



Psicologia em Pesquisa

<https://periodicos.ufjf.br/index.php/psicologiaempesquisa>



Esquizofrenia e cognição: entendendo as dimensões atencionais, perceptuais e mnemônicas da esquizofrenia

Schizophrenia and cognition: understanding the attentional, perceptual and mnemonic dimensions of schizophrenia

Esquizofrenia y cognición: comprensión de las dimensiones atencional, perceptivas y mnemotécnicas de la esquizofrenia

Jorge Gelvane Tostes¹, Ana Claudia Bellini de Vasconcelos², Carla Benedita da Silva Tostes³, Kesley Albert Neves Dias de Brito⁴, Thales Fernandes de Souza⁵ & Renato Leonardo de Freitas⁶

¹ Faculdade de Medicina de Itajubá. *E-mail*: jorge.tostes@fmit.edu.br *ORCID*: <https://orcid.org/0000-0002-7066-1109>

² Faculdade de Medicina de Itajubá. *E-mail*: anabellvasco@hotmail.com *ORCID*: <https://orcid.org/0000-0002-5249-030X>

³ Faculdade de Medicina de Itajubá. *E-mail*: cbstostes@gmail.com *ORCID*: <https://orcid.org/0000-0001-6139-9690>

⁴ Faculdade de Medicina de Itajubá. *E-mail*: kesleyadn@hotmail.com *ORCID*: <https://orcid.org/0000-0002-8941-073X>

⁵ Faculdade de Medicina de Itajubá. *E-mail*: thalesfsouza@hotmail.com *ORCID*: <https://orcid.org/0000-0002-4575-0046>

⁶ Universidade Federal de Alfenas – Unifal. *E-mail*: defretias.rl@gmail.com *ORCID*: <https://orcid.org/0000-0003-1799-5326>

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave e incapacitante que tem como critérios diagnósticos sintomas positivos, negativos, discurso e pensamento desorganizado ou catatônico. Cursa com importantes disfunções cognitivas com impactos na atenção, na função executiva, em memória operacional e de trabalho, entre outras. Tais déficits podem estar presentes antes dos sintomas positivos ou mesmo, de maneira subsindrômica desde a infância desses indivíduos. A hipótese dopaminérgica é a mais aceita na gênese das disfunções neuroquímicas, mas há cada vez mais evidência do envolvimento de outros sistemas como o glutamatérgico e o serotoninérgico. No que se refere especificamente aos déficits cognitivos, destacam-se disfunções em córtex pré-frontal, especialmente sua porção dorsolateral e suas conexões com o hipocampo. Entende-se ainda que é muito importante a avaliação cognitiva das pessoas acometidas por essa patologia e existem baterias de testes neuropsicológicos disponíveis como é o caso do *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) e de testes validados no Brasil como o *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (BACS). Tendo em vista a elevada perda de funcionalidade e qualidade de vida desses pacientes, sobretudo daqueles mais acometidos na capacidade cognitiva, há uma necessidade de maiores esforços para o entendimento desse complexo transtorno com vistas a tratamentos mais eficazes e até mesmo desenvolvimento de estratégias preventivas.

PALAVRAS-CHAVE:

Esquizofrenia; Psicose; Cognição; Funcionalidade.

ABSTRACT

Schizophrenia is a serious and disabling mental disorder whose diagnostic criteria are positive or negative symptoms, disorganized or catatonic speech and thinking. It takes place with important cognitive dysfunctions with impacts on attention, executive function, working memory, among others. Such deficits may be present before positive symptoms or even, in a subsyndromal manner since the childhood of these individuals. The dopaminergic hypothesis is the most accepted in the genesis of neurochemical disorders, but there is increasing evidence of the involvement of other systems such as glutamatergic and serotonergic. With regard specifically to cognitive deficits, dysfunctions in the prefrontal cortex stand out, especially its dorsolateral portion and its connections with the hippocampus. It is also understood that the cognitive test of people affected by this pathology is very important and there are neuropsychological tests batteries available, such as *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) and tests validated in Brazil such as the *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (BACS). Considering the high loss of functionality and life quality of these patients, especially those more affected in cognitive ability, there is a need for greater efforts to understand this complex disorder aiming more effective treatments and even the development of preventive strategies.

KEYWORDS:

Schizophrenia; Psychosis; Cognition; Functionality.

RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno mental grave e incapacitante cuyos criterios de diagnóstico son síntomas positivos, negativos, habla y pensamiento desorganizados o catatónicos. Se lleva a cabo con importantes disfunciones cognitivas con impactos en la atención, la función ejecutiva, el trabajo y la memoria de trabajo, entre otros. Tales déficits pueden estar presentes antes de los síntomas positivos o incluso, de manera subsindrômica desde la infancia de estos individuos. La hipótesis dopaminérgica es la más aceptada en la génesis de los trastornos neuroquímicos, pero cada vez hay más evidencia de la participación de otros sistemas como el glutamatérgico y el serotoninérgico. Con respecto específicamente a los déficits cognitivos, se destacan las disfunciones en la corteza prefrontal, especialmente su porción dorsolateral y sus conexiones con el hipocampo. También se entiende que la evaluación cognitiva de las personas afectadas por esta patología es muy importante y hay baterías de pruebas neuropsicológicas disponibles, como la *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) y pruebas validadas en Brasil como el *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (BACS). En vista de la alta pérdida de funcionalidad y calidad de vida de estos pacientes, especialmente los más afectados por la capacidad cognitiva, existe la necesidad de realizar mayores esfuerzos para comprender este complejo trastorno con miras a tratamientos más efectivos e incluso el desarrollo de estrategias preventivas.

