

COGNIÇÃO, COGNIÇÃO SOCIAL E FUNCIONALIDADE NA ESQUIZOFRENIA

Adriano VAZ-SERRA, António PALHA, Maria Luísa FIGUEIRA, Alberto BESSA-PEIXOTO, Sofia BRISSOS, Paula CASQUINHA, Filipe DAMAS-REIS, Luís FERREIRA, Joaquim GAGO, José JARA, João RELVAS, João MARQUES-TEIXEIRA

RESUMO

As principais revisões da literatura sustentam a ideia de que uma percentagem significativa de doentes com esquizofrenia apresenta défices em vários domínios cognitivos, mais marcados nos domínios da memória verbal, da vigilância e atenção, da memória de trabalho, do quociente intelectual, da linguagem e do funcionamento executivo. Tais défices, alguns deles já presentes antes da eclosão da doença, parecem constituir um dos principais determinantes da funcionalidade destes doentes. Mais recentemente têm sido descritos défices da cognição social. A cognição social pode ser entendida como uma dimensão separada e independente de neurocognição ou cognição não social, podendo constituir uma variável mediadora entre a neurocognição e a funcionalidade.

No entanto, tem existido controvérsia quanto ao real significado dos défices observados em virtude da diversidade de metodologia de análise e dos testes e baterias neuropsicológicas utilizados não terem sido especialmente concebidos para avaliar os défices cognitivos em doentes com esquizofrenia.

No presente artigo, o Grupo de Trabalho em Esquizofrenia (GTE) descreve e destaca as evidências clínicas e científicas, analisando de uma forma crítica o desempenho cognitivo, a cognição social e a sua repercussão na funcionalidade, em doentes com esquizofrenia. São apresentadas definições dos conceitos de (neuro)cognição, cognição social e funcionalidade, são analisados os métodos disponíveis para a sua avaliação, os tratamentos disponíveis neste contexto e é efectuada uma síntese sobre a evidência das disfunções dos três conceitos, tendo em conta a sua interligação.

Globalmente, o GTE considerou a necessidade de utilização de baterias de avaliação padronizadas que contemplem a avaliação da neurocognição, da cognição social e da funcionalidade, sendo consensual a utilização da bateria do grupo MATRICS para a avaliação da neurocognição. Foi igualmente reconhecido que os défices da memória verbal e da atenção poderão constituir os melhores factores preditores da funcionalidade na esquizofrenia. Para além disso, o grupo estabeleceu a cognição social como uma área prioritária no estudo da esquizofrenia. Contudo, as limitações na terminologia e metodologia de avaliação, não permitiram chegar a um consenso nesta área. O GTE considerou ainda serem necessários mais estudos longitudinais e com amostras de maiores dimensões, para que os resultados dos mesmos possam conduzir no futuro a uma adequada disponibilização dos recursos terapêuticos para os indivíduos com esta patologia.

A.V-S., A.P., M.L.F., A.B-P., S.B., P.C., F.D-R., L.F., J.G., J.J., J.R., J.M-T.: Grupo de Trabalho em Esquizofrenia. Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental

© 2010 CELOM

SUMMARY

COGNITION, SOCIAL COGNITION AND FUNCTIONING IN SCHIZOPHRENIA

The major reviews of the literature support the idea that a significant proportion of patients with schizophrenia present cognitive deficits in several domains, more marked in the domains of verbal memory, vigilance and attention, memory, intellectual quotient, language and executive functioning.

Such deficits appear to be one of the main determinants of these patients' functional outcome. More recently, social cognition deficits have been described. Social cognition may be understood as a separate and independent dimension of neurocognition or non-social cognition and may constitute a mediator between the neurocognition and functioning.

However, there has been controversy concerning the real meaning of deficits observed due to the diversity of analysis methodologies employed and the fact that the available neuropsychological tests and batteries have not been specifically designed to evaluate cognitive deficits in patients with schizophrenia.

In this paper, the Working Group on Schizophrenia (GTE) describes and highlights the existing clinical and scientific evidence, performs a critical review of cognitive functioning, social cognition and its impact on functional outcome, in patients with schizophrenia. The authors review definitions of (neuro)cognition, social cognition and functioning, analyze the existing methods for its assessment, describe the treatments available in this context and summarize the evidence of dysfunctions in these three concepts, taking into account their interconnection.

Overall, the GTE considered the need for a standardized battery of tests to measure neurocognition, social cognition and functioning, consensually accepting the use of MATRICS as the standard tool for assessing neurocognition in schizophrenia. It was also recognized that verbal memory and vigilance deficits may be the best predictors of functional outcome in schizophrenia.

In addition, the GTE has established social cognition as a priority area in the study of schizophrenia, however, the limitations in terminology and assessment methodologies do not allow a consensus in this area. The GTE considers that further longitudinal studies with larger samples are needed, so that a more adequate therapeutic armamentarium becomes available for patients with schizophrenia.

INTRODUÇÃO

Os doentes com esquizofrenia apresentam défices em vários domínios cognitivos, em particular nos domínios da atenção/vigilância, velocidade de coordenação visuomotor, velocidade psicomotora, diversos tipos de memória, inteligência e funções executivas¹⁻⁴. Contudo, tais défices neurocognitivos não parecem estender-se a todos os domínios cognitivos, mas antes tendem a ser específicos e selectivos, organizando-se em perfis mais ou menos característicos^{1,2}. Têm ainda sido descritos outros défices como os da cognição social^{5,6}.

A diversidade de metodologias de análise e o facto de nem os testes, nem as baterias neuropsicológicas utilizados terem sido especialmente concebidos para avaliar os défices cognitivos em doentes com esquizofrenia, tem suscitado controvérsia quanto ao real significado dos défices observados: poderá a avaliação destes défices ser condicionada pelos métodos utilizados e disponíveis e não propriamente por uma real disfunção cognitiva?

No presente artigo, pretende-se descrever e destacar as evidências clínicas e científicas, bem como fazer uma análise crítica sobre o desempenho cognitivo, a cognição social e as suas repercussões na funcionalidade, em doentes com esquizofrenia. Tal facto prende-se com a importância de tais conceitos para a investigação e para a conceptualização da doença, mas também, do ponto de vista pragmático, para o planeamento das estratégias terapêuticas e de reabilitação que visem melhorar o prognóstico destes doentes. Para tal foi efectuada uma revisão bibliográfica através dos motores de busca PubMed e EMBASE, entre 1999 e 2008, utilizando as palavras-chave *cognition and schizophrenia*, *social cognition and schizophrenia*, *functioning and schizophrenia*, *rehabilitation and schizophrenia*, *cognitive rehabilitation and schizophrenia*, *MATRICES (NIMH)/MATRICS neuropsychological test battery* e *neurocognition and schizophrenia*. O presente artigo reflecte a opinião do grupo sobre este tema a partir da selecção dos artigos mais relevantes obtidos.

DEFINIÇÕES CONCEPTUAIS

1. Cognição

O conceito de cognição ou neurocogniçãoⁱ é entendido como o processo pelo qual um indivíduo se torna ciente de si, do que o rodeia e da compreensão de conceitos, envolvendo aspectos como a percepção, pensamento e memória, ou seja toda a vida mental do indivíduo². Se no plano conceptual podemos adoptar uma definição alargada de cognição, já no plano operacional – da utilização do conceito com vista à sua medição – é necessário encontrar uma definição mais restritiva que sirva os propósitos da sua avaliação.

As funções cognitivas compreendem os domínios da atenção, da percepção, da linguagem, nomeadamente da compreensão e fluência verbal, dos vários tipos de aprendizagem e de memória, do processamento da informação, da organização perceptiva e do funcionamento executivo².

Nos indivíduos com esquizofrenia parece existir uma disfunção cognitiva básica, com alteração do desempenho cognitivo num conjunto de domínios, nomeadamente da atenção/vigilância, percepção, memória, fluência verbal e funcionamento executivo, com aparente repercussão na funcionalidade do indivíduo^{1-3,4}.

2. Cognição Social

A cognição social é entendida como o conjunto das

operações mentais que estão na base das interacções sociais e que incluem os processos envolvidos na percepção, interpretação, programação e geração de respostas às intenções, disposições e comportamentos dos outros. Este conjunto de processos cognitivos tem sido consensualmente considerado como sendo relativamente independente do conjunto de processos designados por cognição não-social⁷.

