

**LIVIA MARIA MARTINS PONTES**

**Treinamento de atenção e memória em  
pacientes com esquizofrenia estáveis:  
um estudo randomizado, controlado, duplo-cego**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Hélio Elkis

**São Paulo**

**2011**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pontes, Livia Maria Martins

Treinamento de atenção e memória em pacientes com esquizofrenia estáveis :  
um estudo randomizado, controlado, duplo-cego / Livia Maria Martins Pontes. --  
São Paulo, 2011.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Psiquiatria.

Orientador: Hélio Elkis.

Descritores: 1.Cognição 2.Reabilitação 3.Esquizofrenia 4.Neuropsicologia  
5.Saúde mental

USP/FM/DBD-093/11

## **DEDICATÓRIA**

---

---



A Júlio Portella Püschel



## **AGRADECIMENTOS**

---

---





Agradeço a meu orientador, Prof. Dr. Hélio Elkis, pela oportunidade de realização deste trabalho, por ter possibilitado a transformação de uma idéia e um sonho em uma pesquisa real, por seus ensinamentos, estímulo e por todo o apoio durante a aventura deste longo processo de aprendizagem.

A Júlio Portella Püschel, meu marido, pelo apoio e amor incondicionais durante todas as etapas de desenvolvimento deste trabalho; pela escuta, enorme paciência, e por suas palavras de grande incentivo e carinho nos momentos de maiores dificuldades e aflições, por me trazer de volta a certeza em meus maiores momentos de dúvida, e por sempre acreditar em minha capacidade.

A meus pais, meus modelos de dedicação profissional e grandes incentivadores de minha vida acadêmica, por terem proporcionado as fundações para que eu chegasse até aqui, pelo amor e paciência em meus momentos de angústia.

A Mônica Yassuda e Prof. Dr. Francisco Lotufo Neto, pelas inestimáveis colaborações e sugestões nos estágios iniciais deste trabalho.

A Mariângela Gentil Savóia, por disponibilizar o Centro de Atenção Integral a Saúde Mental da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia para parte da coleta de dados e por todo o incentivo durante o desenvolvimento deste projeto.

Ao amigo Rodrigo Fernando Pereira pelo incentivo ao longo deste processo, pela imensa disponibilidade, pela revisão de toda a dissertação e pelas valiosas contribuições.

Às amigas Isabel Cristina Napolitano, Anny Karinna Menezes, Elaine Sarno, Sandra Iso, Graça Maria Ramos de Oliveira, Adriana Vizzotto e Juliana Fonseca por suas inestimáveis contribuições nas triagens e avaliações dos pacientes, ajuda sem a qual a realização deste trabalho ficaria praticamente impossibilitada; pela compreensão com minhas ausências e por trilharem o percurso desta jornada comigo.

Aos sujeitos desta pesquisa, meu principal foco de dedicação, por terem voluntariamente concordado em compartilhar parte de suas vidas e vulnerabilidades, e sem os quais este projeto seria apenas um projeto.

A minhas irmãs, Ana Carolina e Andrea pela paciência com minhas ausências em alguns momentos e por seus abraços amigos nos momentos de tensão.

A meus sogros, Sônia Maria Portella Püschel e Cláudio Roberto Püschel, pelo incentivo em meu ingresso na vida acadêmica, pelo carinho e validação nos momentos de maior ansiedade.

As amigas Lílian Regina de Souza, Mariana Kneese Flaks e Marcela Alves Braz por estarem sempre por perto e oferecerem palavras de incentivo e conforto.

## **NORMALIZAÇÃO ADOTADA**

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.



## SUMÁRIO

---

---



Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

*Summary*

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	01
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	13
2.1 As alterações cognitivas da esquizofrenia.....	15
2.1.1 Os déficits de atenção e memória na esquizofrenia .....	25
2.2 Déficits cognitivos e prejuízos funcionais .....	32
2.3 A relação entre os déficits cognitivos e os sintomas da esquizofrenia .....	39
2.4 Medicação e cognição .....	48
2.5 A reabilitação neuropsicológica e seu planejamento.....	53
2.5.1 A reabilitação neuropsicológica na esquizofrenia .....	61
2.5.2 Fatores intervenientes e avaliação dos resultados .....	137
<b>3 JUSTIFICATIVAS PARA O ESTUDO</b> .....	143
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	147
4.1 Objetivo Geral.....	149
4.2 Objetivos Específicos .....	149
<b>5 HIPÓTESES</b> .....	151
<b>6 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	155
6.1 Amostra .....	157
6.2 Instrumentos.....	162
6.2.1 Avaliação dos Sintomas.....	162
6.2.2 Avaliação da Qualidade de Vida.....	162
6.2.3 Avaliação neuropsicológica .....	165
A. Avaliação da Atenção .....	165
B. Avaliação da Memória .....	169
6.2.4 Avaliação funcional .....	171

6.3	Procedimentos .....	172
6.3.1	Treino Cognitivo .....	179
6.3.2	Treino Placebo .....	188
6.4	Análise estatística .....	196
<b>7</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>199</b>
7.1	Caracterização da amostra estudada.....	201
7.2	Comparações entre os grupos nas medidas de linha de base.....	208
7.3	Comparações intra e entre grupos ao final da intervenção .....	214
7.3.1	Resultados quanto à sintomatologia.....	214
7.3.2	Resultados das medidas neuropsicológicas.....	216
7.3.3	Resultados das medidas funcional e de qualidade de vida.....	221
<b>8</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>225</b>
<b>9</b>	<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO</b> .....	<b>237</b>
<b>10</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>245</b>
<b>11</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>249</b>



**LISTAS**

---

---



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	CONSORT - perfil de inclusão de pacientes no estudo.....	161
------------	--	-----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação dos principais déficits cognitivos na esquizofrenia, segundo Harvey e Sharma (2002) .....	24
Tabela 2 -	Prejuízos funcionais e correlatos cognitivos .....	37
Tabela 3 -	Estudos de revisão e metas-análises .....	117
Tabela 4 -	Ensaio randomizados, controlados.....	121
Tabela 5 -	Estudos de coorte.....	133
Tabela 6 -	Séries de casos .....	135
Tabela 7 -	Esquema de procedimentos do estudo .....	195
Tabela 8 -	Distribuição da amostra de acordo com a Instituição, o sexo e o estado civil - n e (%) .....	202
Tabela 9 -	Médias das idades em anos .....	202
Tabela 10 -	Escolaridade - n e (%) .....	203
Tabela 11 -	Tipo de medicação principal - n e (%) .....	204
Tabela 12 -	Outros tipos de medicações em %.....	205
Tabela 13 -	Tempo de doença (em anos) e número de internações.....	206
Tabela 14 -	Q.I. estimado. ....	207
Tabela 15 -	Comparações entre grupos quanto a medidas da PANSS na linha de base .....	208
Tabela 16 -	Comparações entre grupos quanto a medidas neuropsicológicas de atenção na linha de base .....	210
Tabela 17 -	Comparações entre grupos quanto a medidas neuropsicológicas de memória na linha de base.....	211

Tabela 18 - Comparação entre grupos quanto a medida funcional (Questionário de memória do dia-a-dia) na linha de base ...	212
Tabela 19 - Comparações entre grupos quanto a qualidade de vida (WHOQoL-bref) na linha de base.....	213
Tabela 20 - Variações das medidas da PANSS antes e após a intervenção.....	215
Tabela 21 - Resultados das medidas atencionais.....	218
Tabela 22 - Resultados das medidas mnêmicas.....	220
Tabela 23 - Resultados do Questionário de Memória do dia-a-dia .....	221
Tabela 24 - Resultados do Questionário de Qualidade de Vida (WHOQOL-bref).....	223

**RESUMO**

---

---



Pontes LMM. *Treinamento de atenção e memória em pacientes com esquizofrenia estáveis: um estudo randomizado, controlado, duplo-cego* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 269p.

**INTRODUÇÃO:** Portadores de esquizofrenia podem apresentar déficits cognitivos proeminentes, especialmente nos campos da atenção, memória e funções executivas. Este trabalho teve a finalidade de propor e investigar um programa de treino cognitivo da atenção e memória de baixo custo, realizado em grupos, para pacientes brasileiros com esquizofrenia. **MÉTODOS:** Cinquenta e sete pacientes ambulatoriais de duas instituições de saúde mental, de ambos os sexos, com idades entre 18 e 50 anos, que preencheram os critérios do DSM-IV-R para esquizofrenia foram convidados a participar do estudo. Os pacientes foram triados quanto ao tipo de medicação utilizada, histórico de doenças neurológicas, abuso ou dependência atual de substâncias psicoativas, ter participado de programa de treino cognitivo nos últimos 6 meses, e avaliados quanto aos sintomas, quociente de inteligência (Q.I.), atenção, memória e qualidade de vida. Dezesete pacientes compuseram a amostra final e foram aleatorizados em dois grupos, treino cognitivo ou treino placebo. As intervenções tiveram duração total de 20 sessões, ao longo de cinco meses. Os profissionais responsáveis pelas avaliações foram cegos a qual condição os pacientes foram alocados, bem como os pacientes, que não sabiam a qual grupo pertenciam. Para as análises estatísticas, na comparação dos grupos na linha de base foram utilizados o teste Mann-Whitney para as variáveis contínuas e o teste qui-quadrado para as variáveis categóricas. Para as comparações entre os grupos em diferentes momentos (antes e após as intervenções) foi utilizada ANOVA não paramétrica de dados ordinais com medidas repetidas. **RESULTADOS:** Não houve diferença entre os grupos com respeito à instituição à qual os pacientes pertenciam, sexo, idade, estado civil, escolaridade, tipo de medicação utilizada, tempo de doença, número de internações e quociente de inteligência (Q.I.) Os grupos também foram comparáveis na linha de base quanto à sintomatologia, medidas atencionais e medidas de memória, com exceção da memória visual de longo prazo, sendo que o grupo experimental apresentou desempenho superior. Algumas diferenças também foram encontradas na qualidade de vida na linha de base, sendo que o grupo experimental apresentou visão da saúde em geral e da saúde psicológica mais positiva do que o experimental. As análises finais indicaram melhora do grupo experimental em relação ao placebo em controle inibitório e melhora do grupo experimental em atenção alternada ao longo do tempo. Ambos os grupos apresentaram melhoras em processamento de informação, atenção seletiva, funções executivas e memória visual de longo prazo. O grupo placebo apresentou melhoras em comparação ao controle em velocidade de processamento, concentração e memória verbal de longo prazo. Não foram encontradas diferenças em funcionalidade da memória ou qualidade de vida. Quanto à sintomatologia, ambos os grupos apresentaram melhoras nas sub-escalas sintomas positivos e psicopatologia geral da Escala das Síndromes Positivas e Negativas em Esquizofrenia PANSS ao longo do tempo. **CONCLUSÕES:** O treino cognitivo de baixo custo aqui proposto pode proporcionar algumas melhoras cognitivas, especialmente sobre o subdomínio atencional de controle inibitório e se mostra válido para o tratamento de pacientes com esquizofrenia.

Descritores: 1. cognição, 2. reabilitação, 3. esquizofrenia, 4. neuropsicologia, 5. saúde mental





## ***SUMMARY***

---

---



Pontes LMM. *Attention and memory training in stable schizophrenic patients: a double-blind, randomized, controlled trial*. [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2011. 269p.

**INTRODUCTION:** Patients with schizophrenia can have prominent cognitive deficits, especially in attention, memory and executive functions. Therefore, this research aimed to propose and assess a low cost attention and memory cognitive training program, to be delivered in small groups, for Brazilian patients with schizophrenia. **METHOD:** Fifty-seven outpatients from two mental health units, from both genders, with ages between 18 and 50 years and who fulfilled DSM-IV-R criteria for schizophrenia were invited to participate in this trial. Subjects were screened based on the type of medication, history of neurological conditions, abuse or dependency of psychoactive substances, participation in a cognitive training program in the last six months, and were assessed for symptoms, intelligence quotient (I.Q.), attention, memory and quality of life. Seventeen subjects comprised the final sample and were randomized in two groups: cognitive training or placebo training. Each intervention was composed of a total of 20 sessions, which took place along five months. Raters were blind to patients' condition, as well as the patients, who did not know to each group they were allocated. In order to compare groups on baseline, Mann-Whitney test was used to the continuous variables and chi-squared test was used to the categorical variables. A nonparametric repeated measures ANOVA was used for comparisons between groups in different moments (pre and post intervention). **RESULTS:** There were no significant differences between groups in relation to mental health unit to which they had been treated, gender, age, marital status, schooling, medication, disease duration, number of hospitalization and I.Q. Groups were also matched at baseline for symptoms, attention and memory measures, except for long term visual memory, which was superior in the experimental group. Some differences were also observed in quality of life, as the experimental group showed a more positive view of general health and psychological health. Final comparisons indicated an improvement in the experimental group in relation to the placebo group in inhibitory control and improvement of the experimental group along time in alternate attention. Both groups improved in information processing, selective attention, executive functions and long term visual memory. Placebo group showed improvements in relation to the experimental group in measures of processing speed, concentration and long term verbal memory. No differences were found in or quality of life. Both groups improved along time in positive symptoms and general psychopathology as measured by the Positive and negative Syndrome Scale in Schizophrenia (PANSS). **CONCLUSIONS:** The low-cost cognitive training which was proposed enabled some improvements in cognition, especially in inhibitory control and presents itself as a valid treatment for people with schizophrenia.

Descriptors: 1. cognition, 2. rehabilitation, 3. schizophrenia, 4. neuropsychology, 5. mental health.

# 1 INTRODUÇÃO

---

---



A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica grave e limitante. Diversos subtipos são classificados dentro da categoria esquizofrenia, e a Classificação Internacional de Doenças-10 (CID-10, 1993) cita que as principais características dos transtornos esquizofrênicos são: distorções fundamentais e características do pensamento e da percepção, afeto inadequado ou embotado, possibilidade de déficits cognitivos além de uma vasta gama de outros sintomas que podem estar presentes como delírios, alucinações, ambivalência e perturbação da volição (inércia, negativismo ou estupor). McKenna (2007) afirma que as maneiras pelas quais os sintomas podem se combinar são tão variadas e complicadas como a própria doença. As primeiras manifestações da doença podem se apresentar de maneira aguda ou insidiosa e o curso do transtorno é bastante variável. Segundo Louzã Neto e Elkis (2007), não existem sintomas isolados que sejam patognomônicos e o diagnóstico é feito a partir de dados da entrevista clínica e dos sintomas apresentados.

Estudos apontaram que o distúrbio tem uma incidência relativamente baixa (variação de 0,17 a 0,57 por 1000 na população), uma prevalência relativamente alta (de 2,4 a 6,7 por 1000) e uma prevalência ao longo da vida na região de 1%, variando de 0,38% a 1,87% (McKenna, 2007). Estudo de Almeida Filho e colaboradores (1992) encontrou taxa de prevalência no

Brasil similar à encontrada em outros países (5/1.000). Neste estudo, no qual investigou-se a morbidade psiquiátrica em Brasília, São Paulo e Porto Alegre, os autores encontraram em São Paulo uma taxa de prevalência-vida de 1,9%, para psicoses não afetivas, com uma taxa de 1,7% no sexo masculino e 2% na população feminina.

Comumente a doença se manifesta no início da vida adulta e diminui de frequência fora do intervalo dos 20 aos 35 anos de idade. Homens e mulheres são afetados igualmente, mas há diferença na distribuição da idade, sendo que o pico de início para as mulheres é de 5 a 10 anos mais tarde (McKenna, 2007).

Apesar do grande número de pesquisas conduzidas, até hoje não se descobriu uma causa exata para a esquizofrenia. Estudos variados têm tentado identificar cromossomos candidatos à doença, mas ainda não há um consenso estabelecido (Louzã Neto e Elkis, 2007). Diversos estudos apontam um maior risco de ocorrência da esquizofrenia em parentes de pacientes esquizofrênicos, sendo que este risco depende do grau de parentesco, sendo maior em parentes de primeiro grau. Os autores revisaram estudos recentes (últimos 20 anos) com gêmeos e alguns estudos com filhos adotivos a fim de investigar a influência genética e ambiental sobre o desenvolvimento da doença. Encontraram taxas de concordância para gêmeos monozigóticos que variaram entre 31% e 79%, já as taxas de concordância para gêmeos dizigóticos variaram entre 6% e 27%. Ressaltam que estes dados podem estar subestimados para os gêmeos monozigóticos já que, ainda que um gêmeo não apresente a doença no momento da

avaliação, poderá apresentá-la no futuro. Estes dados indicam a presença da influência genética no desenvolvimento da esquizofrenia. Os estudos com filhos adotivos mostraram taxas maiores de desenvolvimento da esquizofrenia quando os parentes genéticos (pais biológicos) apresentaram a doença, indicando que o componente genético tem maior influência no desenvolvimento da doença do que o componente ambiental. Mesmo estudos com crianças que não apresentaram a doença e foram adotadas por pais que vieram a desenvolver a esquizofrenia indicam que a convivência com uma pessoa afetada pela esquizofrenia não aumenta o risco da doença se desenvolver na criança.

As duas hipóteses etiológicas mais aceitas atualmente, e que se complementam, são a do neurodesenvolvimento e a da neurodegeneração (Louzã Neto e Elkis, 2007). Para Lishman (1997), apesar da teoria do neurodesenvolvimento não ser aplicável a todos os casos, ela explica em grande parte o desenvolvimento da doença, especialmente os casos com início precoce. A hipótese do neurodesenvolvimento postula que o mecanismo subjacente às alterações do sistema nervoso central (SNC) está presente no início do desenvolvimento deste sistema (no embrião ou primeiros meses de vida), já que não há gliose presente. Dificuldades na gravidez como exposição da gestante à viroses, infecções, sangramentos, dentre outras, e complicações no parto (parto distócico – realizado com intervenções instrumentais como ventosas, fórceps ou cesariana – e anóxia no bebê) parecem estar relacionadas a esquizofrenia (Louzã Neto e Elkis, 2007). As alterações do sistema nervoso central (SNC) também poderiam



ser produto de influências genéticas (Lishman, 1997 e Louzã Neto e Elkis 2007) e padrões anormais de migração neuronal (Lishman, 1997). Outros dados que corroboram a hipótese do neurodesenvolvimento é o fato de que os pacientes com esquizofrenia já apresentam dificuldades de adaptação psicossocial (dificuldades de comunicação e integração social) na infância e adolescência e o adequado desenvolvimento destas habilidades depende do desenvolvimento saudável de determinados aspectos do SNC (Louzã Neto e Elkis, 2007). Essas lesões no SNC levariam de 15 a 20 anos para se manifestar, pois elas precisam interagir com os processos maturacionais normais do cérebro para que seu verdadeiro impacto seja revelado (Lishman, 1997). A hipótese da neurodegeneração sugere que um processo neurodegenerativo ocorre nos primeiros anos de desenvolvimento da doença (redução de volume cerebral, de substância cinzenta e de hipocampo e alargamento dos ventrículos laterais); hipótese esta que tem sido confirmada por estudos de seguimento com ressonância magnética após o primeiro surto psicótico (Louzã Neto e Elkis, 2007).

Diversas alterações neuroanatômicas são citadas na literatura. Achados sugerem que a esquizofrenia envolve uma disfunção cerebral generalizada, incluindo lobos frontal, temporal e parietal (Bozikas et al., 2006). Outros estudos (Pantelis e Maruff, 2002) sugerem que a esquizofrenia é uma desordem de conectividade, que envolve circuitos cortical-cortical e cortical-subcortical. Nasrallah (1996) e Lishman (1997) citam também que alterações nos lobos frontais, temporais e parietais estão presentes na esquizofrenia, além de dilatação do sistema ventricular,

especialmente nos ventrículos laterais e no terceiro ventrículo. Citam ainda outras alterações como cérebro e crânio menores (redução de 5 a 8 % do peso cerebral), alargamento dos sulcos e fissuras corticais, atrofia do cerebelo (alargamento dos sulcos do *vermis*, aumento do quarto ventrículo e das cisternas cerebelares), assimetria dos hemisférios cerebrais, alterações nos gânglios da base e um espessamento do corpo caloso. Louzã Neto e Elkis (2007) e Lishman (1997), destacam, além das alterações já citadas, estudos que encontraram alterações na citoarquitetura de estruturas límbicas do lobo temporal, diminuição do volume de estruturas límbicas (amígdala, hipocampo e giro parahipocampal) e dos gânglios da base; redução da espessura e alterações histológicas do corpo caloso; alterações citoarquitetônicas em estruturas corticais, especialmente do lobo frontal e giro do cíngulo. Para Bozikas et al. (2006) os déficits encontrados podem ser aplicados à maioria dos pacientes esquizofrênicos que apresentam déficits cognitivos, mas não podem ser generalizados para os pacientes que não apresentam déficits cognitivos aparentes. Entretanto, a ausência de gliose, descrita em estudos quantitativos recentes, indica que o fato (ou fatores) subjacente(s) a estas alterações ocorrem em um estado de desenvolvimento inicial do sistema nervoso central, possivelmente no período embrionário ou nos primeiros meses de vida (Louzã Neto e Elkis, 2007).