PALABRAS CLAVE:

Esquizofrenia, Psicosis, Cognición, Funcionalidad.

Informações do artigo:

Jorge Gelvane Tostes
jorge.tostes@fmit.edu.br

Recebido em: 18/04/2020
Aceito em: 02/09/2020

A esquizofrenia tem sido considerada um transtorno mental comumente associado a prejuízos funcionais, sociais e econômicos significativos. Possui uma prevalência variável em torno de 1% da população, manifesta-se tipicamente mais cedo nos homens que em mulheres e o início dos sintomas geralmente ocorre no final da adolescência e idade adulta jovem. No entanto, sem diferenças numéricas entre os gêneros (Kaneko, 2018).

O conceito de esquizofrenia utilizado até os dias atuais é fundamentado nas linhas de pensamento de Emil Kraepelin e Eugene Bleuler. Em 1896, Kraepelin a descreveu como demência precoce e definiu uma classificação de transtornos mentais que se baseava no modelo médico. O termo esquizofrenia foi descrito, primeiramente, por Bleuler e fazia referência a uma divisão ou fragmentação da mente, pensamento “separado” da realidade, dissociação entre o pensamento do doente e a realidade física do seu corpo e do ambiente (Sadock, Sadock, & Ruiz, 2017, p. 300). Ainda no século XIX, Kraepelin descreveu os processos fundamentais da esquizofrenia como sendo a destruição da vontade e a debilitação da personalidade (Castro Ferreira et al., 2010).

Ainda não se conhece a causa exata da esquizofrenia, mas estudos apontam se tratar de um distúrbio poligênico mediado por fatores ambientais e do desenvolvimento. Fatores genéticos desempenham um papel importante, assim como alterações na neurotransmissão de dopamina na via mesolímbica (responsável por sintomas positivos) e na via mesocortical produzindo sintomas negativos e cognitivos. Adicionalmente, há a hipótese glutamatérgica que considera alterações na conectividade neuronal pré-frontal dos pacientes afetados pela enfermidade (Stepnicki, Kondej, & Kaczor, 2018). Além dessas hipóteses já bem fundamentadas, outros sistemas e vias também podem estar envolvidos em sua gênese.

O diagnóstico da esquizofrenia é baseado na avaliação abrangente da história do paciente, juntamente com os sinais e sintomas, sendo realizado, portanto, clinicamente (Clementz et al., 2016). No entanto, existem critérios diagnósticos estabelecidos por protocolos internacionais definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), através da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima

revisão (Iacoponi, 1998) ou pela *American Psychiatric Association* (APA, 2013) através do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V) que auxiliam na identificação dos portadores do transtorno.

A mais recente classificação dos transtornos mentais (DSM-V), diferentemente de edições anteriores que consideravam cada transtorno de maneira isolada, apresenta-os como parte de um *continuum* ou espectro que, por sua vez, configura variações sintomatológicas quantitativas no curso da doença. Além disso, O DSM-V também aboliu os subtipos de esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatônica indiferenciada e residual). Estes apresentavam pouca validade e não refletiam diferenças quanto ao curso da patologia ou resposta ao tratamento (Araújo & Lotufo Neto, 2014).

O DSM-V aponta para a possibilidade de esquizofrenia quando o paciente apresenta pelo menos dois ou mais dos seguintes sintomas característicos: delírios, alucinações, fala desorganizada, comportamento desorganizado ou catatônico e sintomas negativos. Há a obrigatoriedade de que pelo menos um dos sintomas, entre os três primeiros, deva ocorrer. Os sintomas devem ser evidentes por um período de no mínimo um mês. Sinais e sintomas prodrômicos ou atenuados do transtorno com prejuízos sociais, ocupacionais ou de cuidados também podem estar presentes (APA, 2013).

A apresentação clínica da esquizofrenia pode ser caracterizada por sintomas psicóticos positivos como as alucinações auditivas e delírios persecutórios, sintomas negativos, incluindo baixa motivação e expressão verbal e não verbal diminuídas, além de comprometimento cognitivo. Além da sintomatologia citada, também é possível ocorrer discurso e comportamento desorganizados, bem como catatonia ou agitação. Geralmente são os sintomas positivos que levam o paciente a procurar tratamento. São esses sintomas o foco principal de ação dos antipsicóticos, além de serem tratados com maior efetividade, enquanto os sintomas negativos tendem a atrair menos atenção e geralmente persistem como sintomas residuais após o tratamento (Kaneko, 2018).

