited 2019 Sep 27]; 21(10):100. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31522306

17. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. Journal of Psychopharmacology [Internet]. 2015 [cited 2020 Jan 15]; 29(2):97-115. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25586400

18. Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. Nat Ver Neurosci [Internet]. 2016 Aug [cited 2019 Jul 20]; 17(8):524-32. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256556

19. Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia – a synthesis and selective review. J Psychopharmacol [Internet]. 2007 [cited 2020 Jan 15]; 21:440-52. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17259207

20. Schmael C, Georgi A, Krumm B, Buerger C, Deschner M, Nothen MM, et al. Premorbid adjustment in schizophrenia - an important aspect of phenotype definition. Schizophr Res [Internet]. 2007 May [cited 2019 Jul 20]; 92:50-62. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17369026

21. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2015 Nov 12 [cited 2019 Jul 20]; 1:1-23. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189524

22. Mcgrath J, Saha S, Chant D, Welham, J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiologic Reviews [Internet]. 2008 [cited 2019 Jul 20]; 30:67-76. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18480098

23. Daltio CS, Mari JJ, Ferraz MB. Overview about pharmacoeconomics analysis and burden-of-illness in schizophrenia. Rev psiquiatr clín [Internet]. 2007 [cited 2020 Jan 15]; 34:208-12. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S01016083200700080001 2&lng=en&nrm=iso

24. Cloutier M, Aigbogun MS, Guerin A, Nitulescu R, Ramanakumar AV, Kamat SA et al. The Economic Burden of schizophrenia in the United States in 2013. J Clin Psychiatry [Internet]. 2016 [cited 2020 Jan 15]; 77(6):764-71. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27135986

25. Kovács G, Almási T, Millier A, Toumi M, Horváth M, Kóczián K et al. Direct healthcare cost of schizophrenia – European overview. European Psychiatry [Internet]. 2018 [cited 2020 Jan 17]; 48:79-92. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29428166

26. Jin H, Mosweu I. The societal cost of schizophrenia: a systematic review. Pharmacoeconomics [Internet]. 2017 Jan [cited 2020 Jan 17]; 35(1):25-42. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557994

27. Pennington M, McCrone P. Does non-adherence increase treatment costs in schizophrenia? Pharmacoeconomics [Internet]. 2018 [cited 2020 Jan 17]; 36(8):941-55. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29700755

28. Evensen S, Wisløff T, Lystad JU, Bull H, Ueland T, Falkum E. Prevalence, employment rate, and cost of schizophrenia in a high-income welfare society: a population-based study using comprehensive health and welfare registers. Schizophrenia Bulletin [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 Jul 21]; 42(2):476-83. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26433216

29. Carmona VR, Gómez-Benito J, Huedo-Medina TB, Rojo JE. Employment outcomes for people with schizophrenia spectrum disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Occup Med Environ Health [Internet]. 2017 May 8 [cited 2019 Jul 21]; 30(3):345-66. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28481370

30. Hastrup L H, Simonsen E, Ibsen R, Kjellberg J, Jennum P. Societal costs of schizophrenia in Denmark: a nationwide matched controlled study of patients and spouses before and after initial diagnosis. Schizophrenia Bulletin [Internet]. 2020 Jan

[cited 2020 Jan 23]; 46(1):68-77. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31188445

31. Fasseeh A, Németh B, Molnár, A, Fricke FU, Horváth M, Kóczián K et al. A systematic review of the indirect costs of schizophrenia in Europe. European Journal of Public Health [Internet]. 2018 [cited 2020 Jan 23]; 28(6):1043-9. Available from: https://academic.oup.com/eurpub/article/28/6/1043/5161203

32. Mari JJ, Leitão RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. Rev Bras Psiquiatr [Internet]. 2000 [cited 2020 Jan 25]; 22(1):15-7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151644462000000500006&lng=en.http://dx.doi.org/10.1590/S151644462000000500006.

33. Leitão RJ, Ferraz MB, Chaves AC, Mari JJ. Custos da esquizofrenia: custos diretos e utilização de recursos no Estado de São Paulo. Rev Saúde Pública [Internet]. 2006 [cited 2020 Jan 25]; 40(2):304-9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489102006000200017&ng=en. http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102006000200017.

34. Vita A, Barlati S. Recovery from schizophrenia: is it possible? Curr Opin in Psychiatry [Internet]. 2018 [cited 2020 Jan 25]; 31(3):246-55. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29474266

35. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Lehloenya K. The concepts of remission and recovery in schizophrenia. Curr Opin Psychiatry [Internet]. 2011 [cited 2020 Jan 25]; 24:114-21. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29474266

36. Zipursky RB. Why are the outcomes in patients with schizophrenia so poor? J Clin Psychiatry [Internet]. 2014 [cited 2020 Jan 25]; 75(2):20-4. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24919167

37. Marques-Teixeira J, Vaz-Serra A, Palha A, Figueira ML, Peixoto AB, Brissos S, et al. Cognição, cognição social e funcionalidade na esquizofrenia. Acta Médica

Portuguesa [Internet]. 2010 [acesso em 30 Ago 2019]; 23:1043-58. Disponível em: https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/65189/2/88050.pdf

38. Monteiro LC, Louza MR. Alterações cognitivas na esquizofrenia: consequências funcionais e abordagens terapêuticas. Rev Psiquiatr Clín [Internet]. 2007 [acesso em 30 Ago 2019]; 34(2). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832007000800006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

39. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. Neuropsychology [Internet]. 1998 Jul [cited 2019 Sep 19]; 12:426–45. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9673998