Segundo Bozikas et al (2006), o funcionamento cognitivo prejudicado é uma característica primária da esquizofrenia e já havia sido reconhecido por Kraepelin (1907/1981) e Bleuler (1943/1985). As dificuldades cognitivas podem aparecer desde as primeiras manifestações da doença, podem até

mesmo surgir antes do início dos sintomas (10 a 15 anos antes) e estar presentes em irmãos não afetados pela doença, indicando que um pobre desempenho em testes cognitivos e de inteligência na infância podem ser indicadores de vulnerabilidade para esquizofrenia (Cannon et al., 2000; Jones et al., 1994). Ainda assim, existe evidência de que um número razoável de pacientes (entre 23% e 27,5%) apresentam funcionamento cognitivo normal, atribuído a uma capacidade de compensação cognitiva, menos sintomas negativos e extrapiramidais, menor uso de medicação anticolinérgica, menor probabilidade de internação psiquiátrica recente, maior idade na primeira hospitalização, melhor socialização, melhores habilidades pré-mórbidas, ser do subtipo paranóide. Neste sentido, o prejuízo cognitivo não pode ser considerado uma característica definidora da esquizofrenia, mas é importante ressaltar que, ainda assim os pacientes com desempenho neuropsicológico normal apresentaram desempenho geral menor dos que controles saudáveis, sendo encontrados déficits em abstração, funcionamento executivo, velocidade motora e menores graus de obtenção educacional (Palmer et al., 1997; Kremen et al., 2000). Entretanto, é estimado que de 40 a 60% dos indivíduos portadores de esquizofrenia apresentem déficits cognitivos. Essas alterações, muitas vezes presentes desde o início do aparecimento da doença, são relativamente estáveis, com pequena progressão ao longo do curso da doença (Adad et al., 2000).

Bozikas e colaboradores (2006) e Adad et al. (2000) apontam que os principais déficits cognitivos encontram-se nos âmbitos da atenção, memória (verbal, não-verbal e de trabalho), habilidade visuoespacial, fluência verbal e

não-verbal e funções executivas além de um baixo desempenho em avaliações do quociente de inteligência. Também foram descritas alterações na coordenação motora simples e complexa e déficits de linguagem expressiva e receptiva, ainda que estas alterações fossem consideradas secundárias às alterações de atenção, memória e funções executivas. Considerando o papel que as funções executivas têm na auto-regulação dos pensamentos e comportamentos, os déficits encontrados nessas funções geram um impacto enorme no funcionamento cotidiano desses pacientes (Bozikas et al., 2006).

Assim sendo, o tratamento ideal da esquizofrenia deveria incluir uma diversidade de terapêuticas como tratamento medicamentoso, psicoterapia, treino em habilidades sociais, apoio familiar, terapia ocupacional e reabilitação neuropsicológica. Recentemente, a American Psychological Association (APA), recomendou a remediação cognitiva como um componente chave do tratamento de pessoas com doenças mentais severas (2005).

O treino ou reabilitação cognitiva mostra-se ainda mais necessário quando consideramos os custos implicados na esquizofrenia. Segundo Harvey e Sharma (2002), a esquizofrenia é a mais cara doença psiquiátrica e uma das mais caras em termos de custos de saúde totais. Os pacientes se utilizam de uma enorme gama de serviços de saúde. Apesar deste transtorno afetar menos pessoas em comparação com outros transtornos mentais, as taxas de institucionalização e hospitalização são relativamente altas e as perdas de produtividade desses pacientes também são elevadas.

Leitão e colegas (2006), em estudo no qual estimaram o custo direto da esquizofrenia para o setor público no Estado de São Paulo, no ano de 1998, encontraram que o custo direto total da doença foi de R\$ 222 milhões, correspondendo a 2,2% do total de gastos em saúde do Estado. Deste montante, 11% foi destinado ao tratamento ambulatorial e 79,2% às internações psiquiátricas.

Muitos destes pacientes não conseguem obter ou se manter em empregos competitivos e acabam por solicitar aposentadoria por invalidez em idades bem precoces. Tudo isso acarreta custos tanto ao sistema de saúde e ao sistema previdenciário bem como às próprias famílias. Soares e Menezes (2001), estimaram o impacto econômico dos custos com o tratamento nas famílias de pacientes com psicoses funcionais em um custo mensal médio de R\$ 201,00. O quadro era agravado pelo fato destes pacientes não poderem contribuir para a renda familiar.

Para Nomura et al. (2000), “a reabilitação neuropsicológica pode ser utilizada para todos aqueles que sofreram perdas nas funções cognitivas ou que não as desenvolveram, independentemente de sua natureza” (p. 540). Assim, indivíduos com distúrbios/transtornos neurológicos, psiquiátricos, devido ao envelhecimento ou distúrbios do desenvolvimento podem obter ganhos com um programa de reabilitação neuropsicológica.

Apesar de haver uma quantidade significativa de estudos sobre a reabilitação cognitiva e/ou neuropsicológica em pacientes com esquizofrenia, os resultados encontrados são bastante variados e inconclusivos, com alguns apontando para melhora nas funções reabilitadas, outros não

indicando ganhos após o tratamento e outros questionando a generalização dos ganhos obtidos para situações de vida diária.

Alguns programas específicos foram criados para a reabilitação neuropsicológica de pacientes com esquizofrenia como a Terapia Psicológica Integrada (Hodel e Brenner, 1994), a Terapia para Melhora Cognitiva (Hogarty et al., 2004), Terapia para Melhora Neurocognitiva (Bell et al., 2001), Terapia de Remediação Cognitiva (Delahaunty e Morice, 1993), Treinamento de Processos Atencionais (Sohlberg e Matter, 1987) dentre outros, sendo que as funções escolhidas como alvo da reabilitação, o tempo de duração e frequência do treinamento, a utilização ou não de programas computadorizados e os instrumentos de avaliação variam bastante de um estudo para outro. Apesar dos resultados ainda se mostrarem inconsistentes, muitos deles são favoráveis.

Este trabalho se propõe a elaborar um programa de reabilitação das funções atencionais e mnêmicas para pacientes brasileiros com esquizofrenia. As atividades propostas foram planejadas de modo a empregar materiais não computadorizados e podendo ser desenvolvidas em grupos. Conforme afirmam Penn e Mueser (1996) tratamentos individualizados podem não ser eficientes em termos de custo e tempo. Assim, o treinamento proposto para este estudo foi pensado de modo a ser um programa de baixo custo e que abarque um maior número de pacientes, possibilitando um maior acesso aos pacientes do sistema de saúde público, o que é compatível com a realidade brasileira. Não parece haver, até o momento, estudos sobre este assunto na população brasileira. Obviamente,

não se pretende esgotar o assunto, mas sim investigar de modo exploratório as possibilidades de melhora dessas duas funções em pacientes brasileiros com esquizofrenia.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

---

---





## 2.1 AS ALTERAÇÕES COGNITIVAS DA ESQUIZOFRENIA

Segundo Harvey e Sharma (2002), as descrições da esquizofrenia como conhecemos atualmente originaram-se com as descrições de Kraepelin (1907/1981) e Bleuler (1943/1985). Kraepelin (1907/1981) denominou este distúrbio como demência precoce por acreditar tratar-se de distúrbio primariamente cognitivo, com início no começo da vida adulta e de progressivo declínio funcional e intelectual. Ele descreveu prejuízos nos âmbitos da atenção, memória, motivação, aprendizagem, resolução de problemas e outras habilidades cognitivas, além de prejuízos em funcionamento social, habilidades de vida independente e de auto-cuidado. No âmbito da atenção, descreveu prejuízos especialmente em atenção seletiva e concentração; já em relação à memória, relatou um prejuízo progressivo a partir do início da doença, e destacou a especialmente a memória de curto prazo como deficitária. Foi Bleuler (1943/1985) quem renomeou o transtorno para esquizofrenia, analisando que o início da doença não estava restrito ao início da vida adulta e que o transtorno não progredia inevitavelmente para um estado terminal de demência. Ele dividiu os sintomas da esquizofrenia em fundamentais (que seriam as características principais da doença) e em acessórios (outros sintomas

secundários). As características principais incluíam prejuízos nas associações entre pensamentos e idéias; assim, imaginava que prejuízos em processos cognitivos críticos eram as causas subjacentes dos prejuízos centrais da doença: perda e separação da integridade do self. Mas, quanto à cognição, afirmou que a percepção, a orientação, a memória e a atenção permanecem primariamente inalteradas. A memória poderia sofrer alterações durante a manifestação dos sintomas, “por influência das emoções, dos desejos e dos temores do doente, seus complexos e suas idéias delirantes” (p.287). A atenção e outras funções cognitivas poderiam estar alteradas, mas tais alterações não ocorreriam em todos os pacientes e não seriam específicas da esquizofrenia.

Muitos aspectos da cognição na esquizofrenia foram estudados no início do Século XX. Uma das controvérsias que surgiu a partir destes estudos era se os pacientes com esquizofrenia apresentavam um déficit cognitivo global ou se apresentavam prejuízos mais proeminentes em um ou alguns aspectos da cognição. Outra controvérsia que surgiu a partir dos estudos iniciais, era se alguns déficits cognitivos eram características de todos os pacientes com esquizofrenia. Essas controvérsias permanecem ainda hoje. Entretanto, não há um déficit específico que seja patognomônico da esquizofrenia. Os déficits cognitivos não devem ser mensurados isoladamente, já que a esquizofrenia é um transtorno diverso, com grande variação na apresentação dos sintomas positivos, negativos e de desorganização, prejuízos funcionais e curso da doença. Compreender as características dos déficits cognitivos é importante, mas deve-se procurar

entender o que o prejuízo cognitivo traz de conseqüências para o paciente, como influencia sua qualidade de vida e seu funcionamento na sociedade (Harvey e Sharma, 2002).

É difícil estimar com precisão o quão comum é a presença de déficits cognitivos na esquizofrenia. Como mencionado anteriormente, Adad et al. (2000), acreditam que de 40 a 60% dos indivíduos portadores de esquizofrenia apresentem déficits cognitivos. Estudos revisados por Harvey e Sharma (2002) chegaram a relatar 70% de pacientes com prejuízos cognitivos e apenas 30% com desempenho neuropsicológico normal.

A questão sobre se os déficits encontrados representam um prejuízo global ou específico tem sido controversa.

McKenna (2007) afirma que a dificuldade se deve ao fato de que pacientes com esquizofrenia como um grupo, apresentam pior desempenho do que sujeitos normais em tarefas cognitivas, um problema que é acentuado em pacientes crônicos, os quais tendem a apresentar prejuízos em praticamente quaisquer testes a que são submetidos. Assim, torna-se difícil determinar o quê está especificamente prejudicado na esquizofrenia ou se tal prejuízo apenas faz parte do padrão geral de desempenho empobrecido. O autor revisou 14 estudos entre 1978 e 1994 e encontrou grande variedade entre eles, com alguns apontando para prejuízos cognitivos globais, outros afirmando que os prejuízos encontrados se assemelhavam aos vistos em pacientes com lesões cerebrais, outros apontando prejuízos em todas as funções avaliadas e outros ainda apontando prejuízos em atividades tão simples como responder o próprio

nome e a idade e estar orientado no tempo-espaço (pesquisas conduzidas em pacientes internados crônicos).

McKenna (2007) argumenta que fatores como concentração pobre, dificuldades na volição, distrações causadas pelos sintomas psicóticos, falta de cooperação do paciente e motivação diminuída podem interferir nos resultados das testagens. Acrescenta ainda que os testes neuropsicológicos podem ser pouco sensíveis, mas características como serem diretos e breves tornam difíceis atribuir um desempenho ruim a qualquer outro fator além do prejuízo intelectual. Assim, ainda que os fatores citados acima possam interferir nas testagens não poderiam ser responsabilizados por prejuízos grandes, especialmente em tarefas mais simples. Considera ser difícil pensar em déficits de funcionamento específicos na esquizofrenia porque o grau de prejuízo intelectual global tende a prejudicar o desempenho em todos os testes cognitivos em alguma extensão. Conclui então que o prejuízo intelectual global pode se manifestar em graus variados na esquizofrenia.

Já em uma outra revisão, com 49 estudos mais recentes (entre 1990 e 2007), Joyce e Roiser (2007) afirmam que o desempenho cognitivo destes pacientes é bastante heterogêneo, não sendo possível estabelecer com clareza subtipos de déficits. Argumentam ser difícil determinar se essa heterogeneidade é devida a uma perda geral das funções, a variações entre os pacientes, a prejuízos em habilidades cognitivas específicas ou mesmo a falta de instrumentos neuropsicológicos mais específicos.

Outro ponto de controvérsia é quanto ao curso dos prejuízos cognitivos. Weickert e Goldberg (2000) revisaram alguns estudos (entre 1950 e 1997) e encontraram que alguns apontaram para um declínio nas habilidades intelectuais globais após o início da doença, outros não encontraram evidências de pioras em medidas de Q.I.s pré e pós-mórbidas, e outros ainda apontaram para desempenhos deficientes tanto em medidas de Q.I. pré como pós-mórbidas.

Weickert e Goldberg (2000) afirmam que as inconsistências encontradas podem ser devidas à inclusão de amostras não representativas e um foco nas variáveis neuropsicológicas pertinentes às hipóteses a serem testadas. Assim, os autores conduziram um estudo com 117 pacientes crônicos internados, com o objetivo de investigar se há um padrão de mudança no intelecto global antes e depois do início da doença e qual a natureza e extensão destes déficits cognitivos. Estes pacientes foram caracterizados com base em habilidades intelectuais preservadas ou comprometidas. Foram avaliados intelecto pré-mórbido e diversos domínios neuropsicológicos (memória, atenção, memória de trabalho e percepção). Todos os participantes foram submetidos a quatro subtestes da Escala Weschler de Inteligência para Adultos revisada (WAIS-R) – aritmética, símbolos, completar figuras e semelhanças – para obter uma estimativa do Q.I. atual. Uma estimativa do Q.I. pré-mórbido foi obtida através do subteste de leitura do *Wide Range Achievement Test-Revised* (WRAT-R). Este subteste foi escolhido por refletir habilidades preservadas, já que é um teste de habilidades de codificação, que são adquiridas anteriormente ao início da

doença e parecem se manter inalteradas pelo processo da doença. Os autores tentaram dividir a amostra de pacientes em dois grupos: (1): definir um grupo de pacientes que experimenta deterioração intelectual a partir do período pré-mórbido, definido por uma diminuição de 10 pontos no Q.I. estimado atual em comparação com o Q.I. pré-mórbido estimado. (2): identificar um grupo que não passa por deterioração intelectual a partir de período pré-mórbido, definido por uma diminuição menor do que 10 pontos em comparação com o Q.I. pré-mórbido, nenhuma diminuição ou um aumento. Este grupo foi subdividido em dois: (a): pacientes comprometidos no período pré-mórbido, que são aqueles que apresentaram Q.I. estimado pré-mórbido menor do que 90 e nenhum declínio atual. (b): pacientes cognitivamente preservados, que são os que apresentaram Q.I. estimado pré-mórbido maior do que 90 e não apresentam declínio atual.

Os resultados demonstraram um declínio nas habilidades intelectuais com a ocorrência dos sintomas psicóticos em metade dos pacientes. Os demais 50% não apresentaram um declínio intelectual significativo. Este dado parece suportar evidências anteriores de que nem sempre há declínio intelectual com o início da doença. Dos pacientes que não apresentaram declínio, 25% apresentaram um comprometimento inicial das habilidades intelectuais, evidenciado por Q.I. estimado pré-mórbido na faixa moderadamente prejudicada e prejuízo em uma variedade de outros domínios cognitivos, especificamente atenção, memória, funções executivas, linguagem, velocidade visuomotora e percepção visuoespacial. Os pacientes com prejuízo intelectual com o início da doença apresentaram déficits nos

domínios de atenção, memória, funções executivas e de velocidade visuomotora. Os demais pacientes, que não apresentaram declínio intelectual após o início da doença, apresentaram um perfil neuropsicológico similar ao normal, com exceção de déficits em funções executivas, memória de trabalho e atenção; isso corrobora dados encontrados por Kremen et al. (2000) de que mesmo pacientes com esquizofrenia e desempenho neuropsicológico normal apresentam prejuízos quando comparados a controles saudáveis.

Estes resultados sugerem que os déficits cognitivos da esquizofrenia podem seguir três trajetórias de desenvolvimento, baseadas no grau e momento do aparecimento do prejuízo intelectual geral. Uma trajetória sugere que o processo da doença se manifesta como prejuízo cognitivo que pode ser profundo e amplo já em um estágio inicial do desenvolvimento da doença e continua presente com o aparecimento dos sintomas. Um outro curso sugere que os déficits cognitivos podem aparecer concomitantemente ao início dos sintomas psicóticos, resultando em um padrão de déficits mais circunscrito, que envolve funções executivas, atenção e memória de longo prazo. Este processo seria auto limitado, já que os pacientes não chegam a desenvolver um processo completo de demência. Uma terceira trajetória sugere que enquanto o prejuízo cognitivo pode ocorrer concomitante ao início dos sintomas, os déficits cognitivos associados ao processo da doença podem ser relativamente sutis, estando restritos às funções executivas, memória de trabalho e atenção. Não fica claro se estes déficits precedem os sintomas ou ocorrem concomitantes a eles. Por terem encontrado diferenças



significativas nas medidas de categorias do *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), *Continuous Performance Test* (CPT) e subteste símbolos do WAIS-R, os autores argumentam que déficits de funcionamento executivo, memória de trabalho e atenção podem ser considerados centrais na esquizofrenia (Weickert e Goldberg, 2000).

Revisando a relação dos déficits cognitivos com os sintomas da doença e funcionalidade, Wykes e Van der Gaag (2001) propuseram uma distinção entre os déficits cognitivos que dependeria do momento atual da doença pelo qual o paciente estivesse passando: (1) deficits cognitivos característicos: aqueles que estiveram presentes bem antes do início da esquizofrenia e os quais não se agravam durante o curso da doença ou se agravam levemente, mesmo quando episódios da doença ocorrem (ex. atenção). A associação poderia ser diretamente causal, ou seja, os déficits cognitivos levariam a crenças e percepções falsas, ou poderia ser indireta, com qualquer fator (como desenvolvimento cerebral anormal) aumentando o risco para esquizofrenia. (2) Deficits estado-dependentes transitórios: aqueles que estão fortemente associados com os sintomas, e que melhoram quando estes são atenuados (ex. atenção seletiva). (3) Deficits adquiridos: são aqueles que estão parcialmente presentes antes do primeiro episódio, mas que se agravam severamente nos meses que antecedem o primeiro episódio e durante o mesmo, permanecendo estáveis após a crise (ex. memória).

Já para McKenna (2007), as evidências apontam em duas direções quanto ao curso dos prejuízos cognitivos: uma de que existe uma tendência

a um prejuízo intelectual global, que vai se tornando mais aparente conforme o curso da doença se torna mais severo e crônico, e cuja expressão máxima seria a demência franca em uma minoria dos casos; a outra seria um padrão de déficits específicos (no sentido de que estes déficits são desproporcionais ao desempenho intelectual global, medido pelo quociente de inteligência) que afetam a memória de longo prazo e o funcionamento executivo.

De qualquer modo, um estudo conduzido por Goldberg et al. (1995), com pares de gêmeos monozigóticos e discordantes para esquizofrenia, encontrou uma diferença de 10 pontos a mais em Q.I. no gêmeo não afetado pela doença, sugerindo que o potencial genético para o gêmeo afetado pela doença seria 10 pontos a mais no desempenho de Q.I. em 80 a 95% dos casos. Esses resultados podem indicar que a esquizofrenia seria uma condição limitante, no sentido de impedir o indivíduo de desenvolver seu pleno desempenho intelectual, tanto para os sujeitos com desempenho neuropsicológico prejudicado (Adad et al., 2000) como em pacientes com desempenho neuropsicológico dentro de limites normais, pois ainda assim estes pacientes apresentariam comprometimento maior do que o nível de habilidade intelectual pré-mórbida poderia proporcionar em termos de desenvolvimento intelectual (Kremen et al., 2000).

Quanto aos principais domínios cognitivos que se encontram prejudicados na esquizofrenia, Harvey e Sharma (2002) dividem-nos em leves, moderados e severos. Os déficits leves seriam aqueles cujo desempenho encontra-se um ponto abaixo do desvio-padrão (ou seja, encontra-se na faixa média inferior), por volta do percentil 15 ou menos. Os

déficits moderados são aqueles que se encontram dois pontos abaixo do desvio-padrão, por volta do percentil três ou cinco. Já os déficits severos encontram-se no percentil um. Os principais déficits nas três classificações encontram-se descritos na tabela 1 abaixo.

**Tabela 1 -** Classificação dos principais déficits cognitivos na esquizofrenia, segundo Harvey e Sharma (2002)

<b>Leves</b>	<b>Moderados</b>	<b>Severos</b>
Habilidades perceptuais	Distraibilidade	Aprendizagem verbal
Memória de reconhecimento	Recuperação da memória	Funções executivas
Nomeação	Habilidades visuomotoras	Vigilância
	Memória de trabalho	Velocidade motora
		Fluência verbal

Fonte: Harvey e Sharma, 2002.

Nota: severidade é medida como o número de desvios-padrão (SD) abaixo da média para sujeitos normais (leves = 0,5-1 SD; moderados = 1-2 SD; severos = 2-5 SD).