No grupo dos sintomas negativos, observa-se a ausência de funções que estão presentes em indivíduos saudáveis. São mais difíceis de serem avaliados com precisão devido a sua complexidade (Vasconcelos, 2014). Eles podem ser classificados em duas categorias, sendo elas a diminuição da expressão emocional, que

envolve alogia e embotamento afetivo e a avolição, que se relaciona com anedonia, desmotivação, isolamento social e incapacidade de reconhecimento de emoções. Na fase prodrômica, os sintomas negativos se destacam simultaneamente aos distúrbios de humor e aos déficits cognitivos. Essa situação fundamenta a ideia da natureza primária dos sintomas negativos e propõe que podem ser motivadores da transição para a psicose (Pek et al., 2019). Mediante o exposto, há que se destacar que, tanto a sintomatologia negativa quanto os déficits cognitivos podem ter papel central na evolução da esquizofrenia e seu prognóstico.

Disfunções neurobiológicas na esquizofrenia

A hipótese dopaminérgica é o principal fundamento da investigação e tratamento da enfermidade até a atualidade. Em sua versão inicial, essa hipótese considerava que os sintomas psicóticos seriam devidos a uma liberação exacerbada de dopamina no sistema límbico. No entanto, com o tempo, há um melhor entendimento do processo e um detalhamento maior das alterações como a observação de hipofunção dopaminérgica pré-frontal aliada a hiperativação estriatal (Lau et al., 2013).

Em conformidade com essa hipótese, entende-se que o excesso de liberação de dopamina na via mesolímbica está fortemente associado a sintomas positivos da doença. Por outro lado, alterações em outras vias de neurotransmissão dopaminérgica, que comumente se associam a diminuição da motivação, aprendizado e busca por recompensas, caracterizam os sintomas negativos. Essa desregulação dopaminérgica associada aos sintomas negativos já pode estar presente antes mesmo do início dos sintomas psicóticos emergirem, como demonstram alguns estudos (Stepnicki, Kondej, & Kaczor, 2018).

A heterogeneidade dos sintomas psicóticos pode estar relacionada ao envolvimento de diversas regiões cerebrais que se interconectam. A disfunção nas conexões entre hipocampo e o tálamo e também a hiperativação desta região, bem como entre o estriado e o hipocampo, tem sido associada às alucinações auditivas. Com isso, a conexão disfuncional tálamo-cortical, principalmente com o hipocampo, pode dificultar representações internas ou externas do processo auditivo (Amad et al., 2014). Por outro lado, os delírios poderiam ser devido a uma hiperativação do córtex pré-frontal associada a um aumento da atividade das redes estriatais e talâmicas (Cao et al., 2018).

Corroborando com os achados descritos previamente, Sheffield e Barch (2016) adicionam o entendimento de que há uma disfunção de conectividade entre as regiões corticais e subcorticais, como entre o córtex frontal e o tálamo e entre o cerebelo e o córtex cingulado posterior. Além disso, apontam que déficits em uma dessas regiões podem danificar a função inteira da rede. Ademais, outras estruturas também podem afetar essa rede através de conexões disfuncionais com o tálamo, como é o caso interações com hipocampo e a amígdala, sendo estes últimos envolvidos na assimilação sensorial e controle da emoção (Cachia et al., 2020).

O tálamo constitui, então, a fonte central nas redes envolvidas na psicose e esquizofrenia, tendo como função retransmitir grande parte das informações que chegam ao córtex. Entende-se que a disfunção dopaminérgica tem grande relação com a psicose aguda, não se restringindo à esquizofrenia, podendo também ser vista em outros distúrbios psicóticos e também na psicose subclínica (Kesby et al., 2018).

Além das disfunções no sistema dopaminérgico, outros sistemas de neurotransmissão também estão envolvidos na gênese da esquizofrenia, como é o caso do sistema glutamatérgico. Já está bem estabelecido que disfunções glutamatérgicas podem contribuir para o processo. Esse sistema tem a função de modular a plasticidade sináptica e o microcircuito cortical. A serotonina também parece estar envolvida, uma vez que a sobrecarga serotoninérgica no núcleo dorsal da rafe pode perturbar a atividade de neurônios corticais. Além dos sistemas glutamatérgico e serotoninérgico, há ainda outras vias e receptores que também podem estar envolvidos, como adrenalina, histamina, muscarínicos e nicotínicos. Além disso, há estudos que apontam para um papel da inflamação e estresse oxidativo no patomecanismo destes transtornos (Stepnicki, Kondej, & Kaczor, 2018).

Esquizofrenia e cognição

Os déficits cognitivos são uma característica essencial em grande parte das pessoas com esquizofrenia (Kaneko, 2018). O conceito de cognição engloba as várias capacidades necessárias para operar diversas funções, tais como a concentração, solucionar problemas, aprender e realizar escolhas (Monteiro & Louzã, 2007). Ainda que os sintomas positivos e negativos oscilem no curso da doença, os déficits cognitivos persistem e podem estar ligados à perda funcional e não obrigatoriamente aos sintomas clínicos (Pek et al.,

2019). A incapacidade funcional nesse transtorno pode abranger um conjunto de déficits adaptativos que se acumulam, resultando em uma diminuição da qualidade de vida. Encontram-se comumente prejudicadas as habilidades para o trabalho, relações sociais e capacidade de reconhecer expressões faciais (Pek et al., 2019).