A cognição social pode igualmente ser definida a partir de um conjunto de processos sociais, que asseguram o modo como são construídas as inferências acerca das crenças e intenções em relação aos outros e como são equacionados os diferentes factores situacionais sociais quando se realizam tais inferências⁷. Esses processos encontram-se descritos no Quadro 1.

Os doentes com esquizofrenia apresentam défices na cognição social, que se centram no processamento e percepção das emoções, na teoria da mente, no estilo de atribuições, na percepção social, no conhecimento social, na resolução de problemas e nas aptidões sociais.

3. Funcionalidade

A funcionalidadeⁱⁱ de um indivíduo, enquanto participação em actividades no plano pessoal e cultural, para a qual a compreensão das interacções entre a pessoa e o ambiente é essencial⁹, constitui uma área que engloba o funcionamento pessoal em contexto social, nas esferas

Quadro 1 – Descrição de processos na cognição social

Conceito	Definição
Processamento das emoções	Aspectos ligados à percepção e ao uso das emoções estando relacionados com competências prévias ligadas ao processo de ser identificado ⁸ .
Teoria da mente	Capacidade para inferir as intenções e as crenças dos outros ⁷ .
Percepção social	Capacidade para julgar papéis e regras sociais (intimidade e estatuto) bem como o contexto social ⁷ .
Conhecimento social (esquema social)	Consciência dos papéis, regras e finalidades que caracterizam as situações sociais e guiam as interacções sociais ⁷ .
Atribuições causais	Modo como cada um explica as causas para resultados positivos e negativos e como o significado dos acontecimentos se baseia na atribuição que cada um faz das suas causas ⁷ .
Défice da cognição social	Perda ou redução da função perceptiva de interacção social, que inclui os processos envolvidos na percepção, interpretação e geração de respostas às intenções, disposições e comportamentos dos outros e de si próprio ⁸ .

ⁱ O GTE assumiu neste trabalho o conceito mais restrito de cognição – assimilando-o ao conceito de neurocognição ou cognição não social – para o diferenciar do conceito de cognição social.

ⁱⁱ Neste conceito estão envolvidos 3 factores relativos à capacidade de uma pessoa se envolver em tarefas: (1) volição ou motivação para a ocupação; (2) habituação ou o processo pelo qual a actividade está organizada em padrões ou rotinas e (3) capacidade de desempenho ou o conjunto de capacidades físicas e mentais que subjazem ao desempenho de competências ocupacionais. Por sua vez, estes 3 factores estão na dependência da influência do ambiente (ver, p. ex. ⁹)

Quadro 2 – Descrição dos testes neurocognitivos propostos pelo grupo MATRICS [adaptado de NUECHTERLEIN et al., Am J Psychiatry 2008;165:203–213]¹⁶

Teste*	Domínio
<i>Trail Making Test, Part A</i>	Velocidade de processamento
<i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, symbol coding subtest</i>	Velocidade de processamento
<i>Hopkins Verbal Learning Test – Revised, immediate recall (three learning trials only)</i>	Aprendizagem verbal
<i>Wechsler Memory Scale, 3rd ed., spatial span subtest</i>	Memória de trabalho (não-verbal)
<i>Letter-Number Span test</i>	Memória de trabalho (verbal)
<i>Neuropsychological Assessment Battery, mazes subtest</i>	Raciocínio, planeamento e resolução de problemas
<i>Brief Visuospatial Memory Test – Revised</i>	Aprendizagem visual
<i>Category Fluency Test, animal naming</i>	Velocidade de processamento
<i>Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test, managing emotions branch</i>	Cognição Social
<i>Continuous Performance Test, Identical Pairs version</i>	Atenção/Vigilância

* por ordem recomendada de utilização

comunitária, profissional e familiar. A sua disfunção é entendida como a diminuição ou incapacidade em satisfazer os padrões de comportamento esperado para o grupo etário e nível sociocultural e económico e em desempenhar tarefas de índole social, laboral ou académica, que não dependa de factores extrínsecos ao próprio. Os défices nos domínios psicossociais podem ser uma das características centrais da esquizofrenia e estão presentes nas fases iniciais da doença, durante os períodos de exacerbação e na fase residual da mesma¹⁰. A esquizofrenia pode gerar défices significativos no funcionamento psicossocial, incluindo dificuldades nas interações sociais, particular dificuldade na manutenção dos relacionamentos e/ou incapacidade em funcionar de forma adequada no local de trabalho¹¹. De facto, os défices da funcionalidade geralmente determinam limitações no funcionamento social global, critério necessário para o diagnóstico da maioria das perturbações psiquiátricas.

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

1. Cognição

A avaliação do desempenho cognitivo dos doentes com esquizofrenia tem sido efectuada com recurso a um vasto conjunto de testes neuropsicológicos. A heterogeneidade das baterias aplicadas e conseqüentemente dos resultados obtidos, tornou necessária a criação de um conjunto de baterias neuropsicológicas padronizadas, como

foram os casos da *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)*¹², da *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)*¹³, da *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)*¹⁴ ou, em português, da Avaliação Cognitiva Estandarizada Conde de Ferreira (ACECF)¹⁵. A necessidade de se encontrar um instrumento que avaliasse de forma eficiente os efeitos dos psicofármacos no tratamento dos défices cognitivos dos doentes com esquizofrenia conduziu à criação do grupo MATRICS¹⁶ (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*). Foi então definido de forma universal e consensual o que podemos considerar como a primeira bateria de avaliação neuropsicológica para doentes com esquizofrenia. O GTE considera que os testes que compõem esta bateria deverão ser os adoptados para qualquer avaliação do funcionamento cognitivo em doentes com esquizofrenia. No Quadro 2 encontram-se descritos os testes que compõem a bateria proposta pelo grupo MATRICS.

2. Cognição Social

O Quadro 3 descreve os testes mais utilizados na avaliação da cognição social. Dada a complexidade de alguns destes testes, mas sobretudo pelo facto de muitos deles serem constituídos por apresentações em vídeo e em língua inglesa, a sua adaptação para a população portuguesa torna-se complexa e difícil. Com base na proposta do grupo MATRICS, que aponta a importância da fiabilidade

Quadro 3 – Testes para avaliação da cognição social

Teste	Medida de avaliação
<i>Facial Emotion Identification Test</i> (FEIT) ^{5,18-20}	Percepção facial das emoções
<i>Voice Emotion Identification Test</i> (VEIT) ^{5,18,19}	Percepção vocal das emoções
<i>Half-Profile of Nonverbal Sensitivity</i> (Half-PONS) ^{5,19}	Percepção social
<i>Interpersonal Perception Task-15</i> (IPT-15) ^{5,19,21}	Percepção social
<i>Videotape Affect Perception Test</i> ¹⁸	Percepção das emoções
<i>Bell-Lysaker Emotion Recognition Test</i> (BLERT) ²²⁻²⁴	Percepção das emoções
<i>Hinting Task total score</i> ^{20,22,25}	Teoria da mente
<i>Picture arrangement (PA) of WISC-R</i> ²³	Capacidade perceptiva de ordenação de figuras
<i>Social Behaviour Sequencing Task</i> (SBST) ²³	Aptidões cognitivas sociais
<i>Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire</i> (AIHQ) ^{20,25}	Reacções do sujeito em situações ambíguas de frustração social

teste-reteste, bem como a sua utilidade enquanto medida repetida, a relação com os resultados e a praticabilidade/tolerabilidade, o GTE propõe a utilização do componente *Managing Emotions* do *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test*⁷, associado ao teste *Implicit Association Test* (IAT), desenvolvido por Greenwald et al¹⁷, para avaliação da cognição social em doentes com esquizofrenia.

3. Funcionalidade

A importância da avaliação da funcionalidade dos doentes com esquizofrenia foi reconhecida no DSM-IV-TR (2004), onde os critérios para o diagnóstico de esquizofrenia incluem várias referências ao funcionamento do doente²⁶. Para além disso, o DSM-IV-TR (2004) também considera que a funcionalidade deve ser uma parte integrante da avaliação da eficácia do tratamento com antipsicóticos nesta patologia.