Bozikas e colegas (2006) conduziram uma pesquisa com o intuito de mapear as principais funções cognitivas afetadas pela esquizofrenia. Foram utilizados dois grupos: 70 pacientes esquizofrênicos e 42 sujeitos controles saudáveis. A bateria de instrumentos neuropsicológicos selecionada visou investigar funções executivas/ abstração, fluência verbal e não-verbal, memória de trabalho verbal e espacial, memória verbal e não-verbal, atenção, habilidade visuoespacial e velocidade psicomotora. Os dois grupos foram comparados e diferenças no nível educacional dos dois grupos foram controladas. Os resultados apontaram para déficits nos âmbitos de funções

executivas, memória verbal e não-verbal, habilidade visuoespacial, fluência verbal e não-verbal, atenção e memória de trabalho. Entretanto, não foram encontradas diferenças significativas nos dois grupos em velocidade psicomotora. Os déficits mais pronunciados foram encontrados nas funções executivas, memória verbal e não-verbal e habilidade visuoespacial.

Trivedi (2006) cita que os principais déficits cognitivos estão nos campos da percepção, atenção, memória e resolução de problemas.

Os prejuízos de atenção e memória parecem ser encontrados em praticamente todas as pesquisas sobre cognição em esquizofrenia. Uma meta-análise bastante abrangente, conduzida com 117 artigos, 4365 pacientes com esquizofrenia e 3429 controles saudáveis, (Fioravanti et al, 2005) identificou prejuízos em cinco domínios cognitivos: quociente de inteligência, memória, linguagem, funções executivas e atenção, com os pacientes com esquizofrenia apresentando desempenho mais prejudicado do que os controles saudáveis.

### **2.1.1 Os déficits de atenção e memória na esquizofrenia**

A atenção é um dos domínios cognitivos mais básicos, no sentido de que está intrinsecamente relacionada a outras diversas funções cognitivas (ex. percepção, memória, seleção de respostas), servindo para modular e melhorar o funcionamento desses domínios cognitivos (Luck e Gold, 2008).

A atenção encontra-se na fronteira entre as habilidades de percepção e memória, já que o processo atencional envolve a identificação de

estímulos relevantes no ambiente (detecção), o foco no estímulo relevante ao invés de outros (atenção seletiva), a sustentação do foco até que o estímulo seja processado (atenção sustentada ou vigilância) e a transferência do estímulo para processos de níveis mais altos (Harvey e Sharma, 2002).

As dificuldades de atenção, especialmente em seleção e sustentação, já descritas por Kraepelin (1907/1981) e Bleuler (1943/1985), e estudos mais recentes (Cornblatt e Erlenmeyer-Kimling, 1985) corroboram estes dados e incluem que portadores de esquizofrenia são mais susceptíveis a distrações por estímulos irrelevantes. Estas dificuldades persistem mesmo quando os sintomas estão em remissão. Revisando artigos sobre o assunto, Braff (1993) encontrou que estes pacientes apresentam déficits no processamento da informação, dificuldades em operações seriais e capacidade limitada para operações. Em contraste, processos automáticos parecem estar preservados. A dificuldade no processamento da informação parece ser característica-traço da desordem, pois continua presente após a remissão do episódio psicótico e pode ser encontrado em pessoas com risco para esquizofrenia (familiares não afetados e pacientes esquizotípicos). Por processamento da informação entende-se a sequência de operações que ocorre com os estímulos que chegam ao sistema nervoso central (SNC). Essas operações ocorrem através de canais complexos e paralelos.

Confirmando estes dados, Harvey e Sharma (2002) acrescentam que os déficits em atenção e processamento da informação ocorrem ao longo de todo o curso da doença e que os pacientes com esquizofrenia apresentam

taxas mais baixas de processamento da informação, mesmo com a prática, indicando que o treino parece não facilitar o processamento mais automático da informação.

Déficits atencionais globais podem ser candidatos a marcadores de vulnerabilidade para esquizofrenia. Um estudo de coorte publicado em 1985 por Cornblatt e Erlenmeyer-Kimling, no qual uma amostra de crianças com pais esquizofrênicos (n: 63) foi acompanhada por 30 anos e comparada a crianças com pais com transtornos afetivos (n: 43) e crianças com pais saudáveis (n: 100), encontrou que dificuldades atencionais globais (ou seja, em mais de um domínio atencional) estão presentes em crianças com pais esquizofrênicos, sugerindo que déficits em domínios atencionais individuais não são específicos à esquizofrenia. Além disso, o estudo apontou que crianças com múltiplos déficits atencionais vieram a desenvolver esquizofrenia com até 85% de especificidade, havendo uma pequena piora atencional após o primeiro surto.

Esse dado foi confirmado por estudos posteriores (Chen e Faraone, 2000), encontrando-se que déficits em atenção sustentada foram demonstrados em pacientes com esquizofrenia, em sujeitos com transtorno de personalidade esquizotípica e em uma proporção substancial (de 19% a 34%) de parentes de pacientes com esquizofrenia.

Luck e Gold (2008) dividem os domínios atencionais em dois construtos: seleção de *input* (seleção de estímulos relevantes para o processamento posterior) e seleção de regras (a ativação seletiva das regras apropriadas para a tarefa). Por sua vez, a seleção de *input* é subdividida em

controle de seleção (o processo de determinar quais informações serão selecionadas) e implementação da seleção (o processo de salientar essas informações e suprimir outras). No caso da esquizofrenia, o prejuízo estaria no controle de seleção e na seleção de regras.

No que tange à memória, tem sido sugerido que alguns aspectos podem estar mais prejudicados do que outros (Harvey e Sharma, 2002), que este domínio cognitivo está severamente prejudicado na esquizofrenia e que o perfil desses prejuízos é semelhante em pacientes não medicados e medicados, e permanecem estáveis ao longo do tempo (Ranganath et al., 2008).

Uma meta análise (Aleman et al., 1999) com 70 estudos que utilizaram controles saudáveis, conduzidos entre 1975 e 1998, encontrou que a recuperação, tanto a curto como a longo prazo, é o subdomínio mnêmico mais prejudicado na esquizofrenia. A curva de aprendizagem (que reflete a codificação) também foi apontada como prejudicada, mas em um menor grau. O subdomínio menos prejudicado, mas ainda significativo, é o reconhecimento. Não houve diferenças nos resultados entre as modalidades de memória verbal e não-verbal. A magnitude do prejuízo pareceu não ser afetada pela idade (apesar dos pacientes avaliados terem idade máxima de 45 anos), tipo de medicação (apesar dos estudos só terem incluídos antipsicóticos de primeira geração), duração da doença, condição do paciente (ambulatorial ou internado), grau de psicopatologia ou sintomas positivos. Já os sintomas negativos indicaram uma pequena, mas significativa relação com os prejuízos mnêmicos. Considerando a

estabilidade dos prejuízos encontrados, os autores argumentam que os prejuízos de memória podem ser considerados características-traço da esquizofrenia.

Entretanto, em relação à memória de longo prazo, estudos revisados por Harvey e Sharma (2002) e que se utilizaram do paradigma de avaliar habilidades aprendidas em uma idade muito nova do desenvolvimento (ex. leitura), apontaram prejuízos leves. Assim, parece que pessoas com esquizofrenia têm uma capacidade de aprendizagem que estava inicialmente preservada. Os autores concluem que provavelmente ocorre alguma mudança no desempenho da memória em algum ponto do desenvolvimento da doença. Por não haver lesões cerebrais detectáveis em exames pós-mortem que possam se relacionar às dificuldades de memória imaginam que há algum processo bioquímico mediando estes prejuízos na capacidade de aprendizagem.

Gur et al. (2000), encontraram resultados similares nos estudos que revisaram. Os processos de armazenagem da memória parecem estar relativamente preservados, pois, ainda que os pacientes apresentem déficits de moderados a severos em tarefas de recuperação das informações, dificuldades leves foram encontradas em tarefas de reconhecimento, indicando que as informações estariam armazenadas na memória. As maiores dificuldades parecem recair sobre os processos de codificação e recuperação, que por sua vez estão relacionados a dificuldades em organizar a informação a ser aprendida (por ex. agrupar as informações ou organizá-las semanticamente).



Os déficits de memória parecem ser maiores do que o esperado considerando-se o funcionamento intelectual pré-mórbido. Estes pacientes têm mais dificuldade do que saudáveis para aprender uma lista de palavras ou história, e se beneficiam menos do que saudáveis com a repetição da informação, apresentando uma curva de aprendizagem reduzida. Apresentam ainda dificuldades em organizar a informação em conjuntos ou categorias, mas quando são ensinadas estratégias de organização (por exemplo: organizar a informação em categorias repetidamente e recuperar a informação depois), o desempenho deles melhora. Quanto a aspectos de recuperação da memória, estes pacientes lembram-se menos de dados aprendidos previamente do que sujeitos saudáveis, mesmo quando se leva em conta a redução na curva de aprendizagem. Quando dicas são oferecidas para facilitar a recuperação da informação, estes pacientes também se beneficiam menos destas estratégias do que sujeitos saudáveis, mas quando utilizam estratégias de organização semântica da informação (ex. categorização), tendem a responder melhor às dicas. A capacidade de reconhecer informação prévia parece estar preservada. As dificuldades de aprendizagem ocorrem em consequência aos déficits de memória; tais prejuízos são severos e parecidos com os encontrados em quadros demenciais. A taxa de aprendizado freqüentemente encontra-se entre dois a três desvios-padrão abaixo do normal (Harvey e Sharma, 2002).

Em relação à memória semântica (sistema de memória que armazena o significado das palavras e as relações entre elas), os pacientes com esquizofrenia também apresentam dificuldades. Em atividades de

associação de palavras (uma palavra é dita e o paciente é solicitado a dizer a primeira palavra que consegue associar a informação apresentada), estes pacientes tendem a oferecer respostas incomuns. Em atividade de fluência verbal (ex. falar palavras que se encaixem em uma determinada regra semântica como categorias de animais ou palavras que comecem com a letra “F”), os pacientes com esquizofrenia têm mais dificuldade de oferecer respostas que sigam uma sequência lógica. Isto parece se relacionar à dificuldade na habilidade de utilizar informação semântica para facilitar a codificação de novas informações na memória. Estes déficits são severos, consistentes com déficits na habilidade de aprender novas informações, e maiores do que os prejuízos na recuperação da memória (Hervey e Sharma, 2002; Ranganath et al., 2008).

No que tange a memória procedural (capacidade de aprender habilidades e atividades motoras), há controvérsias. Alguns estudos apontam dificuldades modestas, enquanto outros apontam prejuízos maiores. Entretanto, os autores argumentam que houve menos pesquisas neste campo. Argumentam também que tais dificuldades poderiam estar relacionadas ao uso de antipsicóticos de primeira geração, já que estas drogas bloqueiam receptores de dopamina nos gânglios da base, que é uma região responsável pela aprendizagem procedural (Harvey e Sharma, 2002).

No geral, parece haver um consenso de que os prejuízos de memória encontrados na esquizofrenia parecem se relacionar à dificuldade de organização da informação a ser aprendida. Assim, ensinar a esses pacientes estratégias de organização da informação (ex. colocar a

informação em categorias ou estratégias de associação) pode facilitar o armazenamento e conseqüente recuperação da informação (Ranganath et al., 2008).

## **2.2 DÉFICITS COGNITIVOS E PREJUÍZOS FUNCIONAIS**

Há apenas um sintoma da esquizofrenia que tem de estar presente em todos os pacientes, segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV, 1994): prejuízo funcional que ocorra por pelo menos seis meses. As dificuldades funcionais, assim como os déficits cognitivos, geram um grande prejuízo para os pacientes.

Há diversas dimensões de prejuízos funcionais na esquizofrenia: vida independente, funcionamento social, habilidades ocupacionais e auto-cuidado. Os prejuízos de funcionamento social são perceptíveis pela redução da reprodutividade dos pacientes, especialmente nos homens (a maioria não tem filhos), indicando as dificuldades em iniciar e manter um adequado funcionamento social. Em relação ao funcionamento ocupacional, menos de 10% dos pacientes trabalham período integral em empregos competitivos, e apenas 20% mantêm-se em empregos assistidos por meio período. As deficiências no auto-cuidado se manifestam através das comorbidades médicas, especialmente nos pacientes ambulatoriais. A gravidade destes déficits funcionais parece estar relacionada a alguns

aspectos como: capacidade de vida independente e grau de adaptação social, acadêmica e ocupacional antes do início dos primeiros sintomas da doença. Pacientes com piores graus de ajustamento nestes aspectos parecem ter um pior ajustamento durante a doença, e pacientes com início da doença em idades mais precoces também parecem ter pior ajustamento. Isso é fácil de se compreender ao se analisar que se um paciente nunca morou sozinho ou teve um emprego estável ou desenvolveu um bom funcionamento social antes do início dos sintomas, tornar-se-á mais difícil desenvolver estas habilidades depois do desenvolvimento da doença. Apesar de não haver uma clareza sobre a proporção de pacientes que se tornam permanentemente disfuncionais, parece que de 10% a 20% de todos os pacientes mantêm-se continuamente prejudicados nos aspectos funcionais (Harvey e Sharma, 2002).

Apesar do fato de que as alterações neuropsicológicas não podem ser consideradas marcadores biológicos do distúrbio (Adad et al., 2000), alguns estudos relatam uma correlação entre o desempenho nos testes neuropsicológicos e grau de funcionalidade. Os pacientes com esquizofrenia parecem apresentar um padrão específico de relações entre os déficits cognitivos e limitações funcionais. Por exemplo, para Cadenhead e Braff (2000) déficits atencionais e de processamento da informação, centrais à esquizofrenia, estão fortemente associados a prejuízos funcionais. Green (1996) revisou 17 estudos sobre o tema e encontrou algumas consistências. Nem todos os domínios de déficits cognitivos estão relacionados a algum aspecto funcional, mas alguns deles parecem predizer o grau de dificuldade

funcional. A memória verbal de longo prazo e o desempenho no *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) foram preditivos de funcionamento social. A vigilância e a memória verbal de longo prazo novamente pareceu predizer o desempenho em resolução de problemas sociais; a memória imediata também esteve associada, mas de modo mais fraco. Por fim, a vigilância e a memória verbal de curto e longo prazo estiveram associadas à aquisição de habilidades sociais. Não foram encontradas correlações entre os sintomas negativos e positivos a nenhum destes domínios funcionais. Ainda assim, é possível que os sintomas positivos possam predizer o funcionamento sob certas circunstâncias e nem todos os sintomas positivos são igualmente perturbadores ao funcionamento desses pacientes. Assim, a memória verbal e a vigilância são domínios cognitivos que parecem ser necessários ao adequado funcionamento desses pacientes e relevantes de serem pensados como alvos para programas de reabilitação cognitiva. A relação entre a memória verbal e a aquisição de habilidades sociais pode ser compreendida se considerarmos que nos programas de treino de habilidades sociais os pacientes precisam codificar e recuperar as informações apresentadas; a vigilância (no caso definida como a habilidade em diferenciar um sinal – alvo – de um barulho – não alvo) e sua relação com a aquisição de habilidades sociais e de resolução de problemas sociais também pode ser compreendida se considerarmos que os pacientes que melhor conseguem distinguir um sinal de um barulho em um teste computadorizado, também conseguem melhor separar informação relevante da irrelevante ao longo das diversas situações sociais.

Outros estudos (Bryson et al., 1998; Wykes et al., 1999) foram conduzidos no sentido de relacionar o desempenho em testes neuropsicológicos a habilidades funcionais e resultados semelhantes foram encontrados. Por exemplo, o desempenho em testes de memória verbal pareceu prever o grau de funcionamento inicial em um programa de reabilitação vocacional pra pacientes com esquizofrenia (Bryson et al., 1998); índices de memória verbal e de flexibilidade mental parecem ser bons indicadores da capacidade de interação social em pacientes esquizofrênicos. Já os resultados em testes de atenção e índices de desempenho em memória verbal parecem ser importantes na aquisição das habilidades de solução de problemas sociais (Wykes et al., 1999).

A correlação entre estas medidas foi posteriormente confirmada através de uma meta-análise, que encontrou relações altamente significativas entre os domínios cognitivos e funcionais na esquizofrenia, indicando que de 20 a 60% na variância em domínios funcionais pode ser explicada pelo desempenho da cognição (Green, Kern et al., 2000), sendo que estes resultados se mantiveram por ao menos seis meses, confirmando a relação entre funcionamento cognitivo inicial e previsão de desempenho funcional (Green et al., 2004).

Consistentemente aos estudos anteriores, para Harvey e Sharma (2002), o domínio cognitivo que mais fortemente se relaciona a todos os domínios de prejuízo funcional é a memória declarativa. Este é um subdomínio mnêmico que emprega conscientemente esforços para gravar as informações. A memória verbal de longo prazo, por exemplo, estaria dentro

do conceito de memória declarativa. Dela depende a capacidade de aprender novas informações e usá-las de modo adaptativo. Por exemplo, em situações sociais, torna-se difícil engajar-se em conversas e desenvolver um relacionamento, se não se consegue lembrar dos nomes das pessoas; no trabalho, se não se consegue aprender as habilidades necessárias para desenvolver certa tarefa, não se consegue aperfeiçoar estas habilidades, mesmo trabalhos considerados operacionais (como operador de caixa de supermercado) têm alta exigência sobre a aprendizagem; por fim, a vida independente também traz exigências sobre a memória como se lembrar do endereço de casa, pagar as contas nas datas certas, lembrar-se do conteúdo de uma lista de supermercado. Do mesmo modo as funções executivas também estão relacionadas a uma série de atividades ocupacionais e de vida independente: executar os passos em ordem correta na execução de um determinado serviço; planejar o futuro, desde coisas simples como se certificar de que há o que comer no café da manhã até planejamento financeiro. Já a memória de trabalho permite, por exemplo, lembrar-se de quais tarefas já foram finalizadas e quais ainda precisam ser feitas, seja no trabalho, seja em tarefas domésticas. A vigilância está associada ao funcionamento social no sentido de que ela permite manter o foco atencional nas interações pessoais, auxiliando ouvir o que o outro diz e prestar atenção em dicas sutis como as reações emocionais e verbais do ouvinte. Assim, torna-se possível imaginar as enormes dificuldades funcionais que os prejuízos cognitivos podem trazer aos pacientes com esquizofrenia.

A tabela 2 abaixo resume cada domínio de prejuízo funcional e seus correlatos com os prejuízos cognitivos.

**Tabela 2 - Prejuízos funcionais e correlatos cognitivos**

<b>Domínio funcional</b>	<b>Correlatos cognitivos</b>
Habilidades sociais	Memória declarativa
	Memória verbal de longo prazo
	Memória verbal imediata
	Vigilância
Funcionamento ocupacional	Funções executivas
	Memória declarativa
	Memória de trabalho
	Vigilância
Vida independente e resolução de problemas sociais	Funções executivas
	Memória declarativa
	Memória verbal de longo prazo
	Memória de trabalho
	Fluência verbal

Nota: adaptado de Harvey e Sharma, 2002 e Green et al., 2000.

Considerando a magnitude dos déficits cognitivos na esquizofrenia, não surpreende que muitos destes pacientes apresentem uma taxa de aprendizagem reduzida quando submetidos a programas de reabilitação psicossocial como treino de habilidades sociais e treino vocacional. Deste modo, as dificuldades cognitivas podem ser vistas como limitadores para a aquisição destas habilidades (Harvey e Sharma, 2002; Green, Kern et al., 2000). Para López-Luengo e Vásquez (2003), a literatura é consistente com



a hipótese de que déficits cognitivos podem ser importantes determinantes tanto do funcionamento social quanto da habilidade do paciente esquizofrênico se beneficiar de um treino em habilidades sociais.

Por isso torna-se interessante propiciar um treino cognitivo aos pacientes antes deles serem submetidos a outros programas de reabilitação psicossocial.

Entretanto, apesar dos estudos citados terem encontrado relações entre o desempenho em testes neuropsicológicos e funcionamento, a relação entre mudança no funcionamento cognitivo e desempenho funcional não ocorre de maneira direta e simples e precisa ainda ser melhor estudada, a fim de se aprimorar o desenvolvimento de programas de treino cognitivo, sendo necessário que se compreenda como a cognição se relaciona as medidas funcionais. Além disso, apesar das medidas neuropsicológicas se mostrarem bons preditores de desempenho funcional, são medidas que foram desenvolvidas para distinguir desempenho cognitivo prejudicado do normal, não tendo sido criadas com o objetivo de medir a correlação com domínios funcionais. Neste sentido, é necessário que medidas mais específicas sejam desenvolvidas. Uma delas seria a avaliação do potencial de aprendizagem; o foco estaria na capacidade latente do sujeito e não nas habilidades previamente desenvolvidas (Reeder et al., 2006; Green, Kern et al., 2000).