40. Rajji TK, Miranda D. Cognition, function, and disability in patients with schizophrenia: a review of longitudinal studies. Can J Psychiatry [Internet]. 2014 Jan [cited 2019 Sep 19]; 59(1):13-7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24444319

41. Sheffield JM, Barch DM. Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. Neurosci Biobehav Ver [Internet]. 2016 Feb [cited 2019 Sep 19]; 61:108-20. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26698018

42. Carruthers SP, Gurvich C, Sumner PJ, Van Rheenen TE, Rossell SL. Characterising the structure of cognitive heterogeneity in schizophrenia spectrum disorders – a systematic review and narrative synthesis. Neurosci Biobehav Ver [Internet]. 2019 Sep 7 [cited 2019 Sep 19]; 107:252-79. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31505202

43. Kurtz MM. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. Schizophr Res [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2019 Sep 19]; 74(1):15-26. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15694750

44. Kahn RS, Keefe RS. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. JAMA Psychiatr [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Sep 19]; 70:1107–12. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23925787

45. Khandaker GM, Barnett JH, White IR, Jones PB. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. Schizophr Res [Internet]. 2011 Nov [cited 2019 Sep 19]; 132(2-3):220-7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21764562

46. Reichenberg A, Caspi A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, Murray RM. Static and dynamic cognitive déficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. Am J Psychiatry [Internet]. 2010 Feb [cited 2019 Sep 21]; 167(2):160-9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20048021

47. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MRC. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. Mol Psychiatry [Internet]. 2005 May [cited 2019 Sep 21]; 10:434–49. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15700048

48. Addington J, Addington D. Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. J Psychiatry Neurosci [Internet]. 2002 May [cited 2019 Sep 21]; 27(3):188–92. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC161648/

49. Albus M, Hubmann W, Ehrenberg C, Forcht U, Mohr F, Sobizack N. Neuropsychological impairment in first-episode and chronic schizophrenic patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci [Internet]. 1996 [cited 2019 Sep 21]; 246(5):249-55. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8863003

50. Chu AOK, Chang WC, Chan SKW, Lee EHM, Hui CLM, Chen EYH. Comparison of cognitive functions between first-episode schizophrenia patients, their unaffected siblings and individuals at clinical high-risk for psychosis. Psychol Med [Internet]. 2019 Aug [cited 2019 Sep 21]; 49(11):1929-36. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30226125

51. Caldiroli A, Buoli M, Serati M, Cahn W, Altamura AC. General and social cognition in remitted first-episode schizophrenia patients: a comparative study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci [Internet]. 2016 Oct [cited 2019 Sep 22]; 266(7):639-47. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30226125

52. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. Am J Psychiatry [Internet]. 2000 Apr [cited 2019 Sep 22]; 157(4):549-59. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10739413

53. Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. Psychol Med [Internet]. 2011 Feb [cited 2019 Sep 21]; 41(2):225-41. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20836900

54. Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. Schizophr Res [Internet]. 2005 Oct [cited 2019 Sep 21]; 78(1):27-34. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15964177

55. Rund BR, Barder HE, Evensen J, Haar U, ten Velden Hegelstad W, Joa I, Johannessen JO, et al. Neurocognition and duration of psychosis: a 10-year follow-up of first-episode patients. Schizophr Bull [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 Sep 21]; 42(1):87-95. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26101305

56. Albus M, Hubmann W, Mohr F, Tiedemann TV, Pechler S, Drießlein D, et al. Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia: results of a prospective 15 year follow-up study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci [Internet]. 2019 Jun 18 [cited 2019 Sep 21]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31214763

57. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. Schizophr Res [Internet]. 2004

[cited 2019 Sep 21]; 72:41–51. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531406

58. Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. A meta-analysis of cognitive déficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. Neuropsychol Ver [Internet]. 2005 Jun [cited 2019 Sep 21]; 15(2):73-95. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16211467

59. Bowie CR, Serper MR, Riggio S, Harvey PD. Neurocognition, symptomatology, and functional skills in older alcohol-abusing schizophrenia patients. Schizophr Bull [Internet]. 2005 Jan [cited 2019 Sep 21]; 31(1):175-82. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888435

60. Friedman NP, Miyake A. Unity and diversity of executive functions: individual diferences as a window on cognitive structure. Cortex [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 Aug 30]; 86:186-204. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27251123

61. Nejati V, Salehinejad MA, Nitsche MA. Interaction of the left dorsolateral pré-frontal córtex (I-DLPFC) and right orbitofrontal córtex (OFC) in hot and cold executive functions: evidence from transcranial direct current stimulation (tDCS). Neuroscience [Internet]. 2018 Jan 15 [cited 2019 Aug 30]; 369:109-23. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29113929

62. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. Neuropsychol Rev [Internet]. 2006 Mar [cited 2019 Aug 30]; 16(1):17-42. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16794878

63. Malloy-Diniz LF, Sallum I, Fuentes D, Baroni LB, Costa DS, De Paula JJ. O exame das funções executivas. In: Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P, Abreu N. Avaliação Neuropsicológica. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2018. p. 94-114.

64. Nitschke K, Köstering L, Finkel L, Weiller C, Kaller CP. A meta-analysis on the neural basis of planning: Activation likelihood estimation of functional brain imaging

results in the tower of London task. Hum Brain Mapp [Internet]. 2017 [cited 2019 Sep 26]; 38:396-413. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27627877

65. Diamond A. Executive functions. [Internet]. 2013 [2017 [cited 2019 Sep 26]; 2013; 64:135-68. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020641

66. Mata FG, Neves FS, Lage GM, Moraes PHP, Mattos P, Fuentes D. Avaliação neuropsicológica do processo de tomada de decisões em crianças e adolescentes: uma revisão integrativa da literatura. Rev psiquiatr [Internet]. 2001 [cited 2019 Sep 26]; 38(3):106-15. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832011000300005

67. Baddeley AD. Working memory: an overview. In: Pickering SJ editor. Working memory and education. Amsterdam: Elsevier Press; 2006. p. 3-26.