Na atualidade, tem-se dado cada vez mais importância às condições que possam estar intimamente ligadas à qualidade de vida dos portadores da doença. Entre aquelas que podem representar maior gravidade nesse campo, destacam-se os sintomas negativos e os déficits em cognição social, que são comumente encontrados nos portadores do transtorno (Kucwaj & Chuderski, 2020).

Nesse sentido, há a observação de que muitos pacientes com esquizofrenia já apresentam prejuízos cognitivos graves, demonstrando uma performance média, em diferentes domínios da função cognitiva, entre 1,5 e 2,0 desvios padrão abaixo da média da população saudável (Santosh, Dutta Roy, & Kundu, 2013). Mesmo pacientes que, consoante a avaliações neuropsicológicas, não possuem problemas cognitivos nos testes realizados, ainda, sim, podem apresentar uma funcionalidade significativamente abaixo do esperado. Com isso, esses déficits também foram considerados como os preditores mais associados ao sucesso ou fracasso nos diferentes aspectos de sua capacidade funcional (Monteiro & Louzã, 2007). O desempenho prejudicado é observado em domínios cognitivos como memória verbal e de trabalho, atenção e funções executivas, sendo que tais déficits provavelmente estão associados à função reduzida ou ineficiente de redes neurais relacionadas (Kaneko, 2018).

Comumente as funções cognitivas não apresentam grande relação com a gravidade dos sintomas psicóticos. Isso pode ser visto no decorrer da doença, podendo indicar que os déficits cognitivos não seriam derivados dos sintomas positivos (Keefe et al., 2012), mas que poderiam até mesmo anteceder o aparecimento desses últimos.

Neurobiologia das disfunções cognitivas na esquizofrenia

A cognição é essencial para a vida humana e nos habilitam para o autocuidado, para as relações sociais e o trabalho. Na esquizofrenia, pode haver prejuízo dessas funções em todas as fases (Teigset, Mohn, & Rund, 2020), sendo os distúrbios da função executiva os déficits cognitivos mais comumente observados. Ademais,

como previamente observado, os sintomas negativos, que comumente se associam à sintomatologia cognitiva, são muito semelhantes àqueles observados em pacientes com lesões do córtex pré-frontal dorsomedial (CPFDM) e estruturas relacionadas (Orellana, Slachevsky, 2013).

Por outro lado, no que se refere especificamente aos déficits cognitivos, os pacientes apresentam prejuízos em tarefas relacionadas ao córtex pré-frontal dorso lateral (CPFDL). Os circuitos neurais relacionados à tomada de decisão e controle cognitivo tem, nessa região, a sua localização principal (Teigset, Mohn, & Rund, 2020). Ainda é importante salientar que, como o córtex pré-frontal do feto é o último a amadurecer, conseqüentemente ele pode ser mais suscetível a problemas de crescimento e de complicações pré e perinatais, podendo afetar diretamente as redes neuronais e prejudicar principalmente o desenvolvimento da função executiva (Teigset, Mohn, & Rund, 2020).

Além da função executiva, outro prejuízo habitual em pacientes com esquizofrenia é o comprometimento da memória de trabalho. Repovs et al. (2011) e Unschuld et al. (2014) encontraram associações entre seu desempenho e a conectividade da rede frontoparietal. Indicaram que a conectividade da rede entre cerebelo, córtex frontal e córtex parietal reduzida estava relacionada a pior performance da memória de trabalho, enquanto Unschuld et al. (2014) mostraram que o aumento da conectividade de rede intraponto-parietal também se associava ao mesmo fenômeno. Já em relação à memória episódica, ela comumente é associada à função das regiões temporais mediais e hipocampo, sendo observado que o córtex temporal lateral é ativado em pessoas hígdas durante a codificação de uma tarefa utilizando esse tipo de memória (Kirchhoff et al., 2012), podendo-se inferir que a conectividade dessa área pode ser relevante para a funcionalidade de memória episódica (Sheffield & Barcha, 2016).

Paralelamente, observa-se ainda que há déficits na memória relacional, em que os indivíduos são criticamente prejudicados em tarefas que exigem processamento relacional, mas não em condições que necessitem mapeamentos associativos de reforço mais simples. Além disso, estudos sugerem que os déficits mnêmicos podem ser mais acentuados quando as demandas de controle cognitivo mediadas pelo CPFDL são maiores (Guo, Ragland, & Carter, 2019).

Outro ponto de destaque a ser discutido acerca do comprometimento cognitivo na esquizofrenia, como sugerem Bassett et al. (2012) e Argeylan (2014), é que a diminuição do desempenho atencional está relacionada a reduções globais na força de conexão. Assim, há uma maior variabilidade nas conexões e uma menor integração funcional que se relacionam ao comprometimento da atenção.

Apesar de o papel do lobo temporal medial e do hipocampo serem componentes críticos no desempenho da memória episódica, os mais recentes estudos de neuroimagem funcional evidenciaram que a codificação e a recuperação de informações na memória episódica dependem de interações dinâmicas entre vários sistemas dos lobos temporal, pré-frontal e médio. Assim, na esquizofrenia, esses estudos apontam para alterações na função dessas redes durante o desempenho da memória (Guo, Ragland, & Carter, 2019).