A principal limitação das escalas de funcionamento social é a ausência de consenso relativamente à definição e avaliação desta vertente, o que se deve à não distinção entre medidas objectivas (empregabilidade, relacionamentos estáveis, viver de forma independente e ter uma boa rede de contactos sociais) e indicadores subjectivos (a pontuação por parte do doente dos seus sentimentos, pensamentos e opiniões relativamente à sua situação social)¹⁰. Os testes mais comuns para avaliar a funcionalidade em doentes com esquizofrenia encontram-se descritos no Quadro 4.

O GTE considera que a proposta de Goldman et al.⁴⁶ parece ser adequada para uma avaliação eficaz e objectiva da funcionalidade nestes doentes. Foram ainda pro-

postas por estes autores duas outras escalas para a avaliação da funcionalidade: a escala de Avaliação Global de Funcionamento das Relações (GARF – *Global Assessment of Relational Functioning*) e a Escala de Avaliação do Funcionamento Social e Ocupacional (SOFAS – *Social and Occupational Functioning Assessment Scale*)^{44,46}. Com o desenvolvimento destas duas escalas, ambas incorporadas na última revisão do DSM-IV (2004), é possível fornecer ferramentas que permitem avaliar domínios independentes de sintomas e/ou envolvimento psicológico.

A escala GARF, utilizada para avaliar o funcionamento pessoal da relação do indivíduo com a família, amigos, ou outras relações duradouras, fornece informações úteis sobre o funcionamento que varia entre adequado e favorável, até ao relacionamento disfuncional, permitindo classificar o grau de relacionamento contínuo e de satisfação das necessidades dos seus membros em áreas como a resolução de problemas, a organização e o clima emocional. A escala SOFAS, visa avaliar a incapacidade social e ocupacional, para além de avaliar a progressão dos processos de reabilitação, independentemente da gravidade dos sintomas psicóticos. Tendo como modelo a SOFAS, Morosini et al (2000) desenvolveram a *Personal and Social Performance Scale* (PSP), que nos merece igualmente destaque para avaliar o desempenho social e pessoal⁴⁴. A PSP apresenta-se subdividida em dez intervalos iguais com uma pontuação total de 100 pontos, medindo a actividade pessoal e social em quatro domínios no mês que antecede a avaliação: as actividades socialmente úteis, as relações pessoais e sociais, o cuidado com o próprio e o comportamento desorganizado e agressivo⁴⁴.

Quadro 4 – Testes para avaliação da funcionalidade

Teste	Medida de Avaliação
<i>Global Assessment of Functioning (GAF)</i> ²⁷⁻³⁰	Funcionamento global.
<i>Social Adaptative Functioning Evaluation Scale (SAFES)</i> ³⁰	Funcionamento social adaptativo.
<i>Social Adjustment Scale (SAS)</i> ³⁰	Desempenho de papéis sociais em diferentes contextos
<i>Heinrichs-Carpenter Quality of Life Scale (QLS)</i> ³¹⁻³⁵	Funcionamento global e qualidade de vida
<i>Groningen Social Disability Schedule (GSDS)</i> ³⁶	Funcionamento social nos diferentes desempenhos
<i>Multnomah Community Abilities Scale (MCAS)</i> ^{28,30,37,38}	Comportamento na comunidade
<i>Levenstein, Klein and Pollack scale (LKP)</i> ³⁹	Funcionamento global e adaptação
<i>Direct Assessment of Functional Status (DAFS)</i> ³⁰	Actividades diárias
<i>Life Skills Profile (LSP)</i> ²⁸	Funcionamento e incapacidade
<i>Social Functioning Scale (SFS)</i> ^{30,34,35}	Funcionamento social
<i>Functional Needs Assessment (FNA)</i> ³⁰	Actividades diárias
<i>Work Behaviour Inventory (WBI)</i> ^{22,24,40,41}	Desempenho no trabalho (número de horas trabalho e sua complexidade)
<i>UCSD Performance-based Skills Assessment (UPSA)</i> ^{42,43}	Capacidade funcional
<i>Desconforto social no trabalho</i> ²²	Relação com os colegas e capacidade em lidar com o <i>stress</i> no trabalho
<i>Personal and Social Performance Scale (PSP)</i> ⁴⁴	Desempenho social e pessoal
<i>Means-Ends Problem-Solving procedure (MEPS)</i> ^{29,45}	Resolução de problemas cognitivo-sociais

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA DAS DISFUNÇÕES DA COGNIÇÃO, COGNIÇÃO SOCIAL E FUNCIONALIDADE

1. Cognição

As principais revisões da literatura recente têm fornecido dados que sustentam a ideia de que uma percentagem significativa de doentes com esquizofrenia apresenta défices marcados em vários domínios cognitivos. Tais défices parecem ser mais marcados nos domínios da memória verbal, da vigilância e atenção, da memória de trabalho, do quociente intelectual, da linguagem e do funcionamento executivo, com valores de um ou mais desvios-padrão abaixo da média, comparativamente aos indivíduos saudáveis⁴⁷⁻⁵³.

Contudo, alguns autores sugerem a existência de um subgrupo de doentes com esquizofrenia com um funcionamento cognitivo global normal, apresentando apenas alguns défices isolados de determinadas aptidões, quando comparados com indivíduos saudáveis. Esta constatação é controversa pelo facto de, apesar de estes doentes apresentarem desempenhos neuropsicológicos dentro da mé-

dia, manifestam algumas diferenças quando comparados com controlos saudáveis, com resultados inferiores, ainda que dentro dos valores da normalidade; tais diferenças no desempenho estão patentes ao nível da resolução de problemas psicomotores, das capacidades conceptuais e das aptidões sensorperceptivas. Postulou-se que tais doentes apresentariam uma *High Functioning Schizophrenia*, sendo esta uma variante mais benigna da doença, provavelmente com uma fisiopatologia diferente⁵⁴.

Vários estudos sugerem que a disfunção cognitiva está presente antes do primeiro episódio e que persiste ao longo do curso da doença, com uma progressão aparentemente independente da evolução da sintomatologia psicótica⁵⁵. De facto, numa amostra de doentes de meia-idade em remissão, não se constatou um declínio significativo no funcionamento cognitivo e, em alguns casos, este até se revelou melhor quando comparado com a fase aguda da doença. Contudo, a melhoria cognitiva não parece depender apenas da melhoria dos sintomas, uma vez que não foram encontradas correlações entre as pontuações da PANSS (Escala de Avaliação dos Sintomas Positivos e

Negativos) e a medida global da função cognitiva (WAIS-R DSST)⁵⁶, que permaneceu estável no tempo. O funcionamento cognitivo global destes doentes reflectiu uma deterioração cognitiva, excepto aquela associada ao envelhecimento normal; apenas os doentes institucionalizados de meia-idade apresentavam um declínio nas medidas globais do desempenho cognitivo⁵⁷. Outro aspecto relevante associado a este estudo, foi que a disfunção cognitiva, medida através do *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), teve um valor preditivo da funcionalidade^{32,58}.

Verificou-se ainda que nos indivíduos com primeiros surtos psicóticos, as variáveis cognitivas em relação à funcionalidade deixam de ter valor preditivo quando comparado com os resultados de estudos em doentes crónicos³⁰. O tempo de evolução da doença parece efectivar os défices cognitivos, onde a gravidade dos défices se associa ao declínio com a idade³³.

Os défices cognitivos, sobretudo da fluência verbal, da aprendizagem e da memória verbal, da atenção e memória de trabalho, continuam a ser os principais determinantes da resposta da funcionalidade⁵⁹. Os défices da memória verbal são preditores dos défices no funcionamento na comunidade, os défices de atenção são preditores da funcionalidade e os défices do funcionamento executivo são preditores dos défices nas competências laborais e nas actividades da vida diária (AVD's)^{27,34,35,60-62}.

Vários estudos sugerem a existência de um padrão de disfunção cognitiva associado à recuperação da funcionalidade, patente sobretudo nos testes de aprendizagem verbal e de processamento visual, comparativamente com indivíduos saudáveis. Desta forma, uma melhor aptidão na aprendizagem verbal, mesmo abaixo dos valores normais, parece estar associada à recuperação¹. Em estudos com doentes em primeiro episódio psicótico, foram apurados défices mais marcados nas áreas da memória de trabalho, memória verbal e vigilância e atenção, quando comparados com grupo de controlo. Estes défices, que se manifestam precocemente, parecem ser um preditor de pior funcionamento social e possivelmente de pior qualidade de vida^{63,64}.