68. Costa A, Bagoj E, Monaco M, Zabberoni S, De Rosa S, Papantonio AM, et al. Standardization and normative data obtained in the Italian population for a new verbal fluency instrument, the phonemic/semantic alternate fluency test. Neurol Sci [Internet]. 2014 [cited 2019 Sep 26]; 35(3):365-72. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23963806

69. Stuss DT. Functions of the frontal lobes: relation to executive functions. J Int Neuropsychol Soc [Internet]. 2011 Sep [cited 2019 Aug 30]; 17(5):759-65. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729406

70. Miller EK, Wallis JD. The prefrontal cortex and executive brain functions. In: Squire LR, Bloom FE, McConnel SK, Roberts JL, Spitzer NC, Zigmond MJ. Fundamental neuroscience. 4th.ed. San Diego: Academic Press; 2013.

71. Fuster JM. The prefrontal córtex – an update: time is of the essence. Neuron [Internet]. 2001 May [cited 2019 Aug 30]; 30(2):319-33. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11394996

72. Burruss JM, Hurley RA, Taber KH, Rauch RA, Norton RE, Hayman LA. Functional neuroanatomy of the frontal lobe circuits. Radiology [Internet]. 2000 Jan [cited 2019 Aug 30]; 214(1):227-30. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10644129

73. Fuster JM. The prefrontal córtex. 4th ed. London: Academic Press; 2008. Chapter 6, Neurophysiology; p.221-70.

74. Jódar-Vicente M. Funciones cognitivas del lóbulo frontal. Revista de Neurologia [Internet]. 2004 [cited 2019 Aug 30]; 39(2),178-82. Available from: https://neurologia.com/articulo/2004254

75. Palsetia D, Chandrasekhar K, Reddy MS, De Sousa A, Karia S. Executive function in patients with schizophrenia based on socio-occupational impairment: a cross-sectional study. Ind Psychiatry J. [Internet]. 2018 Jul-Dec [cited 2019 Sep 26]; 27(2):181-9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31359969

76. Freedman DMS, Brown AS. The developmental course of executive functioning in schizophrenia. Int J Dev Neurosci [Internet]. 2011 May [cited 2019 Sep 26]; 29(3): 237-43. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3074028/

77. Gavilán JM, García-Albea JE. Executive dysfunction in schizophrenia and its association with mentalizing abilities. Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition) [Internet]. 2015 [cited 2019 Sep 26]; 8(3), 119–29. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25033733

78. Bell M, Tsang HW, Greig TC, Bryson GJ. Neurocognition, social cognition, perceived social discomfort, and vocational outcomes in schizophrenia. Schizophr Bull [Internet]. 2008 [cited 2019 Sep 26]; 35,738–47. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2696363

79. Fett AK, Viechtbauer W, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in

schizophrenia: a meta-analysis. Neurosci Biobehav [Internet]. 2011 [cited 2019 Sep 26]; 35,573–88. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620163

80. Greenwood KE, Morris R, Sigmundsson T, Landau S, Wykes T. Executive functioning in schizophrenia and the relationship with symptom profile and chronicity. Journal of the International Neuropsychological Society [Internet]. 2008 [cited 2019 Sep 26]; 14(05). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18764973

81. Chan RCK, Chen EYH, Law CW. Specific executive dysfunction in patients with first-episode medication-naïve schizophrenia. Schizophrenia Research [Internet]. 2006 [cited 2019 Sep 26]; 82(1),51–64. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16326075

82. Malta SMTC. Avaliação das funções executivas no primeiro episódio psicótico: um estudo caso-controle [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina; 2003. [acesso em 26 Set 2019]. Disponível em: http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/19879

83. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 2009 Aug [cited 2019 Sep 29]; 66(8):811-22. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652121

84. Bulzacka E, Delourme G, Hutin V, Burban N, Méary A, Lajnef M, et al. Clinical utility of the Multiple Errands Test in schizophrenia: a preliminar assessment. Psychiatry Res [Internet]. 2016 Jun 30 [cited 2019 Sep 29]; 240:390-7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27138836

85. Donohoe G, Corvin A, Robertson IH. Evidence that specific executive functions predict symptom variance among schizophrenia patients with a predominantly negative symptom profile. Cogn Neuropsychiatry [Internet]. 2006 Jan [cited 2019 Sep 29]; 11(1):13-32. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16537231

86. Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD. Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. Science [Internet]. 1999 [cited 2019 Sep 29]; 280,747-49. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9563953

87. Awh E, Gehring WJ. The anterior cingulate cortex lends a hand in response selection. Nature. Neuroscience [Internet]. 1999 [cited 2019 Sep 29]; 2,853-4. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10491598

88. Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P, et al. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. Arch Gen Psychiatry [Internet].1992 [cited 2019 Sep 29]; 49:943-58. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1360199

89. Busatto Filho G. A anatomia estrutural e funcional da esquizofrenia: achados de neuropatologia e neuroimagem. Rev Bras Psiquiatr [Internet]. 2000 Mai [acesso em 29 Set 2019]; 22:9-11. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151644462000000500004&lng=en.http://dx.doi.org/10.1590/S151644462000000500004

90. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. Br J Psychiatry [Internet]. 2009 Dec [cited 2019 Sep 29]; 195(6):475-82. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949193

91. Clark LK, Warman D, Lysaker PH. The relationships between schizophrenia symptom dimensions and executive functioning components. Schizophr Res [Internet]. 2010 Dec [cited 2019 Sep 30]; 124(1-3):169-75. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800998

92. Sharma T, Antonova L. Cognitive function in schizophrenia deficits: functional consequences and future treatment. Psychiatric Clinics of North America [Internet].