### **2.3 A RELAÇÃO ENTRE OS DÉFICITS COGNITIVOS E OS SINTOMAS DA ESQUIZOFRENIA**

Os sintomas da esquizofrenia também interferem no funcionamento destes pacientes. Os sintomas positivos e negativos podem contribuir para até 16% da variância do status funcional medido pela Escala de Qualidade de Vida Heinrichs-Carpenter (Perlick et al., 2008). A maioria das pesquisas não aponta relação significativa entre déficits cognitivos e sintomas psicóticos, mas parece claro que habilidades de raciocínio se relacionam com a interpretação delirante de eventos normais. Esta falta de relação entre cognição e sintomas pode ser apenas o reflexo de uma falta de sensibilidade dos atuais instrumentos para avaliação tanto dos sintomas quanto da cognição. Por exemplo, os instrumentos de avaliação dos sintomas não diferenciam a frequência e severidade dos mesmos. Além disso, as correlações estabelecidas entre cognição e sintomas são estabelecidas na presença atual dos sintomas, sendo que esta relação pode ser mais complicada: as dificuldades cognitivas podem exercer papel causal (ou seja, serem anteriores ao aparecimento dos sintomas) na propensão para os sintomas psicóticos. Assim, estas correlações estabelecidas somente na presença dos sintomas não distinguem se há ou não uma relação causal. Além disso, o efeito de uma dificuldade cognitiva pode apenas se tornar claro quando o sistema cognitivo sofre algum estresse de modo que as dificuldades cognitivas que poderiam ser compensadas em circunstâncias normais, entram em falência (Wykes e Van der Gaag, 2001).

Para Firth e Done (1988) os sintomas negativos seriam o reflexo de um defeito na iniciação de ações espontâneas, enquanto que os sintomas positivos refletiriam um defeito no monitoramento interno das ações e pensamentos. Esse sistema de monitoramento interno indica que uma ação está para ocorrer e também qual a fonte desta ação (um estímulo interno ou externo). Um mau funcionamento deste sistema levaria a uma confusão sobre a fonte de uma ação ou pensamento, sendo possível, por exemplo, que um pensamento fosse sentido como tendo sido inserido na mente. Além disso, esse sistema de monitoramento proporciona um feedback rápido sobre as ações que estão sendo desempenhadas, o que permite uma identificação e correção de erros. Os sintomas positivos ocorreriam quando a informação sobre uma intenção gerada internamente não é monitorada. Como consequência, as ações, mesmo geradas por estímulos internos, pareceriam ocorrer sem a intenção do indivíduo. Por exemplo, uma ação gerada internamente poderia parecer ter sido gerada por um estímulo externo irrelevante, e esta interpretação levaria a delírios de referência. As alucinações auditórias são outro exemplo: o paciente não identificaria seus pensamentos ou diálogos internos como seus e os atribuiria a um estímulo externo. Dois experimentos conduzidos pelos autores indicaram que os pacientes com esquizofrenia não conseguem corrigir seus erros rapidamente (em atividade parecida com um vídeo game na qual deveriam atirar em um pássaro no canto esquerdo ou direito da tela e poderiam corrigir sua ação caso errassem, apenas metade dos pacientes com esquizofrenia o fizeram), e têm dificuldade de identificar um estímulo gerado por eles mesmos,

indicando problemas no sistema interno de monitoramento. Neste experimento medidas de EEG foram analisadas enquanto os pacientes apertavam um botão que gerava um som. Era esperado que a resposta do EEG fosse de uma amplitude menor pelo fato do sujeito já estar esperando a ocorrência de uma resposta a uma ação que ele mesmo provocou. Os pacientes com esquizofrenia, agudos e não medicados, apresentaram grande amplitude de resposta no EEG, indicando que o som gerado por eles eliciou a mesma resposta que um som eliciado inesperadamente por um estímulo externo.

Strauss (1993) revisou o tema e encontrou que os sintomas negativos estiveram mais associados com prejuízos na memória visual e outras funções de processamento visual, velocidade motora e destreza; sintomas positivos estiveram relacionados a dificuldades em atividades de processamento verbal, memória verbal, compreensão da linguagem. No caso dos sintomas positivos, estes predizem o desempenho em tarefas nas quais estímulos de linguagem são apresentados verbalmente, pois as alucinações na esquizofrenia são predominantemente auditórias e verbais. Dentro do espectro dos sintomas positivos, as alucinações estariam relacionadas a uma disfunção no controle executivo (ex. dificuldade em reconhecer os próprios pensamentos, em discriminar entre suas próprias memórias e memórias de informações passadas por outras pessoas), dificuldades nos processos metacognitivos de testagem da realidade. Os delírios compartilhariam alguns dos mesmos mecanismos e alterações no processamento de informações, sendo que esses pacientes tendem a fazê-

lo de modo enviesado. O autor apresenta alguns questionamentos que ainda precisam ser mais bem investigados. Por exemplo, alterações cognitivas candidatas a marcadores de vulnerabilidade para esquizofrenia estão presentes antes do início dos sintomas, o que sugere que os processos neuropsicológicos destes déficits cognitivos afetam o desenvolvimento dos sintomas; mas ainda resta saber o quão conectados estão o desenvolvimento dos prejuízos cognitivos e dos sintomas, se ocorrem através do mesmo mecanismo e se o desempenho da cognição muda conforme os sintomas sofrem alterações. Além disso, a investigação sobre a relação da cognição e sintomas específicos, ao invés de categorias de sintomas, é válida e importante.

Brébion e colegas (1997) investigaram a relação das dificuldades de memória com os sintomas da esquizofrenia (positivos, negativos e depressivos) em 31 pacientes, através de diversas tarefas de memorização (recuperação imediata e tardia de listas de palavras organizáveis e não-organizáveis; memória implícita e memória de curto prazo; e codificação). Encontraram que a eficiência na recuperação livre e reconhecimento estiveram negativamente correlacionada com a severidade dos sintomas depressivos, mas não houve correlação com os sintomas negativos. Erros de memória (medidos através de perseverações e falsos reconhecimentos) estiveram correlacionados a sintomas positivos; surpreendentemente as intrusões (recuperação de informações não apresentadas previamente) estiveram negativamente correlacionadas com os sintomas negativos, isto é, pacientes com mais sintomas negativos apresentaram menos erros de

intrusões. A codificação da memória (ex. uso de estratégias de organização da informação a ser memorizada) apresentou correlação significativa com sintomas depressivos. O armazenamento da informação não apresentou correlação com nenhuma medida de sintomas. Os autores concluem que a relação ente sintomas depressivos e processos de codificação da memória observados em outras populações clínicas parecem ser aplicáveis aos pacientes com esquizofrenia. Ao contrário das hipóteses de Frith e Done (1988) de que uma dificuldade em emitir respostas estaria associada aos sintomas negativos, neste estudo os sintomas negativos não estiveram associados com a eficiência de nenhum tipo de memória, mas isso pode ter ocorrido devido a características da população estudada ou mesmo a falta de poder estatístico da amostra. Como esperado, pacientes com mais sintomas positivos apresentaram mais respostas perseverativas em tarefas de recuperação livre, e mais falsos reconhecimentos nas tarefas de reconhecimento. As perseverações podem refletir um prejuízo no monitoramento da realidade, ou seja, a dificuldade em colocar a resposta em seu contexto temporal apropriado, isto é, na lista de palavras corretas. Esses achados corroboram os de Frith e Done (1988).

O'Leary et al (2000) avaliaram a relação entre funcionamento cognitivo e as dimensões de sintomas negativos, desorganizados e psicóticos em uma amostra de 134 pacientes com esquizofrenia e controles saudáveis. Foram encontradas associações entre sintomas negativos e desorganizados e medidas cognitivas, mas nenhuma associação significativa foi encontrada entre sintomas positivos e cognição,

diferentemente dos estudos citados anteriormente. Os sintomas negativos estão correlacionados com desempenho pobre em testes de aprendizagem verbal, memória verbal e visual, fluência verbal e tarefas visuo-motoras, sugerindo que uma disfunção cerebral generalizada é característica central da dimensão de sintomas negativos. Os sintomas desorganizados estiveram associados a desempenho deficiente em tarefas de inteligência verbal e raciocínio, e com o número de respostas corretas no *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), sugerindo que um prejuízo cerebral mais específico estaria associado a esta dimensão. A correlação negativa significativa com o número de respostas corretas do WCST e sintomas de desorganização reflete que, na dimensão da desorganização, dificuldades na habilidade de resolução de problemas podem ser resultado de dificuldades com processos verbalmente mediados, indicando que sintomas de desorganização podem estar relacionados a processos verbais de alta-ordem e raciocínio verbal. Considerando que habilidades verbais são adquiridas em uma fase precoce do desenvolvimento das habilidades cognitivas, os autores ainda ponderam que esta associação poderia indicar uma anormalidade do neurodesenvolvimento que atrapalharia o desenvolvimento de habilidades intelectuais verbais.

Wykes e Van der Gaag (2001), revisando estudos sobre o tema encontraram as seguintes associações entre os sintomas da esquizofrenia e cognição:

A: Delírios e Alucinações: conforme citado por Frith e Done (1988), diferentes habilidades de pensamento estão relacionadas a sintomas

individuais. Por exemplo, a dificuldade em se automonitorar parece se relacionar a experiências de alucinações. Alguns delírios como os de ser controlado por forças extra-terrestres, a inserção de pensamento e a passividade são o resultado da inabilidade do sujeito em reconhecer suas próprias ações, e particularmente dificuldade em monitorar a intenção para agir. Essas dificuldades impedem o sujeito de diferenciar ações e eventos que são causados por agentes externos daqueles que são resultado de seus próprios objetivos e planos. Isso pode levar à passividade, já que o sujeito atribui seus próprios movimentos a causas externas.

B: Sintomas negativos: dados relacionam sintomas negativos a déficits cognitivos, apesar de que esta relação dificilmente ultrapassa os 14%. Quando os sintomas negativos diminuem, os déficits também diminuem.

C: Desorganização: esta característica se refere a uma dificuldade do sujeito em manter suas intenções e se distrair com cada estímulo novo. Estaria relacionada a um número de dificuldades cognitivas, particularmente planejamento e seleção de respostas para inibir reações impulsivas.

D: Depressão: a depressão estaria associada a dificuldades na codificação da memória.

Harvey e Sharma (2002), assim como o estudo de Brébion et al. (1997), percorreram o caminho contrário, tentando relacionar alguns prejuízos cognitivos com os sintomas da doença. Os déficits atencionais estariam mais ligados a sintomas de desorganização do que negativos,



sendo que pacientes com pior grau de atenção seletiva apresentariam maiores graus de distúrbio do pensamento formal. As dificuldades de funcionamento executivo estariam correlacionadas à síndrome deficitária (presença de sintomas negativos, dificuldade em se engajar em comportamento objetivo e motivado, dificuldades sociais e afetivas).

No mesmo sentido McKenna (2007), revisou estudos sobre sintomas da esquizofrenia e correlações cognitivas. Encontrou que dificuldades de atenção seletiva estariam também relacionadas a sintomas negativos. Como estes pacientes têm dificuldade em filtrar os estímulos relevantes do ambiente, o sistema atencional fica sobrecarregado de informações. Assim, estes pacientes desenvolveriam algumas estratégias para lidar com esta dificuldade: reduzir a velocidade com que tomam decisões, aumentar o tempo para emitir respostas e evitar estímulos do ambiente. O resultado seria uma diminuição na velocidade do pensamento e das ações, pobreza de fala, isolamento e apatia. Os delírios seriam resultado de uma interpretação prematura dos eventos, como demonstrado em estudos nos quais eram apresentados aos pacientes dois recipientes com bolinhas de cores vermelha e verde. Um recipiente continha 85 bolas vermelhas e 15 verdes e o outro continha 85 verdes e 15 vermelhas, e essa informação era passada para os pacientes. Os recipientes eram escondidos e o experimentador tirava uma bola por vez e a mostrava para o paciente; este deveria, com base nas cores das bolas mostradas, decidir a qual das jarras pertenciam àquelas bolas. Os pacientes esquizofrênicos com delírios tomavam decisões muito mais rápidas do que os pacientes não-delirantes e

controles, sendo que alguns baseavam sua decisão em apenas uma bola retirada do recipiente. Mas estes resultados são inconsistentes, precisando ainda de confirmações. As alucinações auditivas seriam decorrentes de interpretações errôneas de sons ambientais como palavras; as alucinações visuais seriam resultado de imagens mentais muito vívidas a ponto de ser difícil diferenciá-las de percepções reais; hipóteses estas não confirmadas posteriormente. Distúrbios de pensamento seriam o resultado de uma super-inclusão ou dificuldade em selecionar, eliminar e restringir o pensamento à tarefa executada; ou ainda uma inabilidade em excluir da intrusão na consciência material tanto de estimulação externa como de associações internas memorizadas, o que causaria associações não adequadas a serem incorporadas à fala.

Os estudos demonstram haver uma associação entre os déficits cognitivos e os sintomas da esquizofrenia, ainda que não esteja determinado com precisão qual déficit está associado a qual sintoma, nem exatamente como um influencia o outro. Addington (2000), afirma que os sintomas negativos parecem ser responsáveis por uma pequena proporção da variância no prejuízo cognitivo (apenas 10%), o que explicaria a falta de consistência nos estudos; Philips e David (2000) afirmam que a dificuldade em correlacionar sintomas positivos e dificuldades cognitivas se deve a falta de especificidade dos instrumentos neuropsicológicos. De qualquer modo, pesquisas sobre as diferenças de sintomas entre uma população de pacientes esquizofrênicos com desempenho neuropsicológico normal e prejudicado, apontaram poucas variações nos sintomas dos dois grupos,

indicando que o funcionamento cognitivo parece estar mais fortemente correlacionado à funcionalidade do que aos sintomas (Kremen et al., 2000).

## **2.4 MEDICAÇÃO E COGNIÇÃO**

As medicações utilizadas para o tratamento da esquizofrenia podem ser divididas em basicamente dois grupos: antipsicóticos de primeira geração (APG) ou típicos, e antipsicóticos de segunda geração (ASG) ou atípicos.

Harvey e Sharma (2002) comparam a descoberta dos antipsicóticos ao advento da penicilina, salientando a importância que estes medicamentos têm para a melhora dos sintomas e qualidade de vida dos pacientes com esquizofrenia e outros transtornos psicóticos, e para seus familiares e cuidadores. Destacam que os APG apresentam respostas eficazes sobre a redução dos sintomas psicóticos e de comportamento violento, e estimam uma taxa de resposta dos pacientes em torno de 60%. Por causarem diversos efeitos colaterais (ex: discinesia tardia, sintomas extrapiramidais, sedação), a aderência a este tipo de tratamento é menor, sendo que muitos pacientes têm de associar medicações anticolinérgicas para minimizar os efeitos indesejados. O uso dos anticolinérgicos pode afetar o desempenho em algumas medidas de atenção e memória.

Entre as vantagens do uso dos ASG estão menores efeitos extrapiramidais, menor risco de discinesia tardia, melhores efeitos sobre os

sintomas positivos e negativos e possíveis efeitos benéficos sobre a cognição, fatores que facilitam a aderência ao tratamento (Harvey e Sharma, 2002; Harvey e Keefe, 2001).

Os efeitos (positivos ou negativos) dos antipsicóticos típicos sobre a cognição são limitados. Não foram encontrados efeitos dessas medicações sobre as funções executivas e memória. O grau de distraibilidade (atenção seletiva) e vigilância parecem sofrer algum efeito de melhora com o uso dos APG; já as áreas de habilidades motoras e aprendizagem procedural parecem ser negativamente afetadas (considerando que essas drogas podem ter como efeito colateral tremores). Entretanto, os resultados dos estudos não são uniformemente apresentados, sendo que algumas limitações metodológicas podem interferir, como a associação de outros medicamentos, e o efeito de prática com as diversas aplicações dos instrumentos neuropsicológicos. Diversos estudos de comparação entre esses dois tipos de drogas têm demonstrado que os ASG exercem efeito de melhora sobre a cognição em comparação com os APG. A clozapina parece exercer efeito positivo sobre a fluência verbal, velocidade psicomotora e funcionamento executivo; a risperidona parece melhorar o funcionamento executivo, a atenção seletiva e algumas medidas de memória; já a olanzapina parece exercer efeito positivo sobre as funções executivas, atenção, memória verbal, memória de trabalho e velocidade motora; a quetiapina parece influenciar positivamente a vigilância; e a ziprasidona parece auxiliar o funcionamento executivo, atenção, memória e habilidades motoras. Deste modo, pode-se perceber que há variações no tipo de

domínio cognitivo beneficiado por cada tipo de ASG (Harvey e Sharma, 2002).

A fim de evitar um otimismo excessivo com os efeitos dos ASG sobre a cognição, alguns autores destacam que é preciso levar em conta questões metodológicas destes estudos como tamanho da amostra, grau de prejuízo cognitivo na linha de base (quanto maior este, menor parece ser o efeito de melhora dos ASG sobre a cognição), randomização, cegamento dos avaliadores e pacientes, tipo de testes neuropsicológicos empregados, duração do ensaio, tamanho da amostra, medicações associadas, e até mesmo mais estudos sobre a determinação da dose dessas medicações que proporcionaria um efeito ótimo sobre a cognição, já que esta dosagem pode ser diferente da empregada para a diminuição dos sintomas da esquizofrenia (Harvey e Keefe, 2001; Harvey e Sharma, 2002).

Meltzer et al. (1996), em uma revisão da literatura, reportaram que os estudos dos efeitos dos APG sobre o funcionamento cognitivo são conflitantes; já a clozapina parece exercer efeitos positivos sobre funções executivas, fluência verbal, atenção e recuperação da memória e consideram estas melhoras razões para a expansão do emprego deste medicamento na esquizofrenia.

Em outro estudo de revisão, Meltzer e McGurk (1999), identificaram todos os estudos sobre clozapina, olanzapina e risperidona que proporcionaram dados sobre cognição. Encontraram que a clozapina parece afetar positivamente a maioria dos domínios cognitivos, e possui efeitos positivos importantes sobre a atenção e fluência verbal, e evidências

moderadas de melhora sobre as funções executivas. A risperidona possui efeitos positivos consistentes sobre a memória de trabalho, funcionamento executivo e atenção, e melhoras sobre a aprendizagem verbal e a memória foram inconsistentes. A olanzapina parece contribuir para o funcionamento da memória, fluência verbal e funcionamento executivo, mas não para a atenção, memória de trabalho, memória visual e aprendizagem visual. Ressaltam, porém, que ainda não está claro se as melhoras observadas são clinicamente significativas. Analisando estudos de comparação de funcionamento cognitivo em pacientes com esquizofrenia não medicados e pacientes em uso de APG, encontraram que essas drogas não produziram muitos benefícios sobre a cognição e evidências de que prejudicam funções motoras e memória.

Uma meta-análise foi conduzida com 15 estudos (3 estudos duplos-cegos, 12 estudos abertos) sobre antipsicóticos atípicos. Três diferentes metas-análise foram conduzidas neste estudo: uma só com os estudos duplos-cegos, outra só com os estudos abertos, e outra com ambos os tipos de estudo. Todos os procedimentos de análise apontaram que os antipsicóticos atípicos foram significativamente mais eficientes do que os convencionais para a melhora do funcionamento cognitivo. Entretanto, em nenhum estudo as funções cognitivas avaliadas alcançaram desempenho em níveis normais (Keefe et al., 1999).

Contrariando esses dados, em uma comparação entre risperidona e haloperidol em 38 pacientes com esquizofrenia (estudo duplo-cego, randomizado, uma semana de período de *wash-out* e 12 semanas com uma

das duas medicações citadas), não foram encontradas melhoras significativas na atenção sustentada de nenhum dos dois grupos (Liu et al., 2000).

No mesmo sentido, estudos de comparação e de meta-análise mais recentes (Mishara e Goldberg, 2004; Wittorf et al., 2008) encontraram efeitos de melhora de modesto a moderado em diversos domínios cognitivos com o uso de ambos os tipos de medicações.

Um estudo randomizado-controlado no qual o programa de Terapia de Remediação Neurocognitiva foi comparado à terapia ocupacional, encontrou uma tendência de maior melhora cognitiva em pacientes que estavam em uso de medicação antipsicótica de segunda geração, apesar de essa diferença não ser significativa. Além disso, foi identificado um efeito de interação entre o tipo de tratamento e o tipo de medicação antipsicótica: dos que utilizavam medicação típica, 43% do grupo de treino cognitivo apresentaram melhoras na cognição, em contraste a 33% do grupo controle. Esta diferença ficou ainda maior no grupo que utilizou medicação atípica: 78% deste grupo apresentou melhoras cognitivas contra 13% do grupo controle. Estes resultados mostram que a interação entre o tipo de medicação e o treino cognitivo é importante para se obter ganhos cognitivos consistentes. (Wykes et al., 1999).

Esse achado é consistente com o encontrado em outro estudo (Wykes, Reeder et al., 2007) de que o tipo de medicação pode aumentar os efeitos de um treino cognitivo, com as medicações antipsicóticas de segunda geração favorecendo a melhora em algumas medidas cognitivas.

## 2.5 A REABILITAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E SEU PLANEJAMENTO

A história da reabilitação neuropsicológica remonta à história da própria neuropsicologia. Atualmente, a reabilitação passou a ficar conhecida por ter um início provável na Alemanha, durante a Primeira Guerra Mundial, tendo surgido com o objetivo de auxiliar os soldados sobreviventes vítimas de lesões cerebrais. Durante a Segunda Guerra Mundial, na União Soviética, Luria teve um papel importante na reabilitação neuropsicológica, pois foi o responsável pela organização de um hospital para soldados com lesões cerebrais (Nomura et al., 2000).