Quanto à neurobiologia dos défices cognitivos, a predisposição genética em conjunto com as anomalias do neuro-desenvolvimento expressas, por exemplo, em circuitos neuronais disfuncionais entre o córtice pré-frontal e o lobo temporal, parecem poder afectar de diferente forma as capacidades neurocognitivas.

A presença de melhores competências sociais pré-morbidas, através de um suporte e reforço social adequados, e a idade mais jovem do doente, são factores de protecção para o desenvolvimento de défices cognitivos¹.

Finalmente, quanto à relação entre os sintomas clínicos e a disfunção cognitiva, verifica-se uma relação inversa entre a gravidade dos sintomas negativos, os défices neurocognitivos e a funcionalidade^{31,43}. Os sintomas positivos não parecem ter uma relação significativa com os défices da resolução de problemas nem com o *outcome* social do doente⁵⁸.

2. Cognição social e funcionalidade

Os défices no domínio da cognição social em doentes com esquizofrenia traduzem uma insuficiência social tão marcada e relevante que, para alguns autores, tais défices definem a esquizofrenia⁸. Os domínios mais frequentemente afectados são: (1) a resolução de problemas cognitivo-sociais, (2) as aptidões sociais e (3) as aptidões de comunicação. Foram ainda encontradas associações significativas com o desempenho cognitivo nas áreas da memória verbal e de trabalho, e na velocidade de processamento. No entanto, estas aptidões parecem ser um factor preditivo independente do funcionamento vocacional, mesmo após o controlo para o desempenho cognitivo⁶⁵.

Quando se analisa a importância de diferentes variáveis para a melhoria da funcionalidade, verifica-se que os vários estudos sustentam a hipótese segundo a qual a cognição social é um factor independente para as aptidões sociais na esquizofrenia. Essa hipótese resulta do facto de não ter sido encontrado nenhum resultado significativo para o valor preditivo em relação às aptidões sociais, de qualquer das variáveis da neurocognição, quando todos os outros factores foram controlados. O mesmo não aconteceu para a cognição social, já que a variável *tempo para completar tarefas do conhecimento social* foi o componente da cognição social que explicou a maior variância das aptidões sociais no grupo de doentes com esquizofrenia, revelando um importante valor preditivo, mesmo quando os outros factores da cognição social foram considerados⁶⁶.

Quanto às correlações entre funcionalidade, neurocognição e cognição social, a literatura sugere que quer a neurocognição, quer a cognição social apresentam associações significativas não só com o nível de funcionamento na linha de base, mas também com a funcionalidade ao longo de 12 meses. Nestes estudos, a *intensidade da intervenção dos serviços* (entendida como o número de dias de tratamento das estruturas consideradas) associou-se a melhores resultados na mudança da funcionalidade¹⁸. No entanto, a neurocognição e a cognição social não pareceram estar relacionadas com os dias de tratamento, apesar de os três factores estarem associados com um melhor nível de funcionalidade.

O modelo de mediadores múltiplosⁱⁱⁱ e de efeitos directos e indirectos, sugerido por alguns autores, parece melhor explicar alguns resultados. Este modelo apresenta evidências sobre o efeito directo da neurocognição nos resultados da reabilitação vocacional e o seu efeito indirecto, através de alterações da cognição social, com impacto no mal-estar social²².

A partir da neurobiologia dos défices da cognição social, constatamos que estes são consistentes com os encontrados na esquizofrenia, sugerindo um mecanismo biológico comum entre os défices da cognição social e a psicose, apesar do seu papel na resolução de problemas sociais ser independente do diagnóstico³⁴.

Em síntese, a cognição social pode ser melhor entendida como uma dimensão distinta, ainda que relacionada com a neurocognição e os sintomas negativos, sem que no entanto, possa constituir uma interface entre as emoções e o processo cognitivo. A cognição social tem assim um significado funcional na esquizofrenia, conferindo uma variância ao desempenho social, independentemente da cognição não-social.

EFEITO DOS TRATAMENTOS

Tratamentos farmacológicos

Os medicamentos antipsicóticos são globalmente eficazes no tratamento dos sintomas positivos da esquizofrenia. Contudo, a evidência relativa à sua eficácia noutros domínios, nomeadamente nos défices cognitivos, tem sido recentemente objecto de estudo sistematizado. Os antipsicóticos convencionais (com excepção do haloperidol) poderão ter benefícios limitados⁶⁷, ou até contribuir para o agravamento, em vez da melhoria, dos défices cognitivos encontrados na esquizofrenia⁶⁸. Quanto aos antipsicóticos atípicos, têm sido descritas melhorias no desempenho cognitivo em múltiplos domínios em doentes medicados com risperidona⁶⁹, olanzapina^{70,71}, aripiprazol⁷² e ziprasidona⁷⁰, em estudos de curto e médio prazo. De facto, parece haver uma superioridade de alguns antipsicóticos atípicos comparativamente ao haloperidol, no desempenho cognitivo dos doentes com esquizofrenia, nomeadamente da risperidona e da olanzapina⁷³. No entanto, esta superioridade nem sempre é evidente e num estudo com 31 doentes, a risperidona e o haloperidol produziram efeitos semelhantes nas funções executivas, medidas através do WCST⁷⁴.

A superioridade dos atípicos poderá constituir um artefacto, devido à utilização de doses não equipotentes de haloperidol nos estudos mais antigos, comparativamente a doses utilizadas nos grupos de controlo. Nesse sentido, Keefe et al⁷⁵ compararam os efeitos da olanzapina, risperidona e haloperidol em 414 indivíduos com o diagnóstico de esquizofrenia e/ou doença esquizoafectiva, em doses equivalentes; os resultados mostraram que, após 52 semanas de tratamento, não houve diferenças significativas entre os grupos no desempenho cognitivo global. Apesar disso, a olanzapina e a risperidona foram superiores ao haloperidol em aspectos cognitivos relacionados com o funcionamento psicossocial, como as funções executivas, a aprendizagem, a memória e velocidade de processamento⁷⁵. Resultados sobreponíveis foram obtidos num estudo a curto prazo no qual a clozapina e o haloperidol foram ambos mais eficazes que o placebo em todas as medidas neurocognitivas, mas sem diferenças significativas. Ainda assim, os doentes tratados com clozapina revelaram melhorias estatisticamente superiores em medidas de função executiva, fluência verbal e da memória verbal, mostrando ainda uma tendência para maior eficácia em todas as outras medidas, independente da melhoria clínica⁷⁶. Já no estudo CATIE constatou-se que todos os fármacos estudados produziram melhoria ligeira no funcionamento cognitivo após dois meses de tratamento; um dado curioso, mas muito contestado, foi o facto de ao fim de 18 meses de tratamento, a perfenazina condicionar melhoria cognitiva superior à obtida no grupo da risperidona e da olanzapina⁷⁷.

Em doentes com predomínio de sintomatologia negativa, a olanzapina produziu melhoria superior ao haloperidol na memória declarativa e na aprendizagem verbal, bem como na sintomatologia negativa⁷⁸.

Mais recentemente, estudou-se o impacto dos antipsicóticos no desempenho cognitivo de doentes num primeiro surto da doença. Neste grupo, a olanzapina produziu melhoria no funcionamento cognitivo global a curto e longo prazo^{75,79}, bem como o haloperidol, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre ambos. Da mesma forma, num estudo com 400 doentes com menos de 5 anos de evolução da doença, a risperidona, a quetiapina e a olanzapina condicionaram melhorias significativas no funcionamento cognitivo, evidentes às 12 semanas de tratamento, que se mantiveram após 1 ano, mas sem diferenças significativas entre qualquer um dos fármacos⁸⁰.

ⁱⁱⁱ Segundo este modelo, o efeito das variáveis cognitivas (neurocognição e cognição social) sobre a funcionalidade ocorre por diferentes processos de mediação, quer através da acção directa da neurocognição sobre a funcionalidade, quer através da sua acção mediada pela cognição social, quer mesmo através de uma outra variável – o desconforto ou mal-estar social.