2003 [cited 2019 Sep 30]; 26: 25-40. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12683258

93. Dantas CR. Psicopatologia dos sintomas negativos da esquizofrenia: síndromes deficitária e não-deficitária [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2011.

94. Nascimento E. Adaptação da terceira edição da Escala Wechsler de Inteligência para adultos (WAIS-III) para uso no contexto brasileiro. Temas em Psicol. [Internet]. 1998 [acesso em 05 Ago 2018]; 6(3):263-70. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413389X1998000300009

95. Wagner F, Trentini CM. Estratégias de avaliação rápida da inteligência através das Escalas Wechsler. Neuropsicol Latinoamericana [Internet]. 2010 [acesso em 05 Ago 2018]; 2(1):47-54. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413389X1998000300009

96. Mota MMPE, Banhato EFC, Silva KCA, Cupertino APFB. Triagem cognitiva: comparações entre o mini-mental e o teste de trilhas. Estudos de Psicol [Internet]. 2008 [acesso em 05 Ago 2018]; 25(3):353-9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103166X2008000300004&script=sci_abstract&tlng=pt

97. Moura O, Simões MR, Pereira M. Fluência verbal semântica e fonêmica em crianças: funções cognitivas e análise temporal. Aval psicol [Internet]. 2013 [acesso em 05 Ago 2018]; 12(2):167-77. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712013000200008

98. Cunha JA, Trentini CM, Argimon IL, Oliveira MS, Werlang BG, Prieb RG. Adaptação e padronização brasileira do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2005.

99. Avila KN. Modified Wisconsin Card Sorting Test (MCST): desempenho de idosos com diferentes níveis de escolaridade. Psicol Hosp [Internet]. 2007 [acesso em 05 Ago 2018]; 5(2):21-35. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-74092007000200003

100. Schlottfeldt CG, Levy A, Nassif E, Neves F, Fuentes D, Malloy-Diniz LF. Teste da Torre de Londres (TOL). In: Malloy-Diniz L, Fuentes D, Mattos P, Abreu N. Avaliação Neuropsicológica. Porto Alegre: Artmed; 2010. p. 345-50.

101. Dantas CR, Banzato CEM. Inter-rater reliability and factor analysis of the Brazilian version of the Schedule for the Assessment of Insight - Expanded Version". Rev Bras de Psiquiatria [Internet]. 2007 [cited 2018 Aug 05]; 29(4):359-62. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462006005000041&script=sci_abstract

102. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Positive Symptoms. Iowa City: University of Iowa Press: 1984.

103. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. Br J Psychiatry [Internet] 1989 [cited 2018 Aug 05]; 155:53-8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2695141

104. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: The Calgary Depression Rating Scale. Br J Psychiatry [Internet] 1993 [cited 2018 Aug 05]; 163(22):39-44. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8110442

105. Bressan RA, Chaves AC, Shirarawa I, Mari JJ. Validity study of the Brazilian version of the Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia. Schizophr Res [Internet] 1998 [cited 2018 Aug 05]; 32:41-50. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9690333

106. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. Acta Psychiatr Scand [Internet] 2000 [cited 2018 Aug 05]; 101(4):323-9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10782554

107. Kemp R, David A. Insight and compliance. In: Blackwell editor. Compliance and the treatment alliance in serious mental illness. Amsterdam: Hardwood Academic Publishers, 1997, p. 61-86.

108. Heinrichs DW, Hanton TE, Carpenter WJ. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. Schizophrenia Bull [Internet] 1984 [cited 2018 Aug 05]; 19:388-98. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6474101

109. Avrichir BS, Elkis H. The modified version of the Quality of Life Scale: correlation with negative symptoms in refractory schizophrenia. Schizophr Bull [Internet] 2005 [cited 2018 Aug 05]; 31:195-6. Available from: https://www.researchgate.net/publication/295325257_The_modified_version_of_the_quality_of_life_scale_Correlation_with_negative_symptoms_in_refractory_schizophrenia

110. Nascimento E. WAIS-III. In: Cunha JA. Psicodiagnóstico – V. Porto Alegre: Artmed; 2000. p. 615-27.

111. Campanholo KR, Romão MA, Machado MAR, Serrao VT, Coutinho DGC, Benute GRG et al . Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. Dement neuropsychol [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 Nov 03]; 8(1):26-31. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642014000100026&lng=en.http://dx.doi.org/10.1590/S198057642014DN8100000.

112. Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. Arq Neuro-

Psiquiatr [Internet]. 1997 [cited 2019 Nov 03]; 55(1):56-61. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004282X1997000100009&lng=en.http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1997000100009.

113. Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. Archives of Clinical Neuropsychology [Internet].1999 Feb [cited 2019 Nov 03]; 14(2): 167-77. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887617797000954.