Os termos reabilitação neuropsicológica, reabilitação cognitiva, treino cognitivo ou remediação cognitiva têm sido usados para descrever qualquer programa sistemático de terapia ou tratamento designado à recuperação ou modificação das capacidades cognitivas de um indivíduo após lesão cerebral adquirida (Lovell e Starratt, 1996; Loring, 1999; Reber e Reber, 2001; Twamley et al., 2003). Twanley et al. (2003) ponderam que o termo mais apropriado no caso da esquizofrenia seria o de “treino cognitivo”. Isso porque “remediação” implica em um tratamento curativo; já o termo “reabilitar” é definido pelo dicionário como restaurar a uma condição de saúde ou atividade normal. Considerando que a esquizofrenia é uma desordem do neurodesenvolvimento, os autores afirmam ser difícil precisar um nível de funcionamento pré-mórbido, e acreditam que um funcionamento normal ou quase normal seja raramente possível.



Para D'Almeida et al. (2004), a reabilitação cognitiva objetiva melhorar a qualidade de vida dos pacientes e familiares, otimizando o aproveitamento das funções preservadas ou parcialmente preservadas, utilizando para tanto, o ensino de “estratégias compensatórias, a aquisição de novas habilidades e a adaptação às perdas permanentes”. O processo de reabilitação pode proporcionar ainda uma conscientização do paciente a respeito de suas capacidades remanescentes, o que leva a uma mudança na autopercepção e possivelmente, uma aceitação de sua nova realidade.

Wilson (1999) diferencia a reabilitação cognitiva da reabilitação neuropsicológica. Segundo a autora, a reabilitação cognitiva visa “capacitar pacientes e familiares a conviver, lidar, contornar, reduzir ou superar as deficiências cognitivas resultantes de lesão neurológica”, mas foca-se principalmente na melhora das funções cognitivas através dos treinos cognitivos. Já a reabilitação neuropsicológica é mais ampla, pois além de almejar tratar os déficits cognitivos, objetiva também tratar as alterações de comportamento e emocionais, melhorando a qualidade de vida do paciente.

Prigatano (1999) afirma que a reabilitação cognitiva é apenas um componente da reabilitação neuropsicológica, sendo que esta abarca ainda a psicoterapia, o estabelecimento de um ambiente terapêutico, o trabalho com familiares e o trabalho de ensino protegido com os pacientes.

Há duas abordagens mais amplas, segundo Wilson (1999): a abordagem restauradora e a abordagem compensatória. A abordagem restauradora (Wilson, 1999) ou também chamada remediadora (Heydebrand, 2007) consiste em reforçar padrões de comportamento

previamente adquiridos, em uma tentativa de restaurar a função perdida. Por exemplo, terapeutas que trabalham com pacientes que sofreram derrames e que perderam a habilidade de andar e falar, tentarão ensinar novamente esses pacientes a andar e a falar. Esta abordagem, que parte do princípio de que é possível restaurar a função cognitiva ao nível de funcionamento anterior ao início da doença, envolve exercícios repetitivos que se focam em aspectos específicos da cognição. Já abordagem compensatória estabelece novos padrões de atividade cognitiva ou mecanismos compensatórios para cada sistema cognitivo prejudicado (Wilson, 1999; Loring, 1999). Para Wilson (1999) as estratégias compensatórias, que devem ser empregadas quando a taxa de recuperação natural do paciente diminuiu ou cessou, serão alcançadas através da remoção da necessidade de um paciente em funcionar de determinada maneira. Essa função é provida no ambiente ou pelo ambiente. Por exemplo, uma pessoa com prejuízos intelectuais severos pode ser auxiliada a se adaptar em um ambiente devidamente estruturado com sinais, rotulação das portas, lembretes da equipe e alarmes que alertam os cuidadores caso a pessoa se perca.

Os dois métodos mais importantes de compensação em reabilitação neuropsicológica são: 1. ensinar as pessoas a utilizarem suas habilidades residuais de modo mais eficiente; 2. encontrar um meio alternativo de alcançar os objetivos desejados. Assim, essa abordagem se baseia principalmente em princípios comportamentais de reforçamento e modelação (Heydebrand, 2007). Exemplos de estratégias compensatórias incluem: ensinar pessoas afásicas a se comunicarem através da linguagem de sinais

ou símbolos visuais, áudio-livros para pessoas cegas, usos de estratégias mnêmicas para pessoas com amnésia (Wilson, 1999). Para De Vreese et al. (2001), o emprego de suportes externos é bem estabelecido na reabilitação neuropsicológica. Podem ser utilizados para compensar a perda de memória, mas não se prestam a compensar o funcionamento da memória. Eles servem como pistas externas, gerando um alto grau de suporte para recuperação de material armazenado na memória, diminuindo a necessidade de o próprio sujeito iniciar operações cognitivas. Suportes externos não eletrônicos incluem cadernos, agendas, calendários e lousas ou quadros de aviso. Exemplos de suportes externos eletrônicos incluem palm tops, celulares, despertadores, beeps, etc.

As técnicas para melhorar o desempenho cognitivo são bastante heterogêneas, variando de acordo com a natureza das dificuldades cognitivas do paciente, das habilidades e treinamento dos membros da equipe e do meio pelo qual o treinamento ou reabilitação ocorrerá, por exemplo, computador, terapia individual ou terapia em grupo (Lovell e Starratt, 1996).

Wilson (1999) enfatiza que o processo de reabilitação exige participação ativa do paciente, cliente ou pessoa envolvida. O principal objetivo da reabilitação é permitir que o paciente obtenha um funcionamento o mais adequado possível no ambiente mais apropriado.

Os diversos programas descritos na literatura e muitos estudos publicados sugerem que existe mais de uma maneira de se planejar um programa de reabilitação eficiente, trata-se de um processo de raciocínio

clínico e não necessariamente um conjunto fixo de técnicas a serem seguidas (Wilson et al., 2003). É importante salientar para o paciente que nem sempre é possível restaurar a função cognitiva prejudicada, mas que é possível encontrar maneiras de minimizar os problemas cotidianos (Wilson, 1999). O próximo passo é realizar uma avaliação neuropsicológica para que se mensure as fraquezas cognitivas e também se verifique quais funções estão intactas, além de conhecer como as dificuldades se manifestam na vida real. Wilson e colegas (2003) citam ainda a avaliação comportamental como uma abordagem complementar para a avaliação neuropsicológica. Esta incluiria escalas comportamentais, checklists e observação direta. De Vreese et al. (2001) esclarecem que os hábitos, afeto e motivação do paciente podem interferir significativamente no nível de funcionamento diário.

Wilson (1999) menciona que há quatro principais abordagens para a reabilitação cognitiva que são utilizadas atualmente:

**A: Re-treino cognitivo:** essa abordagem assume que é possível remediar déficits cognitivos (ou ensinar os pacientes a lidar com esses déficits) através de exercícios, prática, e estimulação. Frequentemente esses exercícios são computadorizados. As principais desvantagens são que essa abordagem falha em: abarcar as dificuldades cotidianas derivadas dos prejuízos das funções cognitivas, as consequências emocionais, sociais ou comportamentais derivadas das dificuldades do paciente, a questão da generalização, ou seja, se o paciente será capaz de generalizar as atividades feitas durante o treino para sua vida diária.

**B: Teoria neuropsicológica cognitiva:** abordagens para reabilitação cognitiva que derivam de modelos teóricos da neuropsicologia argumentam que antes de um déficit cognitivo ser tratado, o profissional precisa ter em mente um modelo de como tal função é adquirida normalmente. Uma vez que o déficit tenha sido cuidadosamente avaliado, o tratamento é selecionado para se encaixar no modelo de interpretação teórica do prejuízo de tal função. O tratamento envolve treino do componente prejudicado do modelo teórico subjacente. A principal desvantagem é que apesar de tais modelos teóricos serem úteis em identificar a natureza do prejuízo e de oferecerem explicações sobre o fenômeno, eles provêm pouca informação sobre o tratamento em si, ou seja, eles dizem o que deve ser tratado, mas não como tratar. Além disso, essa abordagem é geralmente usada para pacientes que têm déficits puros ou únicos, enquanto na prática clínica a maioria dos pacientes tem déficits variados.

**C: Abordagens combinadas:** essas abordagens combinam teorias e metodologias de diversos campos, especialmente neuropsicologia, psicologia cognitiva e psicologia comportamental. A neuropsicologia fornece um entendimento da organização do cérebro; a psicologia cognitiva oferece uma conceitualização do funcionamento cognitivo; e a psicologia comportamental oferece diversas abordagens de tratamento que podem ser modificadas para pessoas com danos cerebrais em conjunto com uma estrutura para análise dos problemas e avaliação dos efeitos do tratamento.

**D: Abordagem holística:** essa abordagem preceitua que aspectos cognitivos, psiquiátricos e funcionais das lesões cerebrais não deveriam ser

separados das emoções, sentimentos e auto-estima. Programas holísticos incluem terapia individual e em grupo nas quais os pacientes são ensinados a se conscientizarem de suas habilidades e dificuldades, ajudados a aceitar e entender os exercícios cognitivos, auxiliados a desenvolver habilidades compensatórias e recebem aconselhamento vocacional. Estes programas parecem resultar em menor desconforto emocional, aumento da auto-estima e maior produtividade, mas consomem mais tempo e recursos.

Hodel e Brenner (1994) propõem outro sistema de classificação para os procedimentos de treino que têm como objetivo reduzir os déficits associados especificamente à esquizofrenia, divididos em abordagens diretas, indiretas ou combinadas. As abordagens diretas têm como foco a remediação das funções cognitivas elementares, especialmente atenção e memória; o treino ocorre através da repetição das tarefas cognitivas. As abordagens indiretas são intervenções orientadas ao comportamento e incluem princípios da terapia cognitiva-comportamental (estratégias de aprendizagem, reestruturação cognitiva) que têm como objetivo modificar comportamentos desadaptativos e melhorar as habilidades sociais. As abordagens combinadas mesclam procedimentos das abordagens diretas e indiretas.

Nomura et al. (2000) citam algumas fases no processo de reabilitação neuropsicológica:

Conscientização: período no qual o paciente toma contato com seus déficits, percebendo suas perdas e quais são as futuras possibilidades. O

resultado da avaliação neuropsicológica pode ser utilizado como um dado concreto para apontar os déficits para o paciente e familiares.

Aceitação: fase na qual deve-se criar um ambiente de grande estimulação e motivação, visando colaboração e engajamento do paciente no programa de reabilitação.

Compensação: início da reabilitação das funções cognitivas deficientes, utilizando estratégias e instrumentos adequados.

Autonomia: é a mais almejada, mas dificilmente alcançada plenamente, principalmente por pacientes idosos em processos demenciais.

Ajustamento: adaptação do paciente e familiar à nova condição de vida, incluindo também a adaptação do ambiente que cerca o paciente.

Os autores enfatizam a importância do papel do terapeuta, que deve ter uma postura de respeitar o ritmo e a velocidade do paciente, cuidando para que sua própria ansiedade não interfira no trabalho. Ressaltam também que jogos podem ser utilizados na reabilitação, com o cuidado de explicitar qual o objetivo da utilização do material para que o paciente não se sinta desvalorizado por utilizar um material de criança.

Para Wykes (2000) não há formulações prontas a serem empregadas em programas de reabilitação neuropsicológica; o ensino das técnicas deve levar em conta a variabilidade dos pacientes, sendo que estas podem ser adaptadas.

### **2.5.1 A reabilitação neuropsicológica na esquizofrenia**

Diversos autores (Penn e Mueser, 1996; Seltzer et al., 1997; Monteiro e Louzã, 2007) ponderam que a reabilitação neuropsicológica para pacientes esquizofrênicos deve preceder ou acompanhar programas reabilitação psicossociais como psicoterapia cognitivo-comportamental, reabilitação vocacional ou treino em habilidades sociais. Como estes programas se baseiam em modelos de aprendizagem, os déficits cognitivos atrapalhariam a aquisição destas novas habilidades. Assim, estimular o melhor desempenho das habilidades cognitivas geraria um melhor aproveitamento dos demais programas de reabilitação.

Questões como o melhor tipo de abordagem (restauradora ou compensatória) e o mais adequado tipo de treino (computadorizado ou não) ainda não estão bem definidas na literatura. Seltzer et al., (1997) em oposição ao que a maioria dos estudiosos argumenta, acreditam que a reabilitação neuropsicológica feita através de um programa de estimulação de funções cognitivas específicas pode trazer resultados superiores a programas de “adaptação funcional” (facilitação do desempenho em ambientes reais como, por exemplo, treinar um paciente nas habilidades específicas que terá de usar no trabalho) ou “estimulação geral” (tentativas de melhorar a cognição através do encorajamento do uso de habilidades intelectuais em qualquer nível). Isso porque o treino específico promoveria maior generalização das habilidades através da melhora de habilidades subjacentes necessárias para diferentes tipos de tarefas. Wexler e Bell (2005) ponderam que exercícios repetitivos e em nível graduado de



dificuldade de determinadas funções cognitivas, por gerarem uma ativação de centros neurais associados, poderiam reverter a atrofia de recursos neurais ou, ao menos, minimizar os déficits iniciais. Para Wykes e Van der Gaag (2001) está claro que os programas computadorizados melhoram o desempenho nas tarefas que são treinadas, mas há pouca informação sobre a habilidade desses programas em auxiliar a generalização das habilidades para outros domínios ou situações.

Penn e Mueser (1996) relataram que até por volta de 1980 havia pouca evidência de que tratamentos psicossociais poderiam melhorar o curso da esquizofrenia. Os estudos controlados neste campo começaram a crescer após alguns relatos positivos dos efeitos da terapia familiar e do treino de habilidades sociais. Os autores elaboraram uma revisão sobre os tratamentos psicossociais para a esquizofrenia, incluindo treino em habilidades sociais, intervenções familiares, reabilitação cognitiva e terapia cognitivo-comportamental. Revisaram artigos de meados da década de 80 até meados da década de 90 e que incluíram treinos computadorizados e não computadorizados, pacientes internados e ambulatoriais, treinos individuais e diversos estudos de caso. Concluíram que os estudos não apontaram consistência na utilização da reabilitação cognitiva na esquizofrenia e destacaram a necessidade de mais estudos controlados e conduzidos com grupos de pacientes. Já apontaram como desafio para pesquisas futuras a questão da generalização dos ganhos para habilidades mais complexas do que as treinadas e até mesmo a generalização do treino de uma tarefa específica (por exemplo, o treino de instruções para

Wisconsin Card Sorting Test) para outras tarefas relacionadas, como o teste Torre de Londres.

Estudos mais recentes têm apontado efeitos mais otimistas, ainda que de modo inconsistente.

Suslow et al. (2001), em uma meta-análise, avaliaram nove ensaios de treino de atenção em pacientes esquizofrênicos que foram metodologicamente controlados. Desses estudos, quatro programas de treinamento não utilizaram computadores e cinco estudos empregaram o auxílio de computadores. Os autores observaram que os efeitos dos tratamentos foram geralmente menores em estudos que utilizaram treinos computadorizados e maiores em estudos em que computadores não foram utilizados. Além disso, os resultados dos programas não pareceram ser função do status de paciente internado ou ambulatorial, pois resultados pobres nos treinos de atenção foram encontrados tanto em pacientes crônicos internados como em pacientes ambulatoriais. No geral, as evidências de que o treino de atenção é eficiente na esquizofrenia são inconclusivas e os autores sugerem alguns fatores como possíveis interferências: a média de pacientes por estudo foi baixa (no geral, 17 pacientes, variando de 10 a 40); a duração média dos treinos foi curta (seis semanas); e treinos com o auxílio de computador tenderam a ser mais curtos do que os treinos conduzidos sem este aparato.

Pilling e colegas (2002), conduziram uma meta-análise com estudos controlados, randomizados, de treino de habilidades sociais e estudos de remediação cognitiva. Para serem selecionados, os estudos de remediação

cognitiva deveriam ter como objetivo melhorar o funcionamento cognitivo. Os pacientes incluídos tinham diagnóstico de transtornos do espectro esquizofrênico, mas podiam apresentar comorbidades. Estudos nos quais a taxa de desistência dos pacientes foi maior do que 50% foram excluídos, mesmo se reportassem resultados relevantes. Sete estudos de remediação cognitiva foram encontrados e três foram excluídos por não apresentarem dados suficientes para análise, por incluírem pacientes com outras condições além da esquizofrenia ou por não preencherem o critério de remediação cognitiva. Para as análises, os autores calcularam o tamanho de efeito, a razão de diferença (*odds ratio*) e o teste Q de Hedges e Olkin (para checar se as diferenças entre os resultados dos ensaios foram maiores do que seria esperado casualmente). Quanto às características dos estudos, o tamanho das amostras variou de 24 a 58 pacientes, a quantidade de sessões variou de 10 a 40, a duração de cada sessão ficou entre 20 e 60 minutos, e as principais medidas avaliadas foram memória visual e verbal, atenção, flexibilidade mental e sintomas. Três estudos incluíram treinos computadorizados. Apesar de haver resultados positivos individuais em alguns ensaios clínicos, a meta-análise não encontrou nenhum efeito significativo em nenhuma das medidas utilizadas. Os autores concluem que a remediação cognitiva não é benéfica nem justificável para a esquizofrenia e os esforços deveriam ser concentrados na melhora dos déficits funcionais associados à doença. Entretanto, pode-se supor que a exclusão dos estudos com maiores taxas de desistência dos pacientes pode ter influenciado a análise, contribuindo para os resultados negativos, bem como a inclusão de

estudos com pacientes que apresentaram comorbidades, já que estes pacientes podem ter os sintomas mais agravados.

Twanley et al. (2003) acreditam que a aparente falta de uma descrição do embasamento teórico e do tipo de abordagem empregada nos estudos (restauradora ou compensatória) se deva a dificuldade em determinar se as melhoras encontradas refletem uma amenização dos déficits ou um aumento na habilidade em compensar estes déficits. Os autores analisaram 17 estudos controlados e randomizados de treino cognitivo na esquizofrenia. Os estudos selecionados incluíam intervenções computadorizadas e não computadorizadas, com e sem estratégia de ensino, e uma intervenção com adaptação ambiental e foram selecionados apenas estudos que incluíam outras medidas de resultados que não apenas os testes neuropsicológicos. Quando os dados disponíveis permitiam, calcularam os tamanhos de efeitos para as medidas de resultados. Encontraram enorme variabilidade no tamanho da amostra (de 10 a 91 pacientes), na duração total do tratamento (variando de 01 dia a 09 meses), na quantidade de sessões (de uma única sessão a 36 sessões), na duração de cada sessão de treino (de 20 a 60 minutos) e nas medidas de avaliação. Na maioria dos estudos, não encontraram informações sobre se os tratamentos eram individualizados ou em grupo e também não encontraram informações sobre se os avaliadores eram cegos. Apenas três estudos descreveram avaliações de seguimento (*follow-up*), e o de maior duração foi de quatro semanas. A maioria dos estudos empregou análise de variância (ANOVA) e análise de covariância (ANCOVA) ou análise múltipla de

variância como tratamento estatístico dos dados. Dos 17 estudos, 14 reportaram resultados positivos, definido como uma diferença significativa entre os grupos experimental e controle em pelo menos uma medida de avaliação. A meta análise encontrou tamanhos de efeito de 0,32 para melhora no desempenho cognitivo, de 0,26 para redução nos sintomas, e de 0,51 para melhora no funcionamento diário, que representam efeitos de pequenos a médios. Os autores concluíram que as diferentes abordagens analisadas têm componentes eficientes e recomendam que pesquisas futuras incluam melhor descrição dos tratamentos e condições controle, amostras maiores, descrições detalhadas da população estudada, especialmente etnia, estabelecimento de quais pacientes mais se beneficiam deste tipo de intervenção (ex. variáveis demográficas, severidade e cronicidade da doença, subtipo de esquizofrenia, medicação utilizada e perfil de déficit cognitivo), medidas de avaliação funcional, avaliação dos custos-benefício destas intervenções, duração do tratamento como forma de prever mudanças, e um tempo maior de seguimento.

O fato de terem sido incluídos estudos com emprego de sistemáticas muito diferentes (intervenções computadorizadas e não computadorizadas, com e sem estratégia de ensino, e uma intervenção com adaptação ambiental) pode ter dificultado uma melhor análise dos dados. Seria interessante que os estudos fossem analisados desmembrando-se o tipo de intervenção adotada, o que poderia permitir uma avaliação mais precisa de quais componentes em cada tipo de intervenção se mostraram eficientes.

Roder et al. (2006) conduziram uma meta-análise mais específica, sobre o programa de Terapia Psicológica Integrada (*Integrated Psychological Therapy* - IPT). Este programa envolve treino cognitivo, treino em cognição social, treino em habilidades sociais e em resolução de problemas e é composto por cinco sub-programas. Inicialmente conduziram a análise com 30 estudos sobre IPT, conduzidos ao longo de 25 anos, em 09 países diferentes, todos com pacientes adultos (maiores de 18 anos), ambulatoriais ou internados, em diferentes fases da doença (agudos, pós-agudos e estáveis) e conduzidos em centros acadêmicos e não acadêmicos. Em uma segunda análise, com o objetivo de confirmar os resultados da primeira análise, selecionaram apenas 07 estudos, considerados de alta qualidade (controlados, randomizados, com dosagem fixa de neurolépticos ou mudança de medicação estatisticamente controlada, avaliações cegas e explicações completas dos dados para as diferentes dimensões de sintomas e domínios funcionais avaliados), com uma amostra total de 362 pacientes. Nesta análise encontraram tamanhos de efeitos positivos em comparação às condições controles (condições placebo e tratamento usual) em medidas de cognição, sintomas e funcionamento psicossocial, e os efeitos duraram por até oito meses. Esses resultados foram os mesmos encontrados nas análises globais, incluindo todos os 30 estudos. O estudo não encontrou diferenças nos resultados quanto ao método de avaliação empregado (entrevistas por profissionais e escalas auto-aplicáveis), ambiente do tratamento (acadêmico ou não acadêmico – apesar de que os efeitos tenderam a ser maior em ambientes acadêmicos). Quanto a variáveis dos

pacientes, somente a duração da doença predisse um menor resultado e efeitos melhores no período de seguimento foram encontrados em pacientes internados.