Nos últimos anos tem havido uma ênfase crescente na medição de outros factores, para além dos sintomas, que são relevantes para os doentes com esquizofrenia e seus cuidadores, e que incluem a capacidade de funcionar do ponto de vista social, vocacional e em comunidade, todos considerados objectivos fundamentais do tratamento da esquizofrenia⁸⁴. Dados recentes de três ensaios em doentes esquizofrénicos em fase aguda, com um novo antipsicótico – a paliperidona – revelaram que com todas as doses administradas (3 a 15 mg/dia) se obtiveram melhorias estatisticamente significativas no desempenho pessoal e psicossocial medido pela PSP (≥ 10 pontos), comparativamente com o placebo⁸⁴.

Se bem que os antipsicóticos atípicos pareçam apresentar um melhor perfil comparativamente com os convencionais no domínio cognitivo, as melhorias no desempenho cognitivo quer a curto, quer a longo prazo, parecem ser sobreponíveis entre os vários antipsicóticos atípicos. Globalmente, estas melhorias variam entre 0,5 a 1,0 desvio-padrão⁶⁷, sugerindo que a eficácia dos novos antipsicóticos estudados na melhoria do desempenho cognitivo é limitada, sobretudo, se considerarmos que não têm tradução clínica nem na funcionalidade⁸¹. Acresce que alguns doentes parecem demonstrar melhorias mais evidentes no desempenho cognitivo do que outros, em que não há qualquer melhoria, pelo que seria importante analisar quais as variáveis associadas ao primeiro grupo.

Alguns estudos sugerem terem sido identificados genes em cromossomas específicos aparentemente relacionados com as alterações neurobioquímicas que poderão estar envolvidas na etiopatogenia dos défices neurocognitivos da esquizofrenia⁸². Para além disso, as questões de farmacogenética não foram ainda consideradas no tratamento farmacológico da disfunção cognitiva associada a esta patologia.

Uma vez que os défices cognitivos na esquizofrenia poderão reflectir alterações nas funções inibitórias, os mesmos poderiam ser alvo de tratamento com fármacos dirigidos ao sistema GABAérgico⁸³. No entanto, não existe ainda evidência suficiente quanto aos possíveis benefícios de tratamentos dirigidos especificamente a este sistema.

A cognição social poderá ser um mediador importante entre o funcionamento cognitivo (básico) e o funcionamento na comunidade^{18,85,86}. Mas será que os antipsicóticos poderão melhorar a cognição social nos doentes com esquizofrenia? Os estudos nessa área são escassos, com amostras de pequenas dimensões ou utilizando apenas

uma medida de cognição social. Contudo, num estudo que procurou comparar o efeito da risperidona, olanzapina e haloperidol, utilizando uma amostra de 100 doentes e uma extensa avaliação da cognição social, não se objectivaram diferenças entre os fármacos neste domínio¹⁹. No entanto, a duração do estudo (oito semanas) poderá não ter sido suficiente para revelar diferenças entre os grupos.

Em suma, o efeito dos antipsicóticos, quer convencionais quer atípicos, sobre a cognição dos doentes com esquizofrenia não é ainda completamente claro, sendo que os antipsicóticos atípicos poderão condicionar um melhor desempenho neurocognitivo, a curto e a longo prazo. Contudo, não é ainda claro que tal perfil se possa traduzir numa melhoria clínica e funcional. Da mesma forma, são necessários mais estudos para se determinar o efeito destes fármacos sobre a cognição social nestes indivíduos.

Tratamento não-farmacológico

Uma vez que o tratamento psicofarmacológico tem demonstrado eficácia limitada nos défices cognitivos associados à esquizofrenia e um impacto ainda menor no funcionamento psicossocial destes doentes, têm sido desenvolvidas várias estratégias terapêuticas não farmacológicas com o intuito de melhorar estas dimensões⁸⁷.

As intervenções psicossociais podem ser divididas em 4 grandes categorias: terapia cognitivo-comportamental, terapia familiar psico-educativa, treino de aptidões sociais e remediação cognitiva^{iv 88,89}. Enquanto a terapia cognitivo-comportamental e a terapia familiar psico-educativa têm como objectivo minimizar os sintomas e as recaídas, melhorando a adesão ao tratamento e por sua vez a funcionalidade do doente⁹⁰, a remediação cognitiva visa a melhoria do desempenho cognitivo.

No entanto, apesar da remediação cognitiva ser uma intervenção comportamental que visa a cognição, esta difere de outras intervenções cognitivo-comportamentais no foco e na metodologia utilizada. A remediação cognitiva aborda os processos cognitivos que estão na base do pensamento, enquanto as intervenções cognitivo-comportamentais abordam a forma e conteúdo do pensamento. Para melhorar o desempenho cognitivo, a remediação cognitiva faz uso de uma diversidade de métodos, individuais ou de grupo, com durações variáveis, computadorizados ou não⁹¹, que visam recuperar, compensar e promover, de forma sistemática, competências neurocognitivas com base no pressuposto da plasticidade do sistema nervoso central⁹². Pressupõe-se que a melhoria das funções cognitivas

^{iv} Intervenção específica para estimulação das funções cognitivas. Apesar da designação “remediação” não nos parecer a mais adequada, decidimos mantê-la pelo seu uso coloquial

como a atenção, a memória e a função executiva, permitirá ao indivíduo um funcionamento social mais adequado.

A literatura sobre remediação cognitiva foi alvo de 6 meta-análises as quais, à excepção de uma⁹⁴, evidenciaram efeitos benéficos ligeiros a moderados traduzidos na diminuição dos défices cognitivos em doentes com esquizofrenia^{87,95-98}. Contudo, apesar dos benefícios no desempenho cognitivo, os seus efeitos no funcionamento são menos claros⁹⁰. Apesar disso, a remediação cognitiva quando associada a programas de reabilitação psicossocial, poderá ter um efeito positivo no *outcome* funcional^{40,87,99}, traduzindo-se na melhoria dos sintomas e do comportamento social¹⁰⁰, bem como na capacidade de resolver problemas no mundo real¹⁰¹. A identificação de várias variáveis preditoras da resposta à remediação cognitiva no funcionamento psicossocial⁸⁷ revestir-se-á de extrema importância, pois possibilitará a selecção dos doentes e metodologias de intervenção mais apropriadas a cada situação, sendo possível deste modo a obtenção de melhores resultados¹⁰². Para além disso, a melhoria no funcionamento cognitivo destes doentes permitirá que os mesmos tenham um benefício acrescido das demais estratégias de reabilitação⁸⁷.

Alguns estudos já realizados neste domínio revelaram que os factores clínicos associados à doença como a cronicidade, o número de hospitalizações, entre outros, parecem influenciar pouco o resultado da remediação cognitiva. Por outro lado, variáveis como a intensidade da intervenção, o tipo de programa e qualificações do terapeuta, bem como os níveis de motivação do doente e os seus hábitos de trabalho foram identificadas como variáveis importantes que parecem distinguir os doentes que melhoram daqueles que não melhoram¹⁰². Curiosamente, a forma de *administração* das sessões, computadorizados ou não, individual ou em grupo, não parece ter um papel relevante nos resultados da intervenção⁹⁷. Quanto ao papel dos défices cognitivos, os resultados dos estudos sugerem que os défices da memória verbal e da atenção parecem ser os melhores preditores para o défice funcional social na comunidade¹⁰³. Para além disso, bons níveis de atenção, memória imediata e atitude colaborante, podem ser elementos-chave para assegurar o sucesso da reabilitação cognitiva.

Um dos programas mais amplamente utilizado é a designada *terapia psicossocial integrada*, consistindo numa intervenção de grupo cognitivo-comportamental, que combina terapias de remediação cognitiva e de cognição social. Numa meta-análise recente de 30 estudos independentes, a terapia psicossocial integrada resultou em melhorias significativas na cognição e no funcionamento psicossocial,

com *effect-sizes* de 0,54 e 0,41 respectivamente, mantendo-se o benefício ao longo de oito meses¹⁰⁴. As terapias integradas também se poderão revelar mais eficientes do ponto de vista económico se for demonstrada a sua capacidade na promoção da adesão ao tratamento e na redução das recaídas⁹⁰.