Além do sistema dopaminérgico, muitos estudos apontam para as funções de vários outros sistemas e seus receptores que poderiam estar envolvidos nas funções cognitivas, além de outros sintomas. Podemos citar, como exemplo: receptores serotoninérgicos no córtex pré-frontal e cíngulo, receptores glutamatérgicos, muscarínicos, GABAérgicos e nicotínicos no hipocampo, além do sistema canabinoide e ainda receptores adrenérgicos. Todos esses sistemas e receptores são alvos candidatos de ação para psicofármacos com a expectativa de melhorar a disfunção cognitiva (Stepnicki, Kondej, & Kaczor, 2018).

Especificamente no que se refere ao sistema glutamatérgico, mostra-se extremamente complexo e está intrinsecamente relacionado com as funções mnésicas e de aprendizado, sendo o glutamato o principal neurotransmissor excitatório do cérebro humano e quando hiperestimulado, pode estar associado a processos degenerativos. No entanto, alterações estruturais ou hipofunção de receptores NMDA glutamatérgicos podem resultar em psicose, e seus estímulos se mostram distorcidos enquanto ações cognitivas são realizadas por pacientes com esquizofrenia (Stepnicki, Kondej, & Kaczor, 2018).

Também é interessante observar que os receptores nicotínicos estão reduzidos no córtex e hipocampo, assim como receptores muscarínicos encontram-se em menor quantidade no córtex pré-frontal nessa patologia. Por outro lado, estudos realizados com placebo e inibidores da acetilcolinesterase não

demonstraram melhora relevante da disfunção cognitiva de pacientes com esquizofrenia. Um agonista muscarínico, a xanomelina, entretanto, demonstrou eficácia na melhora de aprendizado verbal e na memória de curto prazo nesses indivíduos (Castro Ferreira et al., 2010).

Outros sistemas de neurotransmissão também são estudados tanto no entendimento da gênese da esquizofrenia quanto em sintomas específicos, como é o caso dos déficits cognitivos. Há um vasto campo de estudo nesse complexo processo que envolve diversos determinantes.

Déficits cognitivos como possíveis preditores para o desenvolvimento de esquizofrenia

Muitos estudos apontam que crianças e adolescentes que desenvolverão a esquizofrenia manifestam déficits cognitivos. Além disso, há indícios de que esses prejuízos são observados em pessoas com histórico familiar ou com a apresentação de sintomas prodrômicos, podendo compor um conjunto de fatores de risco de adoecimento. Assim, as disfunções cognitivas podem preceder a instalação dos sintomas positivos e ainda serem importantes preditores para o desenvolvimento de transtornos psicóticos (Keefe et al., 2012).

Corroborando com a ideia de que os déficits cognitivos podem preceder ou mesmo ser a principal causa de perda de funcionalidade, independente da sintomatologia psicótica clássica, alguns estudos mostram que uma ampla disfunção cognitiva pode ser observada especialmente na esquizofrenia de início precoce (Cao et al., 2018), ou seja, aquela de ocorrência entre 12 e 18 anos de idade, quando comparada a outras formas de início tardio.

Em consonância com os achados descritos anteriormente, a exposição a complicações obstétricas e menores escores de Apgar em 5 minutos, por exemplo, são mais comuns em adolescentes em risco de psicose e estão relacionados à conversão para a esquizofrenia, como indicam algumas pesquisas. Porém, apesar dessa informação poder indicar precocemente uma disfunção cognitiva entre adolescentes, outros estudos apontam que essa relação pode não ser confiável, uma vez que controles saudáveis com baixos escores de Apgar tiveram o mesmo desfecho cognitivo, independentemente do diagnóstico (Teigset, Moh, & Rund, 2020).

Ainda nesse contexto, foi demonstrado que, quanto mais grave eram as alterações cognitivas, pior era seu desempenho escolar pré-mórbido. Diante da importância dos déficits cognitivos na evolução e apresentação clínica, Keefe et al. (2012) sugeriram que essas disfunções consideradas prodrômicas, aliadas a outros fatores de risco para esquizofrenia e outras psicoses, poderiam constituir uma nova categoria diagnóstica.