Importante ressaltar que nem todos os estudos avaliados nesta meta-análise se utilizaram do programa de tratamento completo, alguns empregando apenas sub-programas, o que torna bastante difícil determinar qual a real eficácia do programa completo, ou se apenas algum sub-programa já seria suficiente para gerar efeitos positivos. Apesar dos autores relatarem que o tempo de duração da doença esteve relacionado com os resultados do treino, não parecem ter levado em consideração o estado atual do paciente e sua sintomatologia (agudo, pós-agudo ou estável) que, conforme relata a literatura, influencia no desempenho da cognição. Neste sentido, a afirmação de que resultados melhores foram encontrados no período de seguimento em pacientes internados pode ser enganosa por não ter sido considerado que a variação nos sintomas apresentados por estes pacientes internados pode ter influenciado os resultados, por exemplo, esses pacientes, por estarem internados, provavelmente apresentavam mais sintomas positivos do que negativos, e conforme descrito pela literatura, sintomas negativos estão relacionados a pior desempenho cognitivo.

Para Heydebrand (2007) apesar dos inúmeros estudos na área de reabilitação neuropsicológica na esquizofrenia nos últimos anos terem apontado resultados positivos e demonstrado que a reabilitação cognitiva na esquizofrenia é uma intervenção viável, os efeitos encontrados são mais moderados quando se avalia a generalização do tratamento para outras

medidas de funcionamento cognitivo e diário. Além disso, muitas questões clínicas e metodológicas precisam ser ainda respondidas e talvez o maior desafio para avaliar a eficácia destes programas seja a grande heterogeneidade entre os sujeitos, variáveis de tratamento e medidas de avaliação. A heterogeneidade já começa no campo da definição de reabilitação cognitiva, já que não há uma nomenclatura comum empregada nos estudos. As aplicações clínicas podem ser feitas de inúmeras maneiras: treinos individualizados, em grupo, computadorizados com ou sem a presença de um profissional, e treinos cognitivos como partes de um programa de reabilitação mais amplo. Até hoje não se estabeleceu se estas várias modalidades de tratamento têm algum elemento em comum que possa levar a resultados satisfatórios, ou se fatores como características dos sujeitos (ex. perfil cognitivo, habilidades de socialização, grau de motivação), tipo de tratamento e de medidas de avaliação mediam os resultados encontrados. O autor ainda enumera uma série de variáveis que podem interferir em um programa de reabilitação cognitiva: a não equivalência entre os estudos sobre a conceitualização das habilidades cognitivas e os resultados de testes neuropsicológicos; as funções cognitivas alvos dos treinos; o tipo de condição controle (assistir vídeos, terapia ocupacional, terapia vocacional, grupo de lazer, grupo de suporte, tratamento usual e grupos placebos); qual o tipo de medicação utilizada e se esta (especialmente os antipsicóticos de segunda geração) facilita a resposta à reabilitação cognitiva e como seria esse mecanismo de resposta; intensidade e duração do tratamento.



Para que seja possível encontrar um quadro teórico que guie o desenvolvimento dos tratamentos para os déficits cognitivos na esquizofrenia, Reeder et al. (2006) afirmaram ser necessário uma melhor compreensão da relação entre mudanças cognitivas e mudanças funcionais.

O Time de Pesquisa de Resultados para Pacientes com Esquizofrenia (*The Schizophrenia Patient Outcomes Reserach Team – PORT*), que resume a literatura atual de intervenções psicossociais baseadas em evidências para pessoas com esquizofrenia, publicou uma revisão recente (Dixon et al., 2010). Nessa revisão, a remediação cognitiva não recebeu uma recomendação por não haver evidências suficientes sobre sua eficácia. A área é considerada um campo de interesse para pesquisas futuras. A revisão incluiu 33 estudos controlados-randomizados e 11 estudos relacionados (ex. de seguimento). Um número substancial encontrou melhoras nas medidas neuropsicológicas, mas poucos estudos investigaram melhoras no funcionamento social, por isso os resultados nesse campo são menos consistentes. Os autores concluem que mais pesquisas precisam ser feitas antes que se possa oferecer uma recomendação concreta para o uso da remediação cognitiva, e destacam duas considerações principais: a variação nos programas de intervenção é muito grande, dificultando identificar elementos-chave importantes; os estudos clínicos rigorosos são a minoria na literatura e ainda assim oferecem suporte misto para a aplicação destes programas.

Velligan, Kern et al. (2006) revisaram oito abordagens de treinamento cognitivo, baseados na inclusão desses programas na “Grade de Resumo

das Melhores Práticas para Recuperação e Melhores Resultados para Pessoas com Doenças Mentais Graves em 2005” (2005 *Training Grid Outlining Best Practices for Recovery and Improved Outcomes for People With Serious Mental Illness*), desenvolvido pelo Comitê de Avanço das Práticas Profissionais da American Psychological Association. Os programas foram divididos em abordagens para a melhora da cognição (Terapia Psicológica Integrada, Terapia para Melhora Cognitiva, Terapia para Melhora Neurocognitiva, Terapia de Remediação Cognitiva, Abordagem Neuropsicológica Educacional para Reabilitação, Treinamento de Processos Atencionais e Modelagem da Atenção) e em estratégias compensatórias (Aprendizagem sem Erro e Treinamento Cognitivo Adaptado). Os resultados não são uniformemente positivos, mas segundo os autores, isso não seria esperado no estado atual de desenvolvimento da reabilitação cognitiva para a esquizofrenia. Entretanto, consideram os resultados encorajadores. Como os estudos anteriores, destacam que um aspecto que ainda precisa ser clarificado diz respeito à dosagem do tratamento (frequência e duração total) e enfatizam a questão da motivação dos pacientes, fator que é atribuído a um pior desempenho funcional. Neste sentido, afirmam que tratar a motivação como um alvo primário pode ser necessário para maximizar o treino cognitivo.

Baseado na revisão dos autores, que inclui estudos de 1980 até 2006, abaixo encontram-se descritos estudos para cada uma destas abordagens, sendo esta revisão complementada com os estudos clínicos mais recentes encontrados na literatura nos últimos cinco anos (a partir de 2005 até maio

de 2010). Esta revisão foi feita através de busca na base de dados PubMed, com o cruzamento dos termos “esquizofrenia” e os nomes de cada abordagem, incluindo-se como limites ensaios clínicos, meta-análises, ensaios controlados-randomizados e revisões. Foram encontrados 12 estudos neste período de cinco anos. Um estudo (sobre a abordagem Terapia para Melhora Cognitiva) foi excluído por ser uma revisão que incluiu os dois estudos já descritos nesta revisão.

### **A. Abordagens para Melhora da Cognição**

#### **Terapia Psicológica Integrada (*Integrated Psychological Therapy* – IPT)**

Este foi um dos primeiros programas de remediação cognitiva desenvolvido para esquizofrênicos, tendo sendo criado por Brenner e colegas na década de 80 (Hodel e Brenner, 1994; Velligan et al., 2006). O objetivo é tratar as disfunções cognitivas e seus efeitos nas funções sociais. É baseado em um modelo de construção por blocos que assume que funções cognitivas mais básicas são pré-requisitos para funções superiores mais complexas, como as sociais. O treinamento ocorre em grupos de cinco a sete pacientes, em sessões de 30 a 60 minutos, três vezes por semana e possui cinco sub-programas arranjados de forma hierárquica, de acordo com a complexidade da função. Os primeiros três sub-programas representam o treino cognitivo e incluem treino de abstração (chamado Diferenciação Cognitiva), organização conceitual (chamado Percepção Social) e habilidades básicas de percepção e comunicação (chamado Comunicação

Verbal). O quarto e quinto sub-programas representam o nível comportamental de interação social e são similares a abordagens de treino em habilidades sociais. Esses são chamados de Habilidades Sociais e Resolução de Problemas Interpessoais. O treinamento é direcionado por um manual. O programa pode ser completado em seis meses.

Este programa parece trazer benefícios quando comparado a programas menos extensos de treino de funcionamento social. Entretanto, os benefícios do IPT sobre a cognição são mais duvidosos. Em um estudo controlado, randomizado, simples-cego, Spaulding et al. (1999) testaram os efeitos do componente cognitivo do IPT em habilidades de resolução de problemas sociais em uma amostra de 91 pacientes internados, com diversas condições psiquiátricas, todos com quociente de inteligência maior ou igual a 70. Todos os participantes receberam um tratamento de reabilitação psiquiátrica que incluía treino em habilidades sociais, medicação, terapia ocupacional e um tratamento comportamental. Os pacientes foram divididos em dois grupos: o experimental recebeu os três primeiros sub-programas do IPT (treino cognitivo) e o controle recebeu terapia de apoio em grupo. Ambos os grupos foram pareados em quantidade de participantes e número de sessões. Os resultados mostraram efeitos favorecendo o grupo experimental em medida de resolução de problemas interpessoais em comparação com o grupo controle. Interessantemente, o estudo apontou poucos efeitos sobre a cognição. Somente duas das 13 variáveis cognitivas apresentaram efeitos positivos. Entretanto, o grupo experimental apontou ganhos importantes em sete das 13 medidas de

avaliação, em comparação com uma melhora de apenas quatro das 13 medidas de avaliação no grupo controle. Esses dados parecem sugerir que a participação no treino cognitivo é necessária para aumentar os ganhos em habilidades sociais, mas há pouca evidência de resultados significativos sobre a cognição.

É importante ressaltar que o fato de pacientes com outros diagnósticos terem sido incluídos no estudo dificulta a análise dos dados especificamente para esquizofrenia; além disso, o fato de todos os pacientes terem sido submetidos a um amplo programa de reabilitação psiquiátrica torna-se um efeito confundidor na análise dos ganhos obtidos, sendo difícil atribuir os efeitos a apenas o componente cognitivo do IPT.

Em um outro estudo (Hodel e Brenner, 1994), 21 pacientes crônicos com esquizofrenia foram aleatorizados em dois grupos. Ambos receberam todo o programa de treinamento duas vezes, de maneira espelhada. O primeiro grupo recebeu o treinamento inicialmente na ordem correta (começando com os subprogramas em cognição e passando para os de habilidades sociais), e posteriormente recebeu o treinamento em ordem inversa. O segundo grupo passou pelo treinamento de maneira inversa: primeiro começando com habilidades sociais e passando para treino cognitivo, invertendo essa ordem em seguida. O objetivo era investigar se uma melhora nas funções cognitivas tinha efeito sobre as intervenções sociais subseqüentes, ou, se uma melhora no funcionamento social geraria melhoras nas funções cognitivas. Os avaliadores foram cegos à que ordem os pacientes receberam o programa. Ambos os grupos receberam os treinos

em sessões de 45 a 60 minutos, duas vezes por semana, totalizando 24 sessões ao longo de 12 semanas. As avaliações foram feitas antes do início do treino e ao término do programa. Nenhum dos grupos apresentou melhoras nas medidas de avaliação cognitiva, indicando que a ordem em que o treino foi aplicado foi indiferente para a cognição.

Entretanto, por não ter havido uma avaliação intermediária (após a primeira aplicação do programa e antes de se iniciar a segunda), torna-se difícil avaliar com maior precisão se poderia ter havido algum ganho após o treino inicial.

### **Terapia para Melhora Cognitiva (*Cognitive Enhancement Therapy* – CET)**

Programa desenvolvido na década de 90, para pacientes com esquizofrenia, ambulatoriais, estáveis, com baixo risco de recaída e quociente de inteligência maior ou igual a 80. Baseia-se no modelo de neurodesenvolvimento da esquizofrenia, que propõe que distúrbios no neurodesenvolvimento resultam em atrasos na cognição social. De acordo com este modelo, a neuroplasticidade cerebral pode ser enriquecida através de experiências cognitivas fornecidas com treinamento (Hogarty et al., 2004). A ênfase do treinamento está em mudar de um processamento de informação concreto para abstrações de temas sociais. Há dois componentes principais no programa: 1. exercícios cognitivos computadorizados que englobam atenção, memória e resolução de problemas e 2. treino de cognição social, em pequenos grupos. Este

programa exige interação social em todos os estágios; os exercícios computadorizados são feitos em pares, sob supervisão do terapeuta. Os pacientes se revezam na utilização do computador e auxiliam um ao outro com estratégias e encorajamento. O grupo de cognição social consiste em exercícios de categorização, formação de mensagens condensadas e essenciais, resolução de dilemas da vida real, abstração a partir de artigos de jornal, avaliação de afeto e contextos sociais, iniciar e manter conversações, elaboração de peças de teatro e exercícios de palco (por exemplo, se apresentar para um amigo). Os grupos envolvem interações sociais estruturadas, mas espontâneas e ao vivo. As sessões também incluem revisão da tarefa de casa, algum tópico em psicoeducação, exercícios feitos pelo paciente ou em pares, feedback dos outros pacientes e terapeutas, e uma tarefa de casa baseada no tópico de psicoeducação. O treinamento é individualizado de acordo com o estilo de déficit de processamento cognitivo do participante (Velligan et al., 2006).

Em um ensaio randomizado de dois anos (Hogart et al., 2004), 121 pacientes ambulatoriais, com diagnóstico de esquizofrenia ou distúrbio esquizoafetivo, entre 18 e 60 anos foram selecionados. Estes deveriam preencher o critério para dificuldades cognitivas que consistia de prejuízos, dificuldades funcionais e sociais associadas a um de três estilos de prejuízos cognitivos. Os pacientes foram aleatorizados a um grupo experimental ou uma situação controle de terapia de apoio. O avaliador dos dados neuropsicológicos foi cego a qual condição os pacientes foram alocados, mas não os demais avaliadores. O grupo experimental recebeu 75 horas de

treinamento computadorizado em atenção, memória e resolução de problemas combinado com 56 sessões (de 1,5 horas por semana) de treinamento em cognição social. O grupo controle recebeu terapia de apoio, mas em menor quantidade de horas. Na avaliação depois de um ano de tratamento, efeitos significativos do CET foram encontrados em índices de cognição e velocidade de processamento, e diferenças pequenas foram encontradas nos índices de estilo cognitivo, cognição social e ajustamento social; não houve efeitos sobre os sintomas. Na avaliação após dois anos, efeitos importantes foram observados em todos os índices. Não houve correlação entre o tipo de medicação e o treino após o primeiro ano; mas o tipo de droga pareceu interferir tanto no estilo cognitivo como no ajuste social na avaliação após dois anos, indicando melhora significativa nos pacientes que recebiam a dosagem mínima de antipsicóticos convencionais. No grupo controle foi encontrada uma melhora significativa em alguns aspectos cognitivos após os dois anos de tratamento.

Considerações importantes a serem feitas a este estudo incluem o fato do grupo controle não ter sido pareado com o grupo experimental em quantidade de treino, o que torna mais difícil interpretar a contribuição da participação em um programa de reabilitação estruturado: o grupo experimental melhorou por ter sido exposto a maior quantidade de horas de treino do que o grupo experimental ou a melhora se deveu a componentes do treino em si? Além disso, alguns testes da bateria utilizada para avaliação cognitiva, apresentavam semelhanças com as atividades treinadas, indicando que as atividades treinadas podem ter gerado um efeito de



aprendizagem que contribuiu para a melhora nas avaliações. As melhoras encontradas nos índices de cognição social e ajuste social podem ser vieses pelo fato dos avaliadores não serem cegos. Por fim, o fato de pacientes maiores de 50 anos terem sido incluídos no estudo pode gerar um viés pelo fato de pacientes nesta faixa etária já estarem sofrendo alguma perda cognitiva, natural ao processo de envelhecimento saudável.

Em um seguimento deste estudo, 106 pacientes foram acompanhados por mais um ano. As melhoras encontradas se mantiveram neste período, com exceção do índice de neurocognição, onde a diferença entre os dois tratamentos não foi mantida, pois ambos os grupos apresentaram melhoras na cognição. Quanto aos sintomas, não foram encontrados efeitos do tratamento. A interação entre o tipo de medicação e os efeitos do treino se mostrou praticamente idêntica neste terceiro ano do estudo, ou seja, pacientes em uso de APG apresentaram maior grau de melhora. A melhora na velocidade de processamento parece ser o principal mediador dos efeitos do CET (Hogarty et al., 2006).

### **Terapia para Melhora Neurocognitiva (*Neurocognitive Enhancement Therapy – NET*)**

Este programa, desenvolvido por Bell e colegas (2001), é parecido com a Terapia para Melhora Cognitiva, com exceção do fato de que o foco está na reabilitação para o trabalho (ou reabilitação vocacional). Esta abordagem inclui treino computadorizado e usa programas que foram especificamente desenhados para uso no tratamento de pessoas com

funções cerebrais comprometidas. Os exercícios são graduados em nível de dificuldade e abarcam as funções de atenção, memória e funções executivas. Os participantes trabalham em seu próprio ritmo, e assim que atingem 90% de acerto em determinada tarefa, os parâmetros da tarefa são modificados para tornar a tarefa mais desafiadora e aumentar a motivação para que o paciente continue a alcançar um desempenho ótimo. Outros aspectos do treino incluem feedback a cada duas semanas, baseados em uma avaliação feita no ambiente de trabalho com uma escala de funcionamento cognitivo, e participação em um grupo semanal de processamento social. Este grupo é baseado em um programa para pessoas com lesões cerebrais de Ben-Yishay e colegas (1985): a cada semana um participante prepara uma apresentação oral com a ajuda de um profissional. Após a apresentação para o grupo, cada membro é solicitado a fazer uma pergunta e dar feedback específico ao apresentador. Três tópicos são dados freqüentemente ao longo dos seis meses: “Meu trabalho”, “Um dia no trabalho” e “O que eu aprendi”. Este grupo exige o emprego de expressão verbal, memória verbal e funções executivas, bem como processamento de informação social, reconhecimento de afeto e sensibilidade interpessoal. O feedback é oferecido durante o grupo semanal de terapia de apoio para o trabalho.

Bell et al. (2001) avaliaram os efeitos decorrentes deste programa em conjunto com um programa de terapia vocacional. Sessenta e cinco pacientes diagnosticados com esquizofrenia ou distúrbio esquizoafetivo foram avaliados na linha de base e estratificados por nível de funcionamento

cognitivo. Foram então divididos aleatoriamente em dois grupos: um grupo recebeu o programa de reabilitação cognitiva e a reabilitação vocacional, e o grupo controle recebeu somente a reabilitação vocacional. Os participantes do grupo experimental receberam até cinco horas semanais de treino cognitivo computadorizado por um período de 26 semanas e eram pagos para fazer os exercícios cognitivos (US\$ 3,40/hora), com bônus ao alcançar cinco horas máximas de treino, e ainda recebiam pagamento pelo programa de terapia vocacional. O grupo de reabilitação vocacional consistia-se de trabalho remunerado (US\$ 3,40/hora para até 15 horas por semana, com bônus de US\$ 3,90 a US\$ 8,40 para 16 a 20 horas semanais) no próprio centro médico. Os resultados mostraram que os pacientes que foram submetidos ao programa de reabilitação cognitiva mais reabilitação vocacional apresentaram ganhos mais significativos do que o grupo que recebeu apenas reabilitação vocacional, em medidas de funcionamento executivo, memória de trabalho e reconhecimento de afeto. Além disso, o número de pacientes com desempenho normal da memória de trabalho aumentou de 45% para 77% no grupo experimental, em contraste com uma diminuição de 56% para 45% no grupo controle. Os pesquisadores observaram ainda que os pacientes que participaram do programa de treino cognitivo com reabilitação vocacional obtiveram melhores resultados no trabalho do que os que participaram somente do grupo de reabilitação vocacional. Entretanto, não foram encontrados ganhos significativos sobre a memória verbal e não verbal. O fato do estudo não ter incluído um grupo

controle sem tratamento, torna difícil determinar a influência da reabilitação vocacional sobre os ganhos cognitivos.

Wexler e Bell (2005) conduziram um outro estudo, utilizando um programa de emprego assistido baseado na comunidade. O treinamento durou 12 meses, com um seguimento (*follow-up*) de dois anos. Foram incluídos pacientes ambulatoriais, com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, não havendo controle para o tipo de medicação. Os sujeitos foram aleatorizados para o treino cognitivo (computadorizado) com o trabalho assistido ou apenas ao trabalho assistido. O treino cognitivo englobou atividades de atenção, memória, linguagem e resolução de problemas. Os pacientes recebiam salários competitivos e um adicional por hora por cada hora gasta com o treino cognitivo. Dados preliminares dos 54 pacientes que completaram o treinamento revelaram que o treino cognitivo em conjunto com o grupo de emprego assistido (grupo experimental) gerou melhoras significativas no funcionamento executivo e também no componente cognitivo da Escala de Sintomas Positivos e Negativos em Esquizofrenia (PANSS), indicando que fatores como memória de trabalho, distúrbio de pensamento e recuperação verbal e visual também apresentaram melhoras. Os dados obtidos desses dois estudos mostraram que a Terapia para Melhora Cognitiva ou ajudou a manter ou aumentou o número de horas que os pacientes trabalharam no período de seguimento (*follow-up*). Os participantes que foram submetidos somente ao trabalho assistido apresentaram uma diminuição nas horas trabalhadas, enquanto o grupo experimental apresentou um aumento ou manutenção no número de

horas trabalhadas. O grupo experimental também apresentou melhoras em duas escalas de avaliação de desempenho no trabalho.