Relativamente à cognição social, tem existido um interesse crescente nas intervenções psicossociais que visam melhorar esta dimensão da cognição. As intervenções psicossociais utilizam uma variedade de técnicas para melhorar os défices na cognição social, dirigidas a aptidões específicas ou a potenciar as capacidades de integração social. Apesar da evidência crescente segundo a qual a cognição pode ser melhorada com estas estratégias, é necessário determinar se tais melhorias se reflectem noutros domínios cognitivos e no comportamento dos doentes⁶. Apesar de dados preliminares apontarem nesse sentido¹⁰⁵, mais estudos são necessários para fundamentar estes resultados. Possivelmente o treino da cognição social deverá estar interligado a treino de aptidões mais abrangentes, da mesma forma que na remediação cognitiva⁸⁷.

Actualmente, desconhece-se ainda a duração do efeito deste tipo de intervenções. Apesar de terem sido reportados benefícios cinco anos após a remediação cognitiva, na maioria dos casos estes parecem dissipar-se ao fim de dois anos, sugerindo que este tipo de intervenção possa ter que ser mantido por mais tempo, ou repetido regularmente⁹⁰.

Em face do revisto, sugerimos que a melhor estratégia terapêutica passará pela escolha da intervenção mais adequada às necessidades individuais de cada doente (remediação cognitiva, treino de cognição social, terapia cognitivo-comportamental, etc.), inserido num amplo e completo programa de reabilitação psiquiátrica, dado não parecer existir uma intervenção única eficaz numa patologia que é heterogénea e que difere na apresentação ao longo do seu curso⁶.

Em conclusão, a para das terapias farmacológicas, a utilização de estratégias não farmacológicas que evidenciem promover a melhoria da disfunção cognitiva e da funcionalidade, podem contribuir, no seu conjunto, para um melhor prognóstico e um melhor resultado funcional nos doentes com esquizofrenia.

CONSENSOS E DISSENSOS

A natureza dos défices cognitivos na esquizofrenia ainda carece de dados suficientes quanto à sua etiologia (genética, neurobiológica), e quanto à sua relação com o ambiente e outros factores da doença (número de episódios,

comorbilidades, etc). Contudo, a evidência apoia a hipótese segundo a qual os défices cognitivos constituem um domínio separado, ainda que interligado, com outros domínios da sintomatologia da esquizofrenia, sendo as interligações mais fortes entre o domínio cognitivo e o domínio de sintomas negativos.

Por sua vez, parece também existir uma interligação entre os défices cognitivos, os défices da cognição social e os domínios da sintomatologia da esquizofrenia. O modelo que considera a cognição social e a neurocognição como constructos separados é favorecido em relação ao modelo unitário, o mesmo acontecendo com o modelo que considera a cognição social e os sintomas negativos como constructos separados. Este modelo revelou uma associação forte e significativa entre cognição social e neurocognição, e uma associação significativa, embora fraca, entre cognição social e sintomas negativos^{5,19}. Globalmente, estes resultados apoiam a hipótese da cognição social como uma dimensão separada e independente da neurocognição, em associação com os sintomas negativos. De facto, o défice cognitivo parece ser mais elementar do que os défices de cognição social, sendo que a cognição social poderá constituir uma variável mediadora entre a neurocognição e a funcionalidade. Contudo, a conceptualização de cognição social ainda não é consensual, podendo ser considerada como uma função primária ou secundária a outras funções cognitivas. Esta divergência traduz uma relativa insuficiência da investigação actual.

Por fim, a funcionalidade parece depender do funcionamento cognitivo e da sintomatologia, sobretudo negativa. Contudo, as limitações metodológicas dos estudos nesta área impedem uma generalização das conclusões daí retiradas. Ainda assim, os défices da memória verbal e da atenção parecem constituir os melhores factores preditores da funcionalidade na esquizofrenia^{32,58}.

Relativamente ao efeito dos tratamentos farmacológicos, não é ainda totalmente claro o efeito dos antipsicóticos, quer convencionais quer atípicos, sobre a cognição dos doentes com esquizofrenia. No entanto, a literatura sustenta que os antipsicóticos atípicos poderão conferir um melhor desempenho neurocognitivo, a curto e a longo prazo, sem que tal necessariamente se traduza numa melhoria funcional. Mais estudos serão necessários para reforçar os dados actualmente existentes, assim como para se determinar o efeito destes fármacos sobre a cognição social nestes indivíduos.

Por outro lado, a reabilitação cognitiva poderá associar-se a um melhor desempenho cognitivo e eventualmente a uma melhoria na cognição social.

CRÍTICAS E LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS ANALISADOS

Da literatura analisada, constatou-se que os doentes foram recrutados de contextos variados e, apesar de a sua maioria se encontrar clinicamente estabilizada, nem sempre foram utilizadas escalas psiquiátricas para medição da psicopatologia. Para além disso, os doentes, a maioria em seguimento ambulatorio, nem sempre se encontravam em remissão. Em alguns estudos foram incluídos doentes com idades avançadas, o que compromete a aplicabilidade prática dos resultados obtidos relativamente à funcionalidade de tais doentes, tornando-se difícil distinguir que défices cognitivos se associam exclusivamente à doença e quais se devem à idade. Alguns estudos avaliaram doentes crónicos, enquanto outros incluíram indivíduos com doença bipolar, depressão psicótica e outras perturbações. Para além da heterogeneidade das amostras, na maioria dos estudos estas eram relativamente reduzidas. Na maior parte dos estudos, também não foi controlado o efeito da terapêutica em curso.

Relativamente à metodologia de avaliação, uma porção significativa dos estudos avaliou a relação entre as variáveis cognitivas, clínicas e funcionalidade dos doentes. A medição da melhoria encontra-se limitada devido ao efeito de tecto, ou seja, os doentes com piores desempenhos cognitivos apresentaram maior mudança no desempenho cognitivo e na funcionalidade do que os doentes que na avaliação de base apresentavam menores défices e maior funcionalidade. Contudo, apesar de tal mudança poder ser mais significativa no grupo com maiores défices, do ponto de vista prático, tais mudanças poderão não traduzir uma melhor funcionalidade, pois pequenas melhorias, ainda que não significativas nos doentes com melhores desempenhos, poderão traduzir-se numa melhor funcionalidade e empregabilidade.

Em síntese, são necessários estudos longitudinais, com amostras homogéneas, grupos de controlo, e intervalos de tempo adequados, para uma adequada avaliação da resposta às intervenções terapêuticas efectuadas. Para além disso, no futuro deverão ser utilizadas baterias de avaliação padronizadas que contemplem a avaliação da neurocognição, da cognição social e da funcionalidade nos doentes com esquizofrenia, para que os resultados de diferentes estudos possam ser comparáveis.

CONCLUSÃO

No presente artigo o GTE apresentou definições dos conceitos de (neuro)cognição, cognição social e funcionalidade, sintetizou a evidência das disfunções dos três conceitos, tendo em conta a sua interligação, e analisou os métodos disponíveis para a sua avaliação.

Os défices cognitivos estão presentes na grande maioria dos doentes com esquizofrenia, estão presentes à data da manifestação dos sintomas e parecem ser mais marcados nos domínios da memória verbal, da vigilância e atenção, da memória de trabalho, do quociente intelectual, da linguagem e do funcionamento executivo. Tais défices parecem constituir um dos principais determinantes da funcionalidade destes doentes.

Com base na literatura consultada, para o GTE os défices da memória verbal e da atenção poderão constituir os melhores factores preditores da funcionalidade na esquizofrenia. Parece-nos importante realçar que a cognição social poderá constituir um constructo mediador entre a neurocognição e a funcionalidade.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Sofia Brissos é consultora na área da psiquiatria para a Janssen-Cilag Portugal.

Fontes de financiamento:

Este trabalho teve uma Bolsa da Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. Não houve por parte desta companhia farmacêutica qualquer interferência na elaboração do trabalho e escrita dos resultados. O trabalho teve o apoio técnico da EuroTrials, Consultores Científicos.