114. Esteves CS, Oliveira CR, Gonzatti V, Lima MP, Tatay CM, Argimon IIL. Desempenho de idosos com e sem declínio cognitivo leve na versão reduzida do teste WCST-64. Est Interd em Psicol [Internet]. 2018 [acesso em 3 Nov 2019]; 9(3)149-64. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/pdf/eip/v9n3s1/a10.pdf

115. Miot HA. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. J Vasc Bras [Internet]. 2011 Dez [acesso em 12 Out 2019]; 10:275-8. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492011000400001

116. Möller HJ. The relevance of negative symptoms in schizophrenia and how to treat them with psychopharmaceuticals? Psychiatr Danub [Internet]. 2016 Dec [cited 2020 Jan 26]; 28(4):435-40. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27855437

117. Eşsizoğlu A, Köşger F, Akarsu FÖ, Özaydin Ö, Güleç G. Theory of Mind and selective attention, response inhibition, cognitive flexibility in patients with schizophrenia. Noro Psikiyatr Ars [Internet]. 2017 Jun [cited 2020 Jan 26]; 54(2):162-7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28680315

118. Brazo P, Delamillieure P, Morello R, Halbecq I, Marié RM, Dollfus S. Impairments of executive/attentional functions in schizophrenia with primary and secondary negative symptoms. Psychiatry Res [Internet]. 2005 Jan [cited 2020 Jan 26]; 133(1):45-55. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15698676

119. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, “just the facts”: what we know in 2008: Part 3: neurobiology. Schizophrenia Research [Internet]. 2008 [cited 2020 Jan 26]; 106:89–107. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18514488

120. Raffard S, Bayard S. Understanding the executive functioning heterogeneity in schizophrenia. Brain Cogn [Internet]. 2012 Jun [cited 2020 Jan 26]; 79(1):60-9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342280

121. Kustermann T, Popov T, Miller GA, Rockstroh B. Verbal working memory-related neural network communication in schizophrenia. Psychophysiology [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 03]; 55e13088. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29675896

122. Parente MAMP, Scherer LC, Zimmermann N, Fonseca RP. Evidence of the role of education in brain organization. Neuropsicologia Latinoamericana [Internet]. 2009 [cited 2020 Jan 29]; 1(1). Available from: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S207594792009000100009&lng=pt&nrm=iso&tlng=en

123. Stern Y. Cognitive reserve. Neuropsychologia [Internet]. 2009 [cited 2020 Jan 29]; 47:2015-28. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467352

124. Barrio CS. Efectos de la educación y el nivel intelectual sobre el rendimiento neuropsicológico, los síntomas conductuales y el funcionamiento social en personas con esquizofrenia. [tesis]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2018.

125. Barnett JH, Salmond CH, Jones PB, Sahakian BJ. Cognitive reserve in neuropsychiatry. Psychol Med [Internet]. 2006 Aug [cited 2020 Jan 29]; 36(8):1053-64. Available from: https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/cognitiveneuropsychiatry/598FF651F7B6F1A3E6BCEF0425A36891

126. Herrero P, Contador I, Stern Y, Fernández-Calvo B, Sánchez A, Ramos F. Influence of cognitive reserve in schizophrenia: A systematic review. Neurosci

Biobehav Rev [Internet]. 2020 Jan [cited 2020 Jan 29]; 108:49-159. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763419304816

127. Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, Bowie CR. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? Schizophr Bull [Internet]. 2006 Apr [cited 2020 Jan 29]; 32(2):250-8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16221995

128. Bucci P, Galderisi S, Mucci A, Rossi A, Rocca P, Bertolino A. Premorbid academic and social functioning in patients with schizophrenia and its associations with negative symptoms and cognition. Acta Psychiatr Scand [Internet]. 2018 Sep [cited 2020 Feb 02];138(3):253-66. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29984409

129. Neill E, Gurvich C, Rossell SL. Category fluency in schizophrenia research: is it an executive or semantic measure? Cogn Neuropsychiatry [Internet]. 2014 [cited 2020 Feb 02]; 19(1):81-95. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23822137

130. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary. 2. ed. New York: Oxford University Press; 2008.

131. Rodrigues AB, Yamashita ET, Chiappetta ALML. Verbal fluency test in adult and elderly: verification of verbal learning. Rev CEFAC [Internet]. 2008 [cited 2020 Feb 02]; 10(4). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151618462008000400004&script=sci_abstract

132. Tyburski E, Sokołowski A, Chęć M, Pełka-Wysiecka J, Samochowiec A. Neuropsychological characteristics of verbal and non-verbal fluency in schizophrenia patients. Arch Psychiatr Nurs [Internet]. 2015 Feb [cited 2020 Feb 02]; 29(1):33-8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25634872

133. Brébion G, Villalta-Gil V, Autonell J, Cervilla J, Dolz M, Foix A et al. Cognitive correlates of verbal memory and verbal fluency in schizophrenia, and differential effects of various clinical symptoms between male and female patients. Schizophrenia Research [Internet]. 2013 [cited 2020 Feb 02]; 147(1):81-5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578747

134. Shao Z, Janse E, Visser K, Meyer AS. What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. Front Psychol [Internet]. 2014 [cited 2019 Nov 03]; 5:772. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4106453/

135. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. Cogn Neuropsychiatry [Internet]. 2005 [cited 2019 Nov 03]; 10:1-33. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16571449

136. Haro JM, Altamura C, Corral R, Elkis H, Evans J, Malla A. Understanding the impact of persistent symptoms in schizophrenia: cross-sectional findings from the Pattern study. Schizophr Res [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Feb 04]; 169(1-3):234-40. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26431792

137. Cassidy CM, Norman R, Manchanda R, Schmitz N, Malla A. Testing definitions of symptom remission in first-episode psychosis for prediction of functional outcome at 2 years. Schizophr Bull [Internet]. 2010 [cited 2020 Feb 04]; 36:1001-8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2930352/

138. Haro JM, Altamura C, Corral R, Elkis H, Evans J, Krebs MO. Understanding the course of persistent symptoms in schizophrenia: Longitudinal findings from the pattern study. Psychiatry Res [Internet]. 2018 Sep [cited 2020 Feb 04]; 267:56-62. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29883861

8. APÊNDICES

Apêndice 1 – Correlações entre variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* (em T2) com desempenho em FE (em T2).