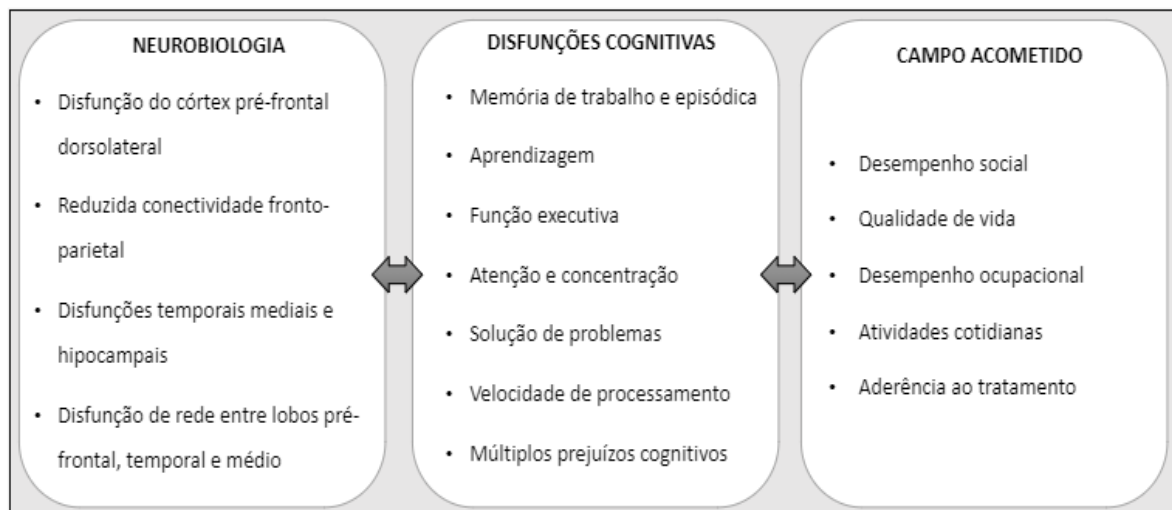
Os déficits cognitivos são diversificados e aparentemente estão relacionados entre si. No entanto, uma habilidade essencial para uma adequada funcionalidade é a chamada função executiva. Muitos pacientes apresentam prejuízos nesse campo, podendo os mesmos estarem presentes desde o início da doença e permeando todos os estágios. O bom funcionamento executivo pode estar relacionado ao sucesso do tratamento, ao nível de autocuidado, além da capacidade ocupacional. Além disso, é possível que a disfunção executiva também contribua para outros prejuízos cognitivos (Teigset, Moh, & Rund, 2020). Deste modo, a função executiva exerce papel central e pode servir de parâmetro para se avaliar a evolução clínica e ainda indicar maior risco de psicose em indivíduos vulneráveis.

Avaliação cognitiva na esquizofrenia

Embora o prejuízo funcional seja a observação clínica de maior impacto, apenas um número restrito de déficits cognitivos apresenta correlação significativa com o nível deste prejuízo. Green (1996) apontou algumas áreas que podem indicar bons preditores de nível funcional no paciente com esquizofrenia: funcionamento social, vida independente e funcionamento ocupacional. Atividades que envolviam a avaliação dessas três áreas foram relacionadas com o desempenho destes pacientes em testes neuropsicológicos. Os resultados indicaram correlação entre: funcionamento social e memória declarativa e vigilância; funcionamento ocupacional e funções executivas, memória declarativa, memória operacional e vigilância; vida independente e funções executivas, memória declarativa e memória operacional (Pek et al., 2019).

Embora existam associações possíveis, não há ainda um consenso em relação aos aspectos qualitativos e quantitativos desses déficits. O que foi demonstrado é que a doença causa um comprometimento

generalizado do desempenho cognitivo em vários domínios da cognição, levando a hipótese de que o comprometimento inerente ao transtorno é de natureza global (Kaneko, 2018). A Figura 1 apresenta uma visão esquemática e inter-relacional entre o substrato neurobiológico, os prejuízos cognitivos e os domínios impactados.



Fonte: Autores, 2020.

Figura 1.

Neurobiologia das disfunções cognitivas e repercussões.

Há uma necessidade de métodos específicos e padronizados com a função de testar o aspecto cognitivo desses pacientes de maneira mais direcionada e também para avaliar mudanças relacionadas aos tratamentos. Nesse contexto, um grupo de especialistas do *National Institute of Mental Health* (NIMH) instituiu o projeto *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* – MATRICS (Nuechterlein et al., 2008), que padronizou uma bateria de testes com boa sensibilidade e especificidade para a avaliação das disfunções cognitivas na esquizofrenia (Tabela 1) (Kaneko, 2018).

Tabela 1.

MATRICS.

Domínio cognitivo	Teste
Velocidade de processamento	<i>Category Fluency</i> <i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)</i> <i>Symbol-Coding Trail Making A</i>
Atenção/vigilância	<i>Continuous Performance Test, Identical Pairs (CPT-IP) Verbal: University of Maryland, Letter/Number Span Nonverbal: Wechsler Memory Scale (WMS) III Spatial Span</i> <i>Hopkins Verbal Learning Test (HVL) – Revised</i>
Aprendizado verbal	<i>Brief Visospatial Memory Test (BVMT) – Revised</i>
Aprendizado visual	<i>Neuropsychological Assessment Battery (NAB), Mazes</i>

Nota: Bateria de testes padronizada para a avaliação de disfunções cognitivas na esquizofrenia.

Fonte: Baseado em Nuechterlein et al. (2008).

Além do MATRICS, foram desenvolvidos novos testes com fácil e rápida aplicação como o *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)* que foi validado no Brasil por Salgado et al. (2007) e aborda muitos dos déficits cognitivos da esquizofrenia, a saber, memória verbal, memória de trabalho, velocidade motora, atenção, solução de problemas e fluência verbal. Contribuindo para a criação de testes mais eficazes e práticos no que se refere a avaliação cognitiva, podemos citar ainda o *Schizophrenia Cognition Rating Scale – SCoRS* (Keefe et al., 2015) tem apresentado boa correlação entre a capacidade funcional medida e as capacidades cognitivas dos pacientes com a doença (Castro Ferreira et al., 2010).