Um fato importante para ser analisado nestes dois estudos é a questão da motivação gerada pelo recebimento de dinheiro para os pacientes submetidos ao treino cognitivo (grupo experimental). Esses pacientes receberam mais do que os do grupo controle, que recebiam apenas pelo treino vocacional. Apesar de ser difícil precisar a influência da motivação sobre a cognição, é possível que os pacientes do grupo experimental tenham experimentado um aumento no grau de motivação, por terem recebido mais dinheiro, e esse aumento motivacional ter contribuído para o maior número de horas trabalhadas e melhor desempenho no trabalho.

Na expansão deste estudo, os autores avaliaram os resultados de 145 pacientes e os reavaliaram em períodos de seguimento de seis e 12 meses após o término do tratamento. Logo após o fim do tratamento, os pacientes de ambos os grupos apresentaram o mesmo grau de produtividade (horas trabalhadas), mas seis meses após o fim do tratamento, encontraram um aumento significativo na quantidade de horas trabalhadas e salário recebido no grupo submetido à Terapia para Melhora Cognitiva (NET) com o trabalho assistido. Esse mesmo grupo conseguiu trabalhar por mais horas, ganhar mais e encontrar empregos com melhores salários (32% no grupo experimental versus 24% no grupo controle). O número de sujeitos em algum trabalho assalariado aumentou de 34% no início do tratamento para 70% no período de seis meses de seguimento.

Como limitação deste trabalho, os autores referem o fato de não ter sido incluído um grupo controle sem nenhum tratamento ativo (Bell et al., 2005).

Relato posterior deste mesmo estudo teve o objetivo de investigar os ganhos neuropsicológicos. As avaliações foram conduzidas antes do início do treino, ao final dos seis meses de tratamento e após um ano do término do tratamento. Os dados mostraram maiores ganhos neuropsicológicos em memória de trabalho e funcionamento executivo após um ano para o grupo experimental (Bell et al., 2007).

Em uma replicação de estudos anteriores, a aplicação da NET por um ano foi testada em 62 pacientes ambulatoriais estáveis, com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo que participaram de um programa vocacional. Esses pacientes foram aleatorizados em dois grupos: o experimental recebeu a NET em conjunto com o programa vocacional e o controle recebeu apenas o programa vocacional. Não é mencionado se os avaliadores foram cegos à condição do paciente e as avaliações foram conduzidas ao longo de diversas semanas, em sessões de 60 minutos. Os dados neuropsicológicos apontaram melhoras não significativas no grupo experimental em medidas de funcionamento executivo e memória de trabalho. A única diferença significativa foi encontrada na amplitude atencional, com o grupo experimental apresentando melhor desempenho do que o controle. Não foram encontradas melhoras significativas em memória verbal e não verbal, nem em cognição social (Greig et al., 2007).

Algumas dificuldades metodológicas podem ter interferido nos resultados encontrados neste estudo: o grupo experimental recebia um

pagamento por cada hora de treino computadorizado completada; ambos os grupos recebiam pagamento a cada sessão em grupo que eles atendiam, mas o grupo experimental foi submetido a mais intervenções em grupo do que o controle. Esse parece ser um fator importante nas pesquisas com NET que acaba se constituindo em um fator confundidor: incluir um reforçador tão atraente como dinheiro dificulta a interpretação dos resultados, por incluir uma fonte de motivação que não apenas a participação no treinamento em si. Além disso, como o programa de tratamento todo envolve outras intervenções além do treino cognitivo computadorizado, torna-se difícil identificar qual dessas intervenções teve uma maior influência sobre os ganhos neuropsicológicos.

### **Terapia de Remediação Cognitiva (*Cognitive Remediation Therapy*) / Treino Individual para Funcionamento Cognitivo**

Essa abordagem para reabilitação cognitiva em esquizofrenia baseia-se em um entendimento dos déficits de processamento cognitivo comuns a pessoas com esquizofrenia e em como estes déficits se relacionam a dificuldades em comportamentos complexos como o funcionamento social. Este programa foi inicialmente desenvolvido na Austrália por Delahunty et al. (1993) e foi adotado por Til Wykes para uso na Inglaterra, tornando-se conhecido por Terapia de Remediação Cognitiva. O programa se foca nos déficits de processamento executivo e possui três módulos: flexibilidade cognitiva, memória de trabalho e planejamento. Enfatiza métodos de ensino

e utiliza aprendizagem procedural, princípios da aprendizagem sem erro e outros métodos baseados em evidências. Diferentemente de outras abordagens, este programa emprega exercícios não computadorizados, e há maior ênfase no papel do profissional. O programa ocorre através de uma série de exercícios graduados em nível de dificuldade. O treinamento é individualizado e flui conforme a velocidade de cada paciente. Os exercícios possuem características semelhantes com os testes cognitivos, mas são metodologicamente diferentes para reduzir possíveis vieses entre o treinamento e medidas de avaliação (Wykes et al., 1999, 2001, 2003; Velligan et al., 2006).

Nos estudos de Terapia de Remediação Cognitiva incluídos nesta revisão, observou-se que muitas vezes os autores consideraram que o desenho do estudo foi simples-cego pelo fato de avaliadores que aplicaram instrumentos para mensuração dos sintomas ou escalas, e o responsável pela randomização não terem tido contato com o tipo de condição a qual os pacientes foram alocados. Entretanto, os profissionais responsáveis pelas avaliações neuropsicológicas tiveram conhecimento sobre qual grupo o paciente foi inserido. Neste sentido, quando isso ocorreu, ainda que os autores descrevam em suas publicações que o estudo é simples-cego, o mesmo foi considerado como tendo ocorrido sem cegamento, já que as medidas neuropsicológicas são as variáveis de desfecho de maior interesse em estudos de reabilitação cognitiva. Assim, o estudo somente foi considerado simples-cego quando todos os avaliadores, especialmente os



responsáveis pelas avaliações cognitivas, não tiveram informações sobre a condição dos pacientes.

Em um estudo conduzido por Wykes et al. (1999), os três módulos foram empregados de modo intensivo (uma hora por dia, de três a cinco vezes por semana, por 40 sessões), individualmente, para 33 pacientes (17 experimentais, 16 controles) diagnosticados com esquizofrenia, tanto em regime ambulatorial como de internação. O estudo foi randomizado e controlado, sendo utilizada a condição controle de terapia ocupacional. Para serem inclusos no estudo, os pacientes deveriam apresentar dificuldades em testes neuropsicológicos e de funcionamento social, medido através de uma escala de comportamento social. As análises foram feitas incluindo todos os pacientes, independente de terem completado ou não o programa (chamado de intenção para tratar). Ambos os grupos apresentaram melhoras de funcionamento executivo. Entretanto, foram encontradas evidências de efeitos positivos no grupo submetido ao treino cognitivo em medidas de fluência verbal, atenção, flexibilidade cognitiva, memória visual e auto-estima. Não foram encontradas evidências de melhoras nos âmbitos de sintomas e de funcionamento social entre os grupos. Uma segunda análise dos dados apontou que participantes que apresentaram determinado limiar para melhora na flexibilidade cognitiva apresentaram melhoras no funcionamento social no período de três meses do ensaio.

Faz-se imprescindível ressaltar que os avaliadores dos testes cognitivos e das escalas de funcionamento social não foram cegos a qual condição os pacientes foram alocados. Além disso, os pacientes podiam

participar de outros programas de tratamento, não descritos no estudo, podendo tornar-se um efeito confundidor dos resultados.

Em um seguimento deste estudo, visando avaliar a duração dos efeitos do treinamento, Wykes et al. (2003) examinaram a estabilidade dos ganhos em três medidas de avaliação cognitiva (*Wisconsin Card Sorting Test*, *Digit Span* e *Tower of London*) e em diversas medidas secundárias de cognição. A avaliação foi conduzida após seis meses do final treinamento, com 33 pacientes. Nas medidas primárias (*Wisconsin*, *Digit Span* e *Tower of London*), somente o *Digit Span* mostrou ganhos duráveis nesses seis meses. Nas medidas secundárias, os resultados apontaram efeitos positivos em favor da Terapia de Remediação Cognitiva sobre os aspectos mnêmicos, mas não sobre os aspectos de flexibilidade cognitiva e planejamento. Os resultados sugerem durabilidade dos ganhos no âmbito da memória, mas não nos dois outros domínios treinados (flexibilidade cognitiva e planejamento).

A fim de avaliar a relação entre os déficits cognitivos e o custo da esquizofrenia, Patel e colegas (2006) analisaram dados coletados entre 1999 e 2002, de um estudo controlado randomizado com a terapia de remediação cognitiva. A amostra foi formada por 85 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia. Não foram encontradas associações entre tipo e severidade de déficits cognitivos e custos do setor público quando avaliados componentes separados da cognição, mas análises incluindo déficits cognitivos no geral apontaram relação entre estes e os gastos com saúde e cuidado social, indicando que uma melhora na cognição de pessoas

com esquizofrenia e prejuízos cognitivos severos pode impactar nos gastos públicos com o cuidado destes pacientes. Uma limitação do estudo é que a análise dos dados incluiu o uso de um inventário respondido pelos próprios pacientes, o que pode ter gerado erros na estimativa dos custos.

A “geração de esquema” foi o único fator que predisse melhora no funcionamento social de 85 pacientes com esquizofrenia que participaram de um estudo, controlado-randomizado, com o uso de 40 sessões individuais (ocorrendo com frequência de três vezes por semana) de Terapia de Remediação Cognitiva ou tratamento usual. As idades dos pacientes variaram de 18 a 66 anos e os avaliadores neuropsicológicos não foram cegos à condição dos pacientes. Como a geração de esquemas foi o único fator que não foi associado como preditor de melhora do funcionamento social na linha de base, os autores ponderam que a correlação entre mudanças na cognição e funcionamento social não ocorre de modo direto e simples. Por esquemas (às vezes chamados de scripts ou modelos mentais) entendem-se estruturas de conhecimento genérico ou modelos que são armazenados na memória de longo prazo e oferecem os meios pelos quais as representações mentais são organizadas. Outros resultados encontrados neste estudo indicam que os dois grupos apresentaram melhora cognitiva ao longo do tempo e em funcionamento social. O grupo experimental apresentou melhora significativa em memória de trabalho verbal; quando comparado ao grupo experimental. Não houve diferença entre os grupos em mudança na geração de esquema, inibição de resposta e memória verbal e visual de longo prazo. (Reeder et al., 2006).

Um estudo controlado randomizado, mais recente (Wykes, Reeder et al., 2007) analisou 85 pacientes. Os participantes foram randomizados a 40 sessões de Terapia de Remediação Cognitiva individual ou tratamento usual. As sessões de terapia ocorreram individualmente, três vezes por semana, ao longo de 14 semanas. As avaliações foram feitas antes do início do tratamento, após as 14 semanas e após seis meses de término do tratamento. O psiquiatra que avaliou os sintomas e o estaticista que fez a randomização foram cegos à condição dos pacientes; o mesmo não ocorreu com os avaliadores dos dados neuropsicológicos, pois nas duas avaliações subseqüentes alguns pacientes revelaram sua condição a eles. O efeito de um viés pôde ser minimizado pelo fato das avaliações serem conduzidas ou por computador ou sob orientação e supervisão de outro profissional. Os pacientes tinham o diagnóstico de esquizofrenia e para participar do estudo, deveriam apresentar dificuldades de funcionamento social, memória e funções executivas e ter no mínimo 17 anos de idade (não foi estabelecido um limite de idade máxima, nem revelada qual a idade do paciente mais velho). Os dados apontaram efeitos significativos no grupo experimental nas medidas de memória de trabalho e flexibilidade cognitiva, sendo que os ganhos foram mantidos e aumentados durante o período de seguimento. Em relação ao tipo de medicação, foi encontrado que os antipsicóticos de segunda geração exerceram efeito positivo na medida de planejamento, indicando que o tipo de medicação pode influenciar algumas medidas de funcionamento cognitivo. Foram encontradas também melhoras na auto-estima e nos sintomas do grupo experimental, logo após o término do

tratamento. A melhora na memória predisse melhoras no funcionamento social.

A Terapia de Remediação Cognitiva se mostrou eficaz também para a melhora cognitiva de uma amostra de pacientes adolescentes com esquizofrenia (Wykes, Newton et al., 2007). O estudo, controlado-randomizado, simples-cego, aleatorizou 40 adolescentes (internados e em tratamento ambulatorial), com idades entre 14 e 22 anos, que tivessem um início da doença antes dos 19 anos e menos de três anos de duração da doença em dois grupos: um recebeu a terapia de remediação cognitiva e outro recebeu o tratamento usual. Os pacientes foram avaliados na linha de base, ao final do tratamento e 14 semanas após o final do tratamento. Todas as medidas cognitivas avaliadas (memória de trabalho, flexibilidade cognitiva e planejamento) mostraram vantagens para o grupo experimental, mas só a flexibilidade cognitiva mostrou uma diferença significativa. Não houve evidências de melhora em nenhuma medida de funcionamento (sintomas, auto-estima, funcionamento social e qualidade de vida). Entretanto, destacou-se que melhoras na flexibilidade cognitiva (medidas através do WCST) estiveram associadas a reduções nos sintomas. Uma quantidade maior de pacientes do grupo experimental alcançou pontuações normais nos testes aplicados, tanto após o tratamento como no período de seguimento.

**Abordagem Neuropsicológica Educacional para Reabilitação  
(*Neuropsychological Educational Approach to Rehabilitation –  
NEAR*)**

Este programa, desenvolvido por Medalia et al. (2001, 2002) se baseia em técnicas de ensino desenvolvidas no âmbito da psicologia da educação e que foram criadas para promover motivação e engajamento nas tarefas. Este modelo favorece uma abordagem “de cima para baixo” que enfatiza métodos de aprendizagem baseados em estratégias de altas ordens, ao invés de exercícios que focalizam o aprendizado de habilidades cognitivas elementares (estratégia “de baixo para cima”). O treino é composto por atividades computadorizadas e não computadorizadas, os exercícios foram planejados para serem prazerosos e motivadores e exigirem o recrutamento de diversas habilidades cognitivas de maneira contextualizada.

Em um ensaio mais antigo, Medalia e colaboradores (1998) examinaram os efeitos de treinamento de atenção computadorizado individual, que utilizou um software desenvolvido por Ben-Yishay (Ben-Yishay et al., 1987 *apud* Medalia et al., 1998), chamado Módulo de Orientação Remediadora (*Orientation Remedial Module*). O programa consiste de cinco módulos que trabalham aspectos atencionais e a progressão em um módulo constrói as habilidades necessárias para o domínio dos próximos. O estudo incluiu 54 pacientes com esquizofrenia, internados, com idades entre 20 e 45 anos, com quociente de inteligência maior ou igual a 70. Os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos em treino

cognitivo ou em um grupo controle que assistia a documentários em vídeo, também individualmente, mas com a presença de um profissional. Não foi proposto nenhum tipo de discussão sobre os documentários assistidos. Os sujeitos foram avaliados no âmbito atencional e quanto aos sintomas (através da *Brief Psychiatric Rating Scale* - BPRS). O treino ocorreu em três sessões de 20 minutos por semana, ao longo de seis semanas, totalizando 18 sessões. Segundo o programa utilizado, cada sessão começava com um teste de reação visual, depois 15 minutos eram gastos com as atividades de treino em si, e posteriormente o paciente era submetido novamente ao teste de reação visual. O avaliador dos sintomas era cego ao tipo de condição que o paciente participou, mas o avaliador da atenção não era cego. Entre os testes, os participantes trabalharam em um dos cinco módulos de treino. O grupo submetido ao treino apresentou melhoras significativas na atenção depois das seis semanas de tratamento em comparação ao grupo controle. Quanto aos sintomas, ambos os grupos apresentaram melhoras significativas no escore total da BPRS, mas o grupo experimental apresentou diferenças significativamente maiores do que o grupo controle no escore total, e especialmente nas subescalas de somatização, retração emocional e comportamento alucinatório. Os escores de tempo de reação também diminuíram significativamente após as 18 sessões.

Algumas questões precisam ser levadas em conta ao se avaliar estes resultados. Como o mesmo teste de tempo de reação foi aplicado intensivamente ao longo do tratamento (antes e após cada sessão), o resultado pode ter se mostrado positivo apenas por um efeito de treino no

instrumento de avaliação, não indicando uma melhora da cognição em si. O mesmo pode ter ocorrido com os resultados do *Continuous Performance Test* (CPT), utilizado para avaliar a atenção, já que a duração total do treino foi muito curta (seis semanas) e ainda os pacientes eram avaliados em tempo de reação, uma medida avaliada pelo CPT, duas vezes por sessão, ambos fatores que podem ter gerado efeito de aprendizagem. Por fim, o fato do grupo controle não ter tido contato com computador dificulta avaliar se os efeitos do treino foram influenciados pelo simples fato dos pacientes terem tido contato com este aparato, que já é estimulante, ou devido aos exercícios de treino em si.

Medalia et al. (2001) investigaram um componente deste programa em 54 pacientes internados, com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo. Os sujeitos tinham entre 18 e 55 anos, quociente de inteligência maior ou igual a 70 (faixa limítrofe) e podiam estar em uso de antipsicóticos de primeira ou segunda geração e/ou estabilizadores de humor. Para serem selecionados, os sujeitos deveriam ter um desempenho igual ou abaixo do 16º. percentil em uma medida de memória verbal e no subteste compreensão do WAIS-R. Os participantes foram aleatoriamente distribuídos em programas de resolução de problemas, remediação da memória ou grupo controle. Os participantes dos programas de resolução de problemas e remediação da memória trabalharam com programas de jogos computadorizados e com um software de treino para memória (*Memory Package Software*) respectivamente, em duas sessões semanais de 25 minutos cada, por um período de cinco semanas. O programa de memória



trabalhava a memória verbal e visual. O grupo submetido a treino em resolução de problemas utilizou o programa computadorizado educativo “Onde nos Estados Unidos está Carmen Sandiego?”. O participante é exigido a solucionar simulações de crimes utilizando algumas informações fornecidas inicialmente e através de feedbacks. Este programa envolve o planejamento, organização e raciocínio dedutivo. O grupo controle recebeu o tratamento usual da instituição. Os pacientes foram avaliados em medidas de resolução de problemas (derivado de uma escala de vida independente - *Independent Living Scale*) memória verbal imediata e compreensão (subteste do WAIS-R). Os avaliadores foram cegos a qual condição o paciente participou. Os treinos foram conduzidos pela mesma pessoa nos dois grupos. Os participantes do grupo de resolução de problemas apresentaram melhoras mais significativas em resolução de problemas do que o grupo controle. O grupo de memória não apresentou mudanças significativas, entretanto este grupo apresentou nível educacional médio significativamente menor do que os outros dois grupos, o que pode ter contribuído para este resultado. Os próprios autores levantam a questão de terem sido utilizados apenas pacientes crônicos internados, afirmando ser válido o estudo de pacientes menos refratários. Em um período de seguimento de quatro semanas no qual foram reavaliados 42 sujeitos, encontrou-se que os efeitos do treino em resolução de problemas foram mantidos neste período (Medalia et al., 2002).

Em uma extensão deste trabalho, Medalia e Richardson (2005) investigaram variáveis moderadoras de resultados em programas de

reabilitação. Os dados foram coletados de três estudos anteriores dos autores (N= 117) que utilizaram a Abordagem Neuropsicológica Educacional para Reabilitação ou elementos deste programa. Três grandes categorias foram examinadas: características dos pacientes, características da doença e características do tratamento. Os pacientes foram divididos em dois grupos: “melhoraram” e “não melhoraram”, dependendo de terem alcançado melhora em pelo menos um domínio cognitivo. O índice de mudança foi calculado dividindo os escores de cada medida dependente por seu erro padrão. Os resultados mostraram que fatores relacionados à doença foram os menos relacionados aos resultados dos treinos. Já as características dos pacientes e dos treinos diferenciaram o grupo dos pacientes que melhoraram do grupo dos que não melhoraram. Especificamente, a intensidade do tratamento, o tipo de programa de treinamento, as qualificações do terapeuta, a motivação do paciente para o tratamento e hábitos de trabalho obtidos na linha de base diferenciaram os dois grupos. Estes achados sugerem que um conjunto de variáveis, incluindo motivação e dosagem do tratamento podem ser fatores importantes a se levar em conta na formulação de um programa de treino cognitivo.