Testes cognitivos (n)	**Variáveis**						
	Idade ρ^a (p^b)	**Anos de escolaridade** ρ^a (p^b)	**Idade ao início dos sintomas** ρ^a (p^b)	**Tempo de doença mental** ρ^a (p^b)	**Número de internações** ρ^a (p^b)	**Severidade dos sintomas** ρ^a (p^b)	**Insight (SAI-E)** ρ^a (p^b)
DOI (47)	-0,25 (0,09)	**0,65 (0,00)**	0,04 (0,79)	-0,18 (0,23)	**-0,30 (0,04)**	SAPS -0,16 (0,28) **SANS -0,50 (<0,001)** Calgary 0,12 (0,44)	0,29 (0,05)
Trilhas B (38)	0,13 (0,44)	-0,13 (0,43)	-0,08 (0,65)	**0,37 (0,02)**	0,17 (0,31)	**SAPS 0,32 (0,05)** **SANS 0,39 (0,01)** Calgary -0,29 (0,07)	**-0,35 (0,03)**
FV (47)							
Semântica	-0,09 (0,57)	**0,32 (0,03)**	0,10 (0,50)	-0,11 (0,46)	0,07 (0,66)	SAPS -0,06 (0,69) **SANS -0,30 (0,04)** Calgary 0,17 (0,26)	0,21 (0,17)
Fonológica	0,09 (0,55)	**0,40 (0,01)**	0,26 (0,08)	-0,08 (0,61)	0,10 (0,50)	SAPS 0,06 (0,71) **SANS -0,32 (0,03)** Calgary 0,09 (0,56)	0,22 (0,15)
Wisconsin (48)	-0,03 (0,82)	0,16 (0,27)	0,18 (0,22)	-0,17 (0,25)	-0,09 (0,53)	SAPS 0,23 (0,12) SANS 0,01 (0,93) Calgary 0,07 (0,62)	0,09 (0,54)
TL (43)							
Movimentos	-0,06 (0,68)	**-0,39 (0,01)**	-0,20 (0,21)	-0,08 (0,61)	0,11 (0,47)	SAPS -0,19 (0,22) SANS -0,22 (0,89) Calgary -0,08 (0,61)	-0,07 (0,65)
Tempo	0,19 (0,21)	-0,52 (0,00)	-0,20 (0,19)	0,24 (0,12)	0,11 (0,49)	SAPS 0,03 (0,86) **SANS 0,36 (0,02)** Calgary 0,08 (0,61)	-0,22 (0,15)

[a]Teste de correlação de Spearman, coeficiente Rô; [b] valor de p, 2 extremidades;
SANS - Escala para a Avaliação de Sintomas Negativos; SAPS - Escala para a Avaliação de Sintomas Positivos; SAI-E - Roteiro para avaliação do Insight;
Em negrito estão os resultados significativos ao nível p< 0,05

Apêndice 2 – Correlações entre variáveis sociodemográficas, clínicas, severidade de sintomas e *insight* em T1 com desempenho em FE em T2.

Testes cognitivos (n) (T2)	**Variáveis (T1)**						
	Idade ρ^a (p^b)	**Anos de escolaridade** ρ^a (p^b)	**Idade ao início dos sintomas** ρ^a (p^b)	**Tempo de doença mental** ρ^a (p^b)	**Número de internações** ρ^a (p^b)	**Severidade dos sintomas** **ρ^a (p^b)**	**Insight (SAI-E)** **ρ^a (p^b)**
DOI (47)	-0,22 (0,13)	**0,65 (<0,001)**	0,04 (0,79)	-0,19 (0,21)	-0,27 (0,07)	**SAPS -0,47 (0,00)** **SANS -0,44 (0,01)** Calgary -0,07 (0,66)	**0,33 (0,03)**
Trilhas B (38)	0,21 (0,20)	-0,13 (0,43)	-0,08 (0,65)	0,30 (0,07)	0,17 (0,31)	SAPS 0,30 (0,08) SANS 0,28 (0,10) Calgary 0,05 (0,77)	-0,09 (0,61)
FV (47) Semântica Fonológica	-0,01 (0,93) 0,14 (0,34)	**0,32 (0,03)** **0,40 (0,01)**	0,10 (0,50) 0,26 (0,08)	-0,11 (0,45) -0,03 (0,86)	0,09 (0,55) 0,16 (0,30)	SAPS -0,28 (0,06) **SANS -0,36 (0,01)** Calgary-0,06 (0,68) SAPS -0,15 (0,33) **SANS -0,34 (0,02)** Calgary 0,01 (0,97)	0,12 (0,41) 0,18 (0,24)
Wisconsin (48)	-0,02 (0,88)	0,16 (0,27)	0,18 (0,22)	-0,14 (0,36)	-0,06 (0,68)	SAPS 0,08 (0,60) SANS -0,21 (0,16) Calgary -0,04 (0,78)	-0,00 (0,99)
TL (43) Movimentos Tempo	-0,02 (0,90) 0,22 (0,15)	**-0,39 (0,01)** **-0,52 (<0,001)**	-0,20 (0,21) -0,20 (0,19)	0,01 (0,98) 0,28 (0,07)	-0,07 (0,68) 0,06 (0,72)	SAPS 0,08 (0,60) SANS 0,11 (0,48) 0,10 (0,51) **SAPS 0,40 (0,01)** **SANS 0,58 (<0,001)** Calgary 0,27 (0,08)	0,16 (0,31) 0,20 (0,20)