Mesmo diante de indicadores da importância das disfunções cognitivas que podem estar presentes, ainda antes do aparecimento dos sintomas típicos, tais déficits não são aceitos como critério diagnóstico de esquizofrenia nas classificações atuais, como discutido previamente e defendido por Keefe et al. (2012). Esses pesquisadores, além de recomendarem a inclusão das disfunções cognitivas como critério diagnóstico, ainda destacaram a necessidade de pesquisas sobre o desenvolvimento de tratamentos para melhorar as habilidades cognitivas em pacientes com o transtorno (Guo, Ragland, & Carter, 2019).

As funções cognitivas nos possibilitam a realização de tarefas, desde o planejamento até sua execução, das mais simples às mais complexas. Dessa forma, o prejuízo cognitivo impacta significativamente as atividades da vida cotidiana dos portadores da doença, uma vez que, embora os sintomas psicóticos da esquizofrenia possam se apresentar episódicos, os prejuízos cognitivos podem ser estáveis por toda vida dos pacientes, independentemente da gravidade e fase do quadro clínico (Monteiro & Louzã, 2007). Além disso, essas disfunções ainda são pouco sensíveis às intervenções disponíveis, sejam elas farmacológicas, por reabilitação neurocognitiva ou psicossociais.

Conclusão

A esquizofrenia é uma doença mental grave e incapacitante, em que fatores genéticos, ambientais e do neurodesenvolvimento parecem interagir de forma sinérgica. É um transtorno ainda pouco compreendido, apesar de muitos esforços e pesquisas. Já existem tratamentos farmacológicos eficazes para o controle dos sintomas positivos e com alguns resultados para os sintomas negativos. No entanto, ainda não há tratamentos com eficácia comprovada para os déficits cognitivos tão comuns no curso da doença. Os estudos disponíveis indicam que as disfunções cognitivas poderiam já estar presentes muito tempo antes do aparecimento dos primeiros sinais e sintomas típicos e até mesmo desde a infância das pessoas que desenvolvem o transtorno.

O entendimento dos mecanismos subjacentes às disfunções cognitivas parece ser um passo essencial para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de intervenção nessa população.

Então, há uma necessidade premente de intervenções precoces em populações de risco e também naqueles com a doença já em curso. É possível pelo menos alentecer o agravamento do quadro, especialmente da condição cognitiva que tem se mostrado como a que mais contribui para as perdas funcionais e, com isso, pior qualidade de vida e pior prognóstico.

Referências

- Amad, A., Cachia, A., Gorwood, P., Pins, D., Delmaire, C., Rolland, B., Mondino, M., Thomas, P., & Jardri, R. (2014). The multimodal connectivity of the hippocampal complex in auditory and visual hallucinations. *Mol Psychiatry*, *19*(2), 184-191. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.181>
- American Psychiatric Association – APA. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: APA.
- Araújo, A. C., & Lotufo Neto, F. (2014). A nova classificação Americana para os Transtornos Mentais: o DSM-5. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*, *16*(1), 67-82. Recuperado de http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151755452014000100007&lng=pt&tlng=pt
- Argyelan, M., Ikuta, T., DeRosse, P., Braga, R. J., Burdick, K. E., John, M., Kingsley, P. B., Malhotra, A. K., & Szeszko, P. R. (2014). Resting-state fMRI connectivity impairment in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia bulletin*, *40*(1), 100-110. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt092>
- Basset, D. S., Nelson, B. G., Mueller, B. A., Camchong, J., & Lim, K. O. (2012). Altered resting state complexity in schizophrenia. *NeuroImage*, *59*(3), 2196–2207. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.002
- Castro Ferreira, B., Jr., do Amaral Barbosa, M., Barbosa, I. G., & Hara, C. (2010). Alterações cognitivas na esquizofrenia: atualização. Cognitive impairment in schizophrenia: an update. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*, *32*(2), 57-63.
- Cachia, A., Cury, C., Brunelin, J., Plaze, M., Delmaire, C., Oppenheim, C., Medjkane, F., Thomas, P., & Jardri, R. (2020). Deviations in early hippocampus development contribute to visual hallucinations in schizophrenia. *Translational psychiatry*, *10*(1), 102. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0779-9>
- Cao, H., Chén, O. Y., Chung, Y., Forsyth, J. K., McEwen, S. C., Gee, D. G., Bearden, C. E., Addington, J., Goodyear, B., Cadenhead, K. S., Mirzakhani, H., Cornblatt, B. A., Carrión, R. E., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Belger, A., Seidman, L. J., Thermenos, H., Tsuang, M. T., ... Cannon, T. D. (2018). Cerebello-thalamo-cortical hyperconnectivity as a state-independent functional