BIBLIOGRAFIA

1. KOPELOWICZ A, LIBERMAN RP, VENTURA J, ZARATE R, MINTZ J: Neurocognitive correlates of recovery from schizophrenia. *Psychological Medicine* 2005;35:1165-73
2. SHARMA T, ANTONOVA L: Cognitive function in schizophrenia Deficits, functional consequences, and future treatment. *Psychiatr Clin N Am*, 2003;26:25-40
3. HARVEY P: Cognitive Impairment in elderly patients with schizophrenia: age related changes. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:S78-S85
4. BADCOCK J, DRAGOVIC M, FLAVIE, WATERS F, JABLENSKY A: Dimensions of intelligence in schizophrenia: evidence from patients with preserved, deteriorated and compromised intellect. *J Psychiat Res* 2005;39:11-19
5. SERGI MJ, RASSOVSKY Y, WIDMARK C et al: Social cognition in schizophrenia: relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophrenia research* 2007;90:316-324
6. PENN DL, SANNA LJ, ROBERTS DL: Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophrenia Bulletin* 2008;34:408-411
7. GREEN MF, OLIVIER B, CRAWLEY JN, PENN DL, SILVERSTEIN S: Social cognition in schizophrenia: recommendations from the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference. *Schizophrenia Bulletin* 2005;31:882-7
8. BRÛNE M, ABDEL-HAMID M, LEHMKÄMPER C, SONNTAG C: Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: what predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophrenia Research* 2007;92:151-9
9. MARQUES-TEIXEIRA J: Conceito da funcionalidade em doentes com perturbações mentais. *Revista Saúde Mental* 2008;X:7-8
10. APIQUIAN R, ULLOA RE, HERRERA-ESTRELLA M et al: Validity of the Spanish version of the Personal and Social Performance scale in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2009; 112(1-3):181-6
11. GREEN MF, KERN RS, BRAFF DL, MINTZ J: Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the «right stuff»? *Schizophr Bull*. 2000;26(1):119-136
12. WILK: Brief cognitive assessment in schizophrenia: normative data for the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status 1. *Schizophrenia Research* 2004;70:175-186
13. KEEFE: The brief assessment of cognition in schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia Research* 2004; 68:283-297
14. FRAY PJ, ROBBINS TW, SAHAKIAN BJ: Neuropsychiatric applications of CANTAB. *Intl J Geriatr Psychiatry* 1996;11:329-336
15. MARQUES-TEIXEIRA J: Manual de Avaliação da Disfunção Cognitiva na Esquizofrenia. Lisboa: Vale e Vale, Eds 2005
16. NUECHTERLEIN KH, GREEN MF, KERN RS et al: The MATRICS consensus cognitive battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 2008;165:203-213
17. GREENWALD AG, MCGHEE DE, SCHWARTZ JKL: Measuring individual differences in implicit cognition: the implicit association test. *JPS* 1998;74:1464-80
18. BREKKE JS, HOE M, LONG J, GREEN MF: How neurocognition and social cognition influence functional change during community-based psychosocial rehabilitation for individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2007;33:1247-56
19. SERGI MJ, GREEN MF, WIDMARK C et al: Social cognition and neurocognition: effects of risperidone, olanzapine, and haloperidol. *Am J Psychiatry* 2007;164:1585-92
20. PENN D, ROBERTS DL, MUNT ED, SILVERSTEIN E, JONES N, SHEITMAN B: A pilot study of social cognition and interaction training (SCIT) for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2005;80:357-9
21. LITRELL KH, PETTY RG, HILLIGOSS NM, KIRSHNER CD, JOHNSON CG: Improvement in social cognition in patients with schizophrenia associated with treatment with olanzapine. *Schizophrenia Research* 2004;66:201-2
22. BELL M, TSANG HWH, GREIG TC, BRYSON GJ: Neurocognition, social cognition, perceived social discomfort, and vocational outcomes in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2009;35:738-747
23. CHOI K-H, KWON J-H: Social cognition enhancement training for schizophrenia: a preliminary randomized controlled trial. *Community Mental Health Journal* 2006;42:177-187
24. BRYSON G, BELL MD: Initial and final work performance in schizophrenia: cognitive and symptom predictors. *J Nerv Ment Dis* 2003;191:87-92
25. PENN DL, ROBERTS DL, COMBS D, STERNE A: The devel-

- opment of the social cognition and interaction training program for schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatric services* 2007; 58:449-451
26. American Psychiatric Association: *DSM-IV-TR Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais* (4ª Edição, texto revisto). Lisboa: Climepsi Editores 2004
27. MCGURK SR, MELTZER HY: The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2000;45:175-184
28. DICKINSON D, COURSEY RD: Independence and overlap among neurocognitive correlates of community functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2002;56:161-170
29. YAMASHITA C, MIZUNO M, NEMOTO T, KASHIMA H: Social cognitive problem-solving in schizophrenia: associations with fluency and verbal memory. *Psychiatry Research* 2005; 134:123-9
30. MILEV P, HO B-C, ARNDT S, ANDREASEN NC: Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2005;162:495-506
31. PERLICK DA, ROSENHECK RA, KACZYNSKI R, BINGHAM S, COLLINS J: Association of symptomatology and cognitive deficits to functional capacity in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2008;99:192-9
32. MOHAMED S, ROSENHECK R, SWARTZ M, STROUP S, LIEBERMAN JA, KEEFE RSE: Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165:978-987
33. MATZA LS, BUCHANAN R, PURDON S, BREWSTER-JORDAN J, ZHAO Y, REVICKI DA: Measuring changes in functional status among patients with schizophrenia: the link with cognitive impairment. *Schizophrenia Bulletin* 2006;32:666-678
34. ADDINGTON J, ADDINGTON D, GASBARRE L: Neurocognitive and social functioning in schizophrenia and other diagnoses. *Schizophrenia Research* 2001;48:367-8
35. VELLIGAN DI, BOW-THOMAS CC, MAHURIN RK, MILLER AL, HALGUNSETH LC: Do specific deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? *J Nerv Ment Dis* 2000;188:518-524
36. VAN BEILEN M, KIERS HAL, BOUMA A et al: Cognitive deficits and social functioning in schizophrenia: a clinical perspective. *The Clinical Neuropsychologist* 2003;17:507-514
37. VELLIGAN DI, PRIHODA TJ, SUI D, RITCH JL, MAPLES N, MILLER AL: The effectiveness of quetiapine versus conventional antipsychotics in improving cognitive and functional outcomes in standard treatment settings. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:524-531
38. PROUTEAU A, VERDOUX H, BRIAND C et al: The crucial role of sustained attention in community functioning in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 2004;129:171-7
39. REED RA, HARROW M, HERBENER ES, MARTIN EM: Executive function in schizophrenia: is it linked to psychosis and poor life functioning? *J Nerv Ment Dis* 2002;190:725-732
40. BELL MD, TSANG HWH, GREIG T, BRYSON G: Cognitive predictors of symptom change for participants in vocational rehabilitation. *Schizophrenia Research* 2007;96:162-8
41. EVANS JD, BOND GR, MEYER PS et al: Cognitive and clinical predictors of success in vocational rehabilitation in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004;70:331-342
42. KURTZ MM, WEXLER BE, FUJIMOTO M, SHAGAN DS, SELTZER JC: Symptoms versus neurocognition as predictors of change in life skills in schizophrenia after outpatient rehabilitation. *Schizophrenia Research* 2008;102:303-311
43. TWAMLEY EW, DOSHI RR, NAYAK GV et al: Generalized cognitive impairments, ability to perform everyday tasks, and level of independence in community living situations of older patients with psychosis. *Am J Psychiatry* 2002;159:2013-20
44. 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* 2000;10:323-9
45. LANCASTER RS, EVANS JD, BOND GR, LYSAKER PH: Social cognition and neurocognitive deficits in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2003;191:295-9
46. GOLDMAN HH, SKODOL AE, LAVE TR: Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning. *Am J Psychiatry* 1992;149:1148-56
47. HEINRICHS Z: Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998; 12:426-445
48. RUND: A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin* 1998;24:425-435
49. GREEN MF, KERN RS, HEATON RK: Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia Research* 2004;72:41-51
50. ROBINSON LJ, THOMPSON JM, GALLAGHER P et al: A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affective Disorders* 2006;93:105-115
51. LEE J, PARK S: Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnormal Psychol* 2005;114:599-611
52. FIORAVANTI M, CARLONE O, VITALE B, CINTI M, CLARE L: A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology Review* 2005;15:73-95
53. NIEUWENSTEIN MR, ALEMAN A, DE HAAN EHF: Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *Journal of Psychiatric Research* 2001;35:119-125
54. ALLEN DN, GOLDSTEIN G, WARNICK E: A consideration of neuropsychologically normal schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2003;9:56-63
55. PEUSKENS J, DEMILY C, THIBAUT F: Treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Clinical Therapeutics* 2005; 27:S25-S37
56. BRYSON G, GREIG T, LYSAKER P, BELL M: Longitudinal Wisconsin Card Sorting performance in schizophrenia patients in rehabilitation. *Applied Neuropsychology* 2002;9:203-209
57. KURTZ MM: Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophrenia Research* 2005;74:15-26
58. GREEN MF: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153:321-330
59. SERGI MJ, RASSOVSKY Y, NUECHTERLEIN KH, GREEN MF: Social perception as a mediator of the influence of early visual processing on functional status in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:448-454
60. SMITH TE, HULL JW, ROMANELLI S, FERTUCK E, WEISS KA: Symptoms and neurocognition as rate limiters in skills train-