[a]Teste de correlação de Spearman, coeficiente Rô; [b] valor de p, 2 extremidades;
SANS - Escala para a Avaliação de Sintomas Negativos; SAPS - Escala para a Avaliação de Sintomas Positivos; SAI-E - Roteiro para avaliação do Insight;
Em negrito estão os resultados significativos ao nível p< 0,05

9. ANEXOS

ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Unicamp

UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Funções executivas de pacientes com esquizofrenia no seguimento a longo prazo

Pesquisador: Thalita R. Fernandes
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 02607418.7.0000.5404
Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.093.840

Apresentação do Projeto:
Informa a a equipe de pesquisa:

"A esquizofrenia é estudada há muitas décadas e ainda apresenta diversos desafios aos profissionais da área, pois é considerada uma das doenças psiquiátricas mais complexas e limitantes. Um aspecto relevante ao se pensar na esquizofrenia é o prejuízo envolvido na cognição, pois as alterações cognitivas são evidentes durante todo o curso evolutivo da doença, inclusive no seu período prodrômico. Os domínios das funções executivas são fortemente prejudicados em pacientes com esquizofrenia e os déficits são encontrados de forma independente da cronicidade. O objetivo desse estudo é avaliar a evolução, ao longo do tempo, do desempenho em funções executivas de um grupo pacientes com esquizofrenia e possíveis fatores preditores de mudança. Tais pacientes foram avaliados quanto às suas características psicopatológicas e quanto ao seu desempenho em uma ampla bateria de testes cognitivos nos anos de 2009 e 2010. Propomos uma reavaliação atual com utilização das mesmas escalas e basicamente os mesmos testes cognitivos utilizados na avaliação inicial, acrescidos de alguns novos instrumentos. Trata-se de um estudo observacional, analítico e longitudinal. Para tanto, buscaremos recrutar os mesmos 85 pacientes com esquizofrenia que participaram do estudo inicial. Tais pacientes eram acompanhados no ambulatório de psiquiatria do HC-Unicamp, ou em um de dois CAPS da cidade de Campinas. O déficit em funções executivas tem importante impacto no funcionamento de pacientes com

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

esquizofrenia. Avaliar a evolução tardia desses déficits e identificar fatores que possam influenciá-la, pode nos fornecer dados relevantes para compreender e intervir na evolução da esquizofrenia, de modo a promover uma melhor recuperação dos pacientes."

Objetivo da Pesquisa:
Informa a equipe de pesquisa:

"Hipótese: Os pacientes apresentam declínio das funções executivas com o passar dos anos.

Objetivo Primário: Investigar a evolução tardia do desempenho em funções executivas, de uma amostra brasileira de pacientes com esquizofrenia ao longo do tempo e identificar possíveis fatores associados a mudança de desempenho cognitivo.

Objetivo Secundário: Comparar o desempenho atual dos pacientes em testes que avaliam funções executivas, ao desempenho apresentado pelos mesmos pacientes entre 8 e 9 anos antes. Investigar as associações entre desempenho em funções executivas e qualidade de vida, funcionalidade atuais.Investigar as associações de aspectos clínicos (idade ao início dos sintomas, tempo de doença mental, número de internações, etc.) e aspectos psicopatológicos (gravidade geral da sintomatologia, sintomas positivos, negativos, depressivos e insight) avaliados entre 8 e 9 anos antes e possíveis mudanças no desempenho em funções executivas."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Informa a equipe de pesquisa:

"Riscos: Os riscos envolvidos são apenas relacionados a estar em um consultório médico, visto que não há intervenções. Os testes neurocognitivos aplicados são tarefas verbais ou escritas. Caso o paciente sinta e manifeste algum desconforto, a avaliação será interrompida.

Benefícios: Os pacientes serão reavaliados tanto do ponto de vista psicopatológico quanto neurocognitivo, o que possibilita o acompanhamento ao longo dos anos de seu quadro. Essas informações estarão disponíveis para o clínico e para o próprio paciente. Destaca-se que uma

bateria neuropsicológica completa como essa tem um custo médio de R$1.100,00 e nesse caso, não terá custo algum para o paciente."

ANÁLISE:
A avaliação de riscos e benefícios está adequada e não apresenta pendências.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Informa a equipe de pesquisa:

"Metodologia Proposta: Trata-se de um estudo observacional, descritivo, longitudinal. Entre os anos de 2009 e 2010, um grupo de 85 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, de acordo com critérios do DSM-IV, participou do estudo Psicopatologia dos Sintomas Negativos da Esquizofrenia (11), o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/Unicamp à época (Parecer CEP N. 734/2008. CAAE: 0589.0.146.000-08).Os participantes foram selecionados em três lugares diferentes: Ambulatório de Psiquiatria do Hospital de Clínicas da UNICAMP (HC-UNICAMP), Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) Integração – CAPS III e CAPS Antônio da Costa Santos – CAPS III (ambos no município de Campinas/SP). Os critérios de inclusão no primeiro estudo (11) foram: idade entre 18 e 50 anos, sem distinção de gêneros; escolaridade mínima de quatro anos completos; diagnóstico atual de esquizofrenia, segundo avaliação da equipe responsável pelo tratamento do paciente; tempo mínimo de doença mental de 12 meses e em período de relativa estabilidade clínica. Considerou-se a estabilidade clínica a partir de: ausência de internação psiquiátrica no mês anterior à entrevista; mudanças recentes (30 dias prévios) no tratamento farmacológico e de reagudização de sintomas positivos ou de desorganização; e a partir da percepção da equipe de saúde mental responsável pelo tratamento, de familiares e do próprio paciente acerca daquele que seria seu melhor padrão de funcionamento psicossocial e de estado mental alcançado após a remissão de episódios psicóticos agudos.No primeiro estudo (11) foram incluídos 85 participantes e para esse projeto, o objetivo é avaliar novamente tais pacientes. Observa-se que a taxa de perda esperada em estudos de follow-up é de 20 a 30%. Nossa expectativa é avaliar entre 59 e 68 pacientes. O critério de inclusão é ter participado no estudo Sintomas Negativos da Esquizofrenia (11) e o critério de exclusão é ter deixado de atender aos critérios para o diagnóstico de esquizofrenia.A pesquisadora principal e guardiã dos dados do primeiro estudo (11) é a orientadora desse mestrado e irá fornecer o número de registro dos