Hodge e colegas (2010), avaliaram a eficácia deste programa em uma amostra de 40 pacientes com esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme e esquizoafetivo. Os pacientes foram recrutados de nove centros diferentes, incluindo pacientes ambulatoriais e internados; as idades variaram entre 17 e 50 anos e os participantes foram randomizados ao grupo de tratamento ou a uma condição de lista de espera. Os pacientes foram avaliados em

medidas neuropsicológicas e psicossociais em três momentos: linha de base, ao final da intervenção e após o término da mesma. Os pacientes do grupo controle ainda foram avaliados mais uma vez, após a linha de base e antes do início da intervenção ativa. O programa de tratamento ocorreu em duas sessões semanais de uma hora de duração, compreendendo um total de 20 a 30 sessões ao longo de 15 semanas. Foram encontradas melhoras significativas em medidas de memória visual e verbal, atenção sustentada e funcionamento executivo, e estas permaneceram durante o período de seguimento. As medidas psicossociais não apresentaram melhoras da linha de base ao pós-tratamento, com exceção de uma medida de funcionamento social e ocupacional, e os ganhos permaneceram após os quatro meses do término do programa. Não houve melhoras na medida de sintomatologia (PANSS).

Uma limitação importante a este estudo é o fato dos pacientes terem sido submetidos a avaliações quatro vezes, podendo ter ocorrido um efeito de treino, especialmente nas medidas neuropsicológicas. Apesar dos autores reportarem que este efeito foi minimizado com formas alternativas dos testes, nem todos os testes empregados possuem formas alternativas; outras limitações importantes são o fato dos avaliadores não terem sido cegos à condição do paciente e o fato do grupo controle não ter sido pareado com o experimental no contato com o terapeuta e entusiasmo do terapeuta.

### **Treinamento de Processos Atencionais (*Attention Process Training* – APT)**

O Treinamento de Processos Atencionais foi desenvolvido por Sohlberg e Mateer (1987) como uma abordagem de remediação cognitiva para pessoas com lesões cerebrais. Quatro áreas da atenção são treinadas: atenção sustentada, atenção seletiva, atenção dividida e atenção alternada. Quatro tipos de materiais são utilizados: tarefas de cancelamento visual e auditivo, tarefas de controle mental e atividades cotidianas (ex. encontrar um alvo em um labirinto, guias telefônicos e mapas). Os exercícios ocorrem de modo hierárquico e as habilidades adquiridas em estágios iniciais são pré-requisitos para o desenvolvimento de habilidades nos estágios mais avançados. O treino ocorre individualmente.

Um estudo de Kurtz et al. (2001) sobre a aplicação do APT para esquizofrenia examinou a aplicação do APT e do Treino de Memória Prospectiva (*Prospective Memory Training* – PROMT). Seis pacientes, com diagnóstico de esquizofrenia segundo o DSM-IV compuseram a amostra, sendo três experimentais e três em condição controle, os quais não receberam nenhuma intervenção. As idades variaram entre 20 e 37 anos. O Treinamento em Processos Atencionais (APT) foi empregado antes do Treino de Memória Prospectiva (PROMT). O treinamento ocorreu duas vezes por semana, em sessões de uma hora, durante um período de cinco a sete meses. Foi instituído um critério de que o paciente deveria apresentar uma redução de 20% no tempo de execução dos exercícios de atenção sustentada para que pudesse passar para o próximo módulo. Caso esse

critério não fosse alcançado em duas sessões de treino, o sujeito não completava os demais módulos do APT e era colocado a praticar jogos computadorizados pelos próximos meses até que se iniciasse o Treino de Memória Prospectiva. Os sujeitos foram submetidos a uma bateria de avaliação da atenção antes e depois do treinamento e a avaliação dos sintomas. É importante ressaltar que os sujeitos controle não foram avaliados em duas medidas neuropsicológicas aplicadas nos experimentais, o que dificulta bastante a análise dos dados. Não foi feita uma análise estatística formal dos dados. Apesar disso, os autores são otimistas na apresentação dos resultados. Os sujeitos número 1 e número 3 apresentaram melhoras nas medidas de atenção sustentada (tarefas de cancelamento). Os sujeitos número 1 e número 2 apresentaram melhoras na medida de atenção dividida. Quanto aos sintomas, o paciente 1 permaneceu estável, o paciente 2 apresentou piora dos sintomas negativos, e o paciente 3 permaneceu estável.

O fato dos pacientes submetidos ao treino não completarem o programa APT devido ao critério dos autores (mencionado acima), dificulta medir o quanto as melhoras encontradas se deveram ao treino e o quanto sofreram influência dos jogos computadorizados.

Um outro estudo, conduzido por López-Luengo e Vazquez (2003) avaliou os efeitos do treino de atenção em 24 pacientes esquizofrênicos (segundo critérios do DSM-IV) em comparação com um grupo controle de esquizofrênicos que não recebeu treinamento algum. Os pacientes estavam estáveis e eram pacientes ambulatoriais. Todos os pacientes foram

aleatorizados e, 13 participaram do grupo experimental e 11 do grupo controle. Utilizaram-se medidas de avaliação da atenção (testes neuropsicológicos e questionário de atenção), memória, sintomas e de funcionamento global, antes e após o treinamento. O treino foi conduzido individualmente para cada paciente, como preceitua o programa. A quantidade de treino variou para cada paciente em termos de semanas de treino (de 8 a 76 semanas) e número de sessões (de 19 a 90 sessões). Isso ocorreu pelo fato do programa ser individualizado, de modo que cada paciente tem um ponto de início diferente (o ponto de início é determinado a partir do exercício no qual o paciente erra por duas vezes consecutivas) e de modo que cada paciente progrida ao longo do programa de acordo com sua própria velocidade (o paciente só passa para a próxima atividade após atingir um grau de acerto de 85% por mais de três vezes consecutivas). Os pacientes do grupo controle foram pareados com os do grupo experimental em termos de gênero, idade e duração da doença, sendo reavaliados no mesmo intervalo de tempo. Por exemplo, se o sujeito do grupo experimental levou seis meses para completar o programa, o sujeito controle pareado só foi reavaliado após seis meses. Os resultados apontaram que não houve melhora em nenhum dos grupos em relação às medidas de atenção e memória, entretanto os pacientes submetidos ao treino apresentaram um aumento significativo no desempenho de funções executivas quando comparados ao grupo controle. Esse resultado foi atribuído ao fato de que o programa de APT pareceu ajudar os pacientes a aprenderem planejar suas ações, analisar os procedimentos da tarefa e assim, evitar respostas

impulsivas. Não foi encontrada correlação entre a quantidade de treino e mudanças na cognição; também não houve mudanças significativas em termos de sintomas e funcionamento global. Os pacientes que receberam treinamento alcançaram uma melhora (não significativa) no desempenho da atenção, mas essa melhora estava vinculada às tarefas do treinamento, não ocorrendo uma generalização destas para atividades de vida diária. Além disso, as medidas utilizadas para avaliar o desempenho da atenção foram um pouco diferentes das medidas vinculadas ao treino em si, e com isso os autores concluem que apesar do programa melhorar o desempenho dos pacientes nas tarefas treinadas, não houve generalização para uma gama maior de medidas cognitivas avaliadas no estudo. Afirmam também, baseados no estudo de Liu e colegas (2000) que se os déficits atencionais são características-traço da esquizofrenia, mudanças nessa função em si podem ser difíceis de serem atingidas mesmo em pacientes medicados com drogas antipsicóticas eficazes.

Uma pesquisa conduzida por Silverstein et al. (2005) também utilizou o programa APT em 31 pacientes com esquizofrenia (confirmado por critérios do DSM-IV), internados, com idades entre 18 e 55 anos, em uso de antipsicóticos atípicos, sintomáticos, refratários. Os pesquisadores acrescentaram uma técnica comportamental de modelagem da atenção. Os pacientes foram aleatorizados em uma condição experimental que incluía a aplicação do APT individualmente (seis semanas), seguida de um treino em modelagem da atenção em grupo (16 sessões) ou em uma condição controle que incluía a mesma quantidade de horas de tratamento em um

programa intensivo de reabilitação comportamental. Todos os pacientes foram avaliados em medidas neuropsicológicas e de sintomas (Escala Positiva e Negativa de Sintomas em Esquizofrenia - PANSS) em três momentos: antes do início do treino, após seis semanas (ao final do APT) e ao final da modelagem da atenção. Os resultados não apontaram melhoras nos testes neuropsicológicos, mas a análise da duração de manutenção da atenção indicou melhora nos pacientes que foram submetidos ao programa em comparação ao grupo controle. Apesar da dificuldade em atribuir os ganhos ao APT ou à modelagem da atenção, os autores atribuíram a maior parte da melhora observada ao procedimento de modelagem da atenção, e a evidência para isso é que o nível de atenção dos participantes continuou baixo após a aplicação do programa APT, mas aumentou após a aplicação da modelagem da atenção. Entretanto, não é mencionado o possível efeito de treino nos testes neuropsicológicos, já que os mesmos foram utilizados por três vezes, e em curtos espaços de tempo.

Apesar do IPT ser um programa de aplicação interessante no ambiente clínico, por levar em conta as diferenças individuais, algumas dificuldades emanam quando se procura mensurar os efeitos deste programa em um ensaio clínico. Justamente o fato de o treino ser de aplicação individual, dificulta obter uma amostra de tamanho significativo. Além disso, a questão de que o ponto de início e velocidade de progressão do treino são determinadas individualmente, faz com que cada paciente seja exposto a uma quantidade diferente de horas de treino e contato com o



profissional, podendo se constituir em fontes de vieses nas análises dos dados.

### **Modelagem da Atenção (*Attention Shaping*)**

A modelagem é um procedimento da psicologia comportamental que envolve o reforçamento diferencial de aproximações sucessivas em direção a um comportamento alvo. Comportamentos que se aproximam do objetivo desejado são reforçados; comportamentos não desejados não são reforçados. No início, o treinamento se foca em comportamentos que têm alta probabilidade de ocorrência e que já existem no repertório do indivíduo (por exemplo, sentar por 30 segundos). Uma vez que este comportamento seja estabelecido e ocorra regularmente, o critério para reforçamento é modificado para que o sujeito passe a desempenhar um comportamento que se aproxime ainda mais do objetivo final. O novo comportamento então é reforçado, e estes passos são repetidos até que o objetivo seja atingido (Velligan et al., 2006).

Segundo Silverstein et al. (2001), os pacientes crônicos e refratários são os que menos conseguem se beneficiar de abordagens de treino tradicional, feitas em grupos. Isso porque estes pacientes têm déficits atencionais intensos em componentes básicos da atenção. Assim, a modelagem da atenção é o método mais eficaz para melhorar a atenção destes pacientes. Os autores revisaram estudos nesta área e, apesar dos resultados serem em sua maioria positivos, limitações incluem pequenas amostras e a falta de um grupo controle, além de esclarecimentos de

questões como a manutenção e generalização dos ganhos, a eficácia desta abordagem em combinação com outros programas de reabilitação e sua utilização em grupos.

Silverstein e colaboradores (1999) avaliaram a combinação desta abordagem com treino de habilidades em um grupo de seis pacientes esquizofrênicos refratários internados, com idades entre 31 e 46 anos. O procedimento de modelagem ocorreu concomitantemente ao treino de habilidades. A amplitude atencional deste grupo pôde ser melhorada pareando reforçadores primários (ex. elogios) e secundários (como fichas na técnica de economia de fichas) com a resposta comportamental desejada. Um conjunto de comportamentos verbais e não verbais foi selecionado como alvo para o treinamento. Comportamentos não verbais incluíam manter os olhos abertos, manter a cabeça ereta e manter contato visual com o profissional. Comportamentos verbais incluíam responder em um tempo de cinco segundos e fazer comentários espontâneos. Depois de uma avaliação da linha de base e identificação dos objetivos de melhora da atenção para cada participante, procedimentos de modelagem foram aplicados. Dois observadores que não estavam envolvidos no treinamento gravaram a frequência de ocorrência dos comportamentos-alvo em períodos de 15 minutos. Depois de cada período, os pacientes que alcançavam ou excediam os objetivos, recebiam uma ficha que poderia ser trocada por 25 centavos. Os procedimentos de modelagem inicialmente tinham como alvo comportamentos de atenção bastante simples (por exemplo, manter os olhos abertos por 30 segundos) e posteriormente esses comportamentos tinham

seu grau de dificuldade aumentado conforme os pacientes obtinham sucesso. Os resultados indicaram que todos os participantes do estudo apresentaram ganhos significativos em comportamentos de atenção. As limitações deste estudo incluem a amostra pequena, o que não propiciou um tratamento estatístico dos dados, a falta de um grupo controle e a não inclusão de instrumentos de avaliação de sintomas e de funcionalidade.

Achados positivos parecidos com estes foram reportados em estudos anteriores. Apesar de ser um estudo pequeno e não oferecer comparação com um grupo controle, os achados de Menditto e colegas (1991) foram positivos. Eles avaliaram sete pacientes severamente debilitados e institucionalizados em um hospital judiciário de segurança máxima, com diagnósticos de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, que foram solicitados a participar de um programa de modelagem da atenção que ocorria três vezes por dia, cinco vezes por semana. As idades variaram entre 29 a 49 anos e a média do tempo de hospitalização foi de 10,4 anos. Os procedimentos incluíram outras estratégias comportamentais além da modelagem: reforçamento negativo (os pacientes perdiam reforçadores caso apresentassem comportamentos inapropriados) e extinção (caso o comportamento inapropriado não fosse interrompido, o paciente era ignorado até que o mesmo cessasse). O objetivo era preparar os pacientes para participarem de aulas acadêmicas regulares. Quando o sujeito atingisse dois períodos de 10 minutos de atenção em determinada tarefa, era gradualmente transferido para as aulas e acompanhado por um ano. As avaliações foram feitas através de um sistema de registros de freqüências

clínicas; não houve um tratamento estatístico dos dados. Seis pacientes apresentaram melhoras importantes, tanto na quantidade de tempo que conseguiam se manter atentos como na capacidade de completar as tarefas. Três pacientes conseguiram atingir os objetivos e foram encaminhados às aulas. O acompanhamento do desempenho destes pacientes mostrou que eles conseguiram completar as tarefas das aulas em 84% do tempo, indicando generalização dos ganhos.

Em uma replicação e extensão deste estudo, Silverstein et al (1998), avaliaram quatro pacientes com esquizofrenia, crônicos e internados, com idades entre 36 e 52 anos, medicados com antipsicóticos (não foi especificado o tipo de medicação). A amostra inclui um paciente com retardo mental leve e um paciente com Q.I. na faixa limítrofe. Avaliações incluíram instrumentos neuropsicológicos e o registro do tempo em que cada paciente permanecia em determinadas atividades. Estas atividades consistiam em tarefas empregadas a alunos de 1<sup>a</sup>. a 4<sup>a</sup>. séries (ex. labirintos). A modelagem da atenção ocorria quatro vezes por semana, em sessões de 50 minutos. O número total de sessões variou de 50 a 55. As tarefas para a modelagem eram similares às utilizadas na avaliação de linha de base. Os objetivos foram determinados individualmente para cada paciente. Quando um paciente atingia os objetivos iniciais (ex. permanecer por X minutos em uma tarefa, com X% de acerto), recebia um reforçador (pequenas porções de lanches) e um intervalo de dois a três minutos. Quando o paciente demonstrava capacidade de trabalhar em uma tarefa em um grau pré-determinado por algumas sessões, os objetivos eram aumentados

gradualmente. Não houve um tratamento estatístico formal dos dados. As análises apontaram que, no geral, os pacientes obtiveram um aumento no tempo em que permaneciam concentrados nas atividades, indo de 7 a 14 minutos na linha de base, para 45 a 55 minutos após o final do tratamento. Não houve mudanças nos sintomas de três pacientes avaliados.

Limitações incluem a pequena amostra, o que não permitiu um tratamento estatístico formal, a falta de instrumentos de avaliação funcional e a falta de um grupo controle para comparação e a inclusão de um paciente com retardo mental leve, o que pode ter dificultado a compreensão das atividades de treino e assim, interferido nos resultados.

No já citado estudo de Silverstein e colegas (2005) foi avaliada a eficácia do emprego do treino de Processos Atencionais, aplicado individualmente, seguido de um treino em habilidades com modelagem da atenção, aplicado em grupo, para pacientes com esquizofrenia. O grupo experimental apresentou melhoras nas medidas de atenção em comparação com o grupo controle. O grupo experimental apresentou períodos de atenção de duração aproximada de 19 minutos, em contraste com períodos de dois minutos apresentados pelo grupo controle. Apesar das limitações do estudo e da dificuldade em comparar as contribuições de cada abordagem, os níveis de atenção melhoraram mais após a modelagem da atenção. O grau de melhora atencional após a fase de modelagem da atenção foi semelhante ao observado em estudo anterior (Silverstein et al., 1999).

Em um estudo multicêntrico mais recente, Silverstein e colegas (2009) testaram a combinação da modelagem da atenção associada a um treino em

habilidades sociais. Pacientes esquizofrênicos (n= 82) crônicos e refratários a treinos de habilidades sociais, em regimes de internação ou hospital-dia, foram divididos de maneira aleatória em dois grupos: um recebeu um programa de habilidades sociais em combinação com a modelagem da atenção e outro recebeu apenas o treino de habilidades sociais. Os pacientes que receberam a modelagem da atenção demonstraram significativamente mais atenção nas sessões de habilidades sociais e maiores graus de aquisição de habilidades. Além disso, foram encontradas também relações significativas entre grau de atenção e quantidade de habilidades adquiridas. Não foram encontradas correlações entre variações nas dosagens de medicações e mudança no grau de atenção. Uma limitação deste estudo é o fato de terem sido incluídos pacientes em regimes diferentes (internação e hospital-dia) e conseqüentemente, em fases diferentes da doença (agudos, pós-agudos e crônicos), pois a literatura aponta que o desempenho cognitivo pode variar dependendo de que fase da doença o paciente se encontra.

Uma das dificuldades de se investigar a modelagem da atenção recai no fato de que os avaliadores não são cegos à condição do paciente, já que as avaliações exigem observações diretas. O fato de cada paciente ter objetivos diferentes exige que mais de um avaliador esteja presente nas atividades em grupo, para que todos os pacientes possam ser adequadamente avaliados, o que pode tornar custosa a aplicação desta abordagem em grupos. É preciso ainda que os avaliadores se mantenham

bastante atentos durante a observação, para que o registro dos dados seja preciso, já que a obtenção dos mesmos é feita manualmente.

### **B. Estratégias Compensatórias**

As estratégias compensatórias procuram evitar os déficits cognitivos para melhorar aspectos do funcionamento cognitivo. As dificuldades são superadas recrutando processos cognitivos relativamente intactos ou utilizando suportes ambientais e adaptações que oferecem pistas e sequenciam comportamentos alvo. Dois programas são descritos para a esquizofrenia (Velligan et al., 2006).

### **Aprendizagem sem Erro**

A aprendizagem sem erro é uma abordagem que se baseia na teoria de que cometer erros afeta negativamente a aprendizagem em pessoas neurologicamente prejudicadas. Isso é baseado na teoria de que o sistema de memória implícita preservado de pacientes amnésicos resulta na recordação de respostas incorretas, que interferem com as respostas corretas, porque o mal funcionamento do sistema de memória explícita dificulta a diferenciação. Já foi documentado que pacientes com esquizofrenia apresentam funcionamento prejudicado de memória explícita (O'Carroll et al., 1999). A tarefa a ser treinada é dividida em componentes menores, com as tarefas mais simples treinadas primeiro, seguidas pelas mais complexas. Durante o treinamento, uma variedade de instruções é

dada para prevenir a ocorrência de erros. Cada habilidade é super aprendida através da repetição. Dois princípios são enfatizados: 1. prevenção de erros durante o aprendizado; 2. automação da execução de tarefas de maneira perfeita (O'Carroll et al., 1999; Velligan et al., 2006). Kern e colegas (2002) ressaltam limitações a esta abordagem: quanto mais complexa e multifacetada a tarefa a ser ensinada, mais tempo é consumido com o treino. Sugerem então que seja avaliado o custo/benefício deste procedimento.

O'Carroll et al. (1999) estudaram a eficácia da técnica de aprendizagem sem erro em um grupo de 41 pacientes esquizofrênicos com dificuldades de memória, em tarefa de memorização de lista de palavras. O treino foi conduzido individualmente. Os sujeitos podiam estar em regime ambulatorial ou de internação, em uso de medicação antipsicótica de primeira ou segunda geração, sendo que dois pacientes não estavam medicados. Este grupo foi dividido em um grupo experimental de pacientes com prejuízos de memória e outro, utilizado como controle, de pacientes sem prejuízos. Um outro grupo controle (n = 20), de sujeitos saudáveis, foi utilizado para comparação. Todos os pacientes foram submetidos a treinos com ambas as abordagens de aprendizagem sem erro e aprendizagem tradicional de tentativa-e-erro. Os avaliadores foram cegos à condição do paciente. Os resultados apontaram que a aprendizagem sem erro foi muito eficaz, sendo que o grupo de pacientes com déficits mnêmicos obteve desempenho igual ao dos dois grupos controles após o tratamento. Já a abordagem tradicional de tentativa-e-erro resultou em uma piora no desempenho do grupo de pacientes com deficiências de memória.



Em um estudo randomizado de 65 pacientes ambulatoriais clinicamente estáveis, com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, Kern et al. (2002) apontaram que a aprendizagem sem erro, conduzida em grupos de quatro pacientes, em uma única sessão de 90 a 120 minutos, melhorou a aprendizagem de tarefas de trabalho de nível inicial em