- neural signature for psychosis prediction and characterization. *Nature communications*, 9(1), 3836. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06350-7>
- Iacoponi, E. (1999). Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10 - Diretrizes Diagnósticas e de Tratamento para Transtornos Mentais em Cuidados Primários. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 21(2), 132. <https://dx.doi.org/10.1590/S1516-44461999000200014>
- Clementz, B. A., Sweeney, J. A., Hamm, J. P., Ivleva, E. I., Ethridge, L. E., Pearlson, G. D., Keshavan, M. S., & Tamminga, C. A. (2016). Identification of distinct psychosis biotypes using brain-based biomarkers. *Am J Psychiatry*, 173(4), 373-384. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.1409120>
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 153(3), 321-330.
- Guo, J. Y., Ragland, J. D., & Carter, C. S. (2019). Memory and cognition in schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 24(5), 633-642. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0231-1>
- Kaneko, K. (2018). Negative Symptoms and Cognitive Impairments in Schizophrenia: Two Key Symptoms Negatively Influencing Social Functioning. *Yonago Acta Medica*, 61(2), 91102. <https://doi.org/10.33160/yam.2018.06.001>
- Keefe, R. S. E., & Harvey P. D. (2012). Cognitive Impairment in Schizophrenia. In M. Geyer, G. Gross (Ed.). Novel Antischizophrenia Treatments. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 213. Springer, Berlin: Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25758-2_2
- Keefe, R. S., Davis, V. G., Spagnola, N. B., Hilt, D., Dgetluck, N., Ruse, S., Patterson, T. D., Narasimhan, M., & Harvey, P. D. (2015). Confiabilidade, validade e sensibilidade ao tratamento da Escala de Avaliação da Esquizofrenia Cognição. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25 (2), 176-184. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.06.009>
- Kesby, J. P., Eyles, D. W., McGrath, J. J., & Scott, J. G. (2018). Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience. *Translational Psychiatry*, 8(1), 30.

<https://doi.org/10.1038/s41398-017-0071-9>

- Kirchhoff, B. A., Anderson, B. A., Smith, S. E., Barch, D. M., & Jacoby, L. L. (2012). Cognitive training related changes in hippocampal activity associated with recollection in older adults. *NeuroImage*, 62(3), 1956-1964. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.017>
- Kucwaj, H., & Chuderskia, A. (2020). Susceptibility to distraction during analogical reasoning in schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, 20. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2019.100170>
- Lau, C., Wang, H., Hsu, J., & Liu, M. (2013). Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Reviews in the Neurosciences*, 24(4), 389-400. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0011>
- Monteiro, L. C., & Louzã, M. R. (2007). Alterações cognitivas na esquizofrenia: conseqüências funcionais e abordagens terapêuticas. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 34(Suppl. 2), 179-183 <https://doi.org/10.1590/S0101-60832007000800006>
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., . . . Kraemer, H. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity. *Am J Psychiatry*, 165, 203-213.
- Orellana, G., & Slachevsky, A. (2013). Executive functioning in schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*, 4, 35. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00035>
- Pek, T. M., Yazici, E. D., Guzel, D., Kose, E., Yazıcı, A. B., & Erol, A. (2019) The relationship between oxytocin, vasopressin and atrial natriuretic peptide levels and cognitive functions in patients withschizophrenia. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 29(4), 798-810. <https://doi.org/10.1080/24750573.2019.1653149>
- Repovs, G., Csernansky, J. G., & Barch, D. M. (2011). Brain network connectivity in individuals with schizophrenia and their siblings. *Biological psychiatry*, 69(10), 967-973.
- Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2017). *Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica*. (M. A. Almeida et al., Trad.) (11th ed.). Porto Alegre: Artmed.
- Salgado, J. V., Carvalhaes, C., Pires, A. M., Neves, M., Cruz, B. F., Cardoso, C. S., Lauar, H., Teixeira, A. L.,

- & Keefe, R. (2007). Sensitivity and applicability of the Brazilian version of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). *Dementia & Neuropsychologia*, 1(3), 260–265. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642008DN10300007>
- Santosh, S., Dutta Roy, D., & Kundu, P. S. (2013). Psychopathology, cognitive function, and social functioning of patients with schizophrenia. *East Asian archives of psychiatry: official journal of the Hong Kong College of Psychiatrists. Dong Ya jing shen ke xue zhi: Xianggang jing shen ke yi xue yuan qi kan*, 23(2), 65-70.
- Sheffield, J. M., & Barch, D. M. (2016). Cognition and resting-state functional connectivity inschizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 61, 108-120. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.12.007>
- Stepnicki, P., Kondej, M., & Kaczor, AA (2018). Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*, 23(8), 2087. <https://doi.org/10.3390/molecules23082087>
- Teigset, C. M., Mohn, C., & Rund, B. R. (2020). Perinatal complications and executive dysfunction in early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 20(103). <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02517>
- Unschuld, P. G., Buchholz, A. S., Varvaris, M., van Zijl, P. C., Ross, C. A., Pekar, J. J., Hock, C., Sweeney, J. A., Tamminga, C. A., Keshavan, M. S., Pearlson, G. D., Thaker, G. K., & Schretlen, D. J. (2014). Prefrontal brain network connectivity indicates degree of both schizophrenia risk and cognitive dysfunction. *Schizophrenia bulletin*, 40(3), 653-664. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt077>
- Vasconcellos, P. C. (2014). *A relação entre sintomas negativos e cognição social na esquizofrenia* (Especialização em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais). Recuperado de <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/VRNS9TDNTY/1/monografia.pdf>