pacientes nos serviços em que se tratavam. Com esse registro, iremos pessoalmente aos locais (HC da Unicamp e CAPS) para realizar um levantamento de dados com o propósito de verificar quantos e quais pacientes ainda acompanham nos serviços, seguido de uma atualização dos dados de contatos. A partir disso, será realizado o contato por telefone, no intuito de convidar os pacientes a participarem desse estudo, em data e horário definidos; preferencialmente acompanhados de familiares ou cuidadores.Sempre que possível, tentaremos realizar as avaliações no próprio local de tratamento dos pacientes (HC da Unicamp ou CAPS) no mesmo dia em que tenham consultas. Alternativamente, usaremos salas no Ambulatório de Psiquiatria do HC da Unicamp nas tardes de sexta feira para os procedimentos de avaliação da pesquisa, período no qual não há atendimentos de Psiquiatria. Cada participante irá apenas entre uma e duas vezes realizar tais procedimentos do estudo.Todos os custos de vinda ao Ambulatório de Psiquiatria do HC-Unicamp para o estudo serão de responsabilidade dos pesquisadores. Iremos ressarcir os gastos de transporte dos participantes, entregando-lhes o valor pertinente em dinheiro, no mesmo dia das avaliações. A duração média de todo o processo de avaliações é de duas horas. No ambulatório, no dia agendado para as avaliações da pesquisa, será apresentado ao paciente e acompanhante/cuidador o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1). Será solicitado que leiam ou ouçam a leitura e assine. Após esclarecimentos de eventuais dúvidas, o paciente será encaminhado para uma das duas etapas de avaliação (neuropsicológica e psicopatológica), na qual estará acompanhado dos profissionais envolvidos nos procedimentos (dois psiquiatras e duas psicólogas com treinamento prévio para realizar as avaliações).

Critério de Inclusão: Todos os 85 pacientes do estudo anterior, que na época tinham o diagnóstico de esquizofrenia.

Critério de Exclusão: Serão excluídos pacientes que tenham diagnóstico de qualquer doença neurológica (degenerativa, infecciosa ou vascular) que possam estar associadas ao declínio cognitivo. Também serão excluídos pacientes que tenham mudado o diagnóstico de esquizofrenia para qualquer outro, bem como os pacientes com impossibilidade em compreender e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Metodologia de Análise de Dados: Para as variáveis categóricas (gênero, estado civil, religião, escolaridade, ativos/inativos laboralmente) serão utilizados testes de comparação Qui-Quadrado ou quando necessário o Teste Exato de Fisher.Para variáveis numéricas contínuas será utilizado o

Teste T de comparação de médias, e, caso a amostra não apresente distribuição normal, será utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.Para correlação das variáveis clínicas com os resultados da avaliação neuropsicológica será utilizado o teste de Correlação de Pearson ou de Spearman.Para todas as análises será considerado um P< que 0,05."

ANÁLISE:
A correção nos critérios de exclusão foi notada e apresenta-se adequada. Não há pendências referentes ao mérito ou ao método da proposta.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
O projeto apresenta os seguintes documentos anexados, além das informações básicas introduzidas na Plataforma Brasil: folha de rosto assinada, atestado de matrícula da proponente, autorização de coleta de dados do Serviço Cândido Ferreira, instrumentos de avaliação neuropsicológica e psicopatológica, modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), projeto de mestrado em separado e autorização para coleta de dados.

ANÁLISE:
Após o acréscimo da autorização da coleta de dados e a correção no TCLE em relação ao ressarcimento de deslocamento, não há pendências nos documentos apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:
- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu

cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_824260.pdf	06/12/2018 16:57:38		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMestradoThalita_06_12_2018.pdf	06/12/2018 16:57:10	Thalita R. Fernandes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermodeConsentimentoLivreEsclarecido_06_12_2018.pdf	06/12/2018 16:55:42	Thalita R. Fernandes	Aceito
Outros	Carta_CEP_06_12_2018.pdf	06/12/2018 16:55:16	Thalita R. Fernandes	Aceito
Outros	Autorizacao_Ambulatorio_Psiquiatria_Unicamp.pdf	06/12/2018 16:50:39	Thalita R. Fernandes	Aceito
Outros	Instrumentos_Avaliacao_Neuropsicologica.pdf	08/11/2018 17:47:31	Thalita R. Fernandes	Aceito
Outros	Instrumentos_Avaliacao_Psicopatologica.pdf	08/11/2018 15:21:13	Thalita R. Fernandes	Aceito
Outros	Autorizacao_Servico_de_Saude_Candido_Ferreira.pdf	08/11/2018 15:18:04	Thalita R. Fernandes	Aceito
Outros	Atestado_Matricula_Mestrado.pdf	08/11/2018 15:11:47	Thalita R. Fernandes	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto_ThalitaFernandes.pdf	05/07/2018 17:46:18	Thalita R. Fernandes	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

CAMPINAS, 19 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br