- ing for psychotic patients. *Am J Psychiatry* 1999;156:1817-8
61. SMITH TE, HULL JW, GOODMAN M et al: The relative influences of symptoms, insight, and neurocognition on social adjustment in schizophrenia and schizoaffective disorders. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:102-8
62. ADDINGTON J, ADDINGTON D: Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophrenia Research* 2000;44:47-56
63. WILLIAMS LM, WHITFORD TJ, FLYNN G et al: General and social cognition in first episode schizophrenia: identification of separable factors and prediction of functional outcome using the IntegNeuro test battery. *Schizophrenia research* 2008;99:182-191
64. BRISSOS S, DIAS VV, CARITA AI, MARTINEZ-ARÁN A: Quality of life in bipolar type I disorder and schizophrenia in remission: clinical and neurocognitive correlates. *Psychiatry Res* 2008;160:55-62
65. DICKINSON D, BELLACK AS, GOLD JM: Social/communication skills, cognition, and vocational functioning in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 2007;33:1213-1220
66. PINKHAM AE, PENN DL: Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skill in schizophrenia. *Psychiatry Research* 2006;143:167-178
67. HARVEY PD, GREEN MF, KEEFE RSE, VELLIGAN DI: Cognitive functioning in schizophrenia: a consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness. *J Clin Psychiatry* 2004;65:361-372
68. KASPER S, RESINGER E: Cognitive effects and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:27-38
69. CHUA L, CHONG SA, PANG E, NG VPY, CHAN YH: The effect of risperidone on cognitive functioning in a sample of Asian patients with schizophrenia in Singapore. *Singapore Med J* 2001;42:243-246
70. HARVEY PD: Ziprasidone and cognition: the evolving story. *J Clin Psychiatry* 2003;64[Suppl 19]:33-9
71. STRATTA P, DONDOA P, ROSSI A, ROSSI A: Executive function assessment of patients with schizophrenic disorder residual type in olanzapine treatment: an open study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005;20:401-8
72. KERN RS, GREEN MF, CORNBLATT BA et al: The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology* 2006;187:312-320
73. BILDER RM, GOLDMAN RS, VOLAVKA J et al: Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:1018-1028
74. REMILLARD S, POURCHER E, COHEN H: The effect of neuroleptic treatments on executive function and symptomatology in schizophrenia: a 1-year follow up study. *Schizophrenia Research* 2005;80:99-106
75. KEEFE RSE, YOUNG CA, ROCK SL, PURDON SE, GOLD JM, BREIER A: One-year double blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2006;81:1-15
76. POTKIN SG, FLEMING K, JIN Y, GULASEKARAM B: Clozapine enhances neurocognition and clinical symptomatology more than standard neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:479-483
77. KEEFE RSE, BILDER RM, DAVIS SM et al: Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:633-647
78. LINDENMAYER J-P, KHAN A, ISKANDER A, ABAD MT, PARKER B: A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:368-379
79. KEEFE RSE, SEIDMAN LJ, CHRISTENSEN BK et al: Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry* 2004;161:985-995
80. KEEFE RSE, SWEENEY JA, GU H et al: Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007;164:1061-71
81. MARDER SR: Drug initiatives to improve cognitive function. *J Clin Psychiatry* 2006;67:S31-S35
82. JANN MW: Implications for atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: neurocognition effects and a neuroprotective hypothesis. *Pharmacotherapy* 2004;24:1759-83
83. MENZIES L, OOI C, KAMATH S et al: Effects of α -aminobutyric acid-modulating drugs on working memory and brain function in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:156-167
84. MELTZER HY, BOBO WV, NUAMAH IF et al: Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia pooled data from three 6-week, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:817-829
85. ADDINGTON J, SAEEDI H, ADDINGTON D: Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in psychosis? *Schizophrenia Research* 2006;85:142-150
86. VAUTH R, RÜSCH N, WIRTZ M, CORRIGAN PW: Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Research* 2004;128:155-165
87. MCGURK SR, TWAMLEY EW, SITZER DI, MCHUGO GJ, MUESER KT: A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164:1791-1802
88. PFAMMATTER M, JUNGHAN UM, BRENNER HD: Efficacy of psychological therapy in schizophrenia: conclusions from meta-analyses. *Schizophrenia Bulletin* 2006;32:S64-S80
89. RODER V, BRENNER HD, MULLER D et al: Development of specific social skills training programmes for schizophrenia patients: results of a multicentre study. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:363-371
90. PATTERSON TL, LEEUWENKAMP OR: Adjunctive psychosocial therapies for the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2008;100:108-119
91. WEXLER BE, BELL MD: Cognitive remediation and vocational rehabilitation for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2005;31:931-941
92. VELLIGAN DI, KERN RS, GOLD JM: Cognitive rehabilitation for schizophrenia and the putative role of motivation and expectancies. *Schizophrenia Bulletin* 2006;32:474-485
93. BELL M, BRYSON G, GREIG T, CORCORAN C, WEXLER B: Neurocognitive enhancement therapy with work therapy: effects on neuropsychological test performance. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:763-8

94. PILLING S, BEBBINGTON P, KUIPERS E et al: Psychological treatments in schizophrenia: II meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychological Medicine* 2002;32:783-791
95. KURTZ MM, MOBERG PJ, GUR RC, GUR RE: Approaches to cognitive remediation of neuropsychological deficits in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev* 2001; 11:197-209
96. SUSLOW T, SCHONAUER K, AROLT V: Attention training in the cognitive rehabilitation of schizophrenic patients: a review of efficacy studies. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:15-23
97. KRABBENDAM L, ALEMAN A: Cognitive rehabilitation in schizophrenia: a quantitative analysis of controlled studies. *Psychopharmacology* 2003;169:376-382
98. TWAMLEY EW, JESTE DV, BELLACK AS: A review of cognitive training in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2003; 29:359-382
99. MCGURK SR, MUESER KT, PASCARIS A: Cognitive training and supported employment for persons with severe mental illness: one-year results from a randomized controlled trial. *Schizophrenia Bulletin* 2005;31:898-909
100. WYKES T, REEDER C, WILLIAMS C, CORNER J, RICE C, EVERITT B: Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? Results from an exploratory trial in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2003;61:163-174
101. MEDALIA A, REVHEIM N, CASEY M: Remediation of problem-solving skills in schizophrenia: evidence of a persistent effect. *Schizophrenia Research* 2002;57:165-171
102. MEDALIA A, RICHARDSON R: What predicts a good response to cognitive remediation interventions? *Schizophrenia Bulletin* 2005;31:942-953
103. KUPERBERG G, HECKERS S: Schizophrenia and cognitive function. *Cur Opin Neurobiol* 2000;10:205-210
104. RODER V, MUELLER DR, MUESER KT, BRENNER HD: Integrated psychological therapy (IPT) for schizophrenia: is it effective? *Schizophrenia Bulletin* 2006;32:S81-S93
105. COMBS DR, ADAMS SD, PENN DL, ROBERTS D, TIEGREEN J, STERN P: Social cognition and interaction training (SCIT) for inpatients with schizophrenia spectrum disorders: preliminary findings. *Schizophrenia Research* 2007;91:112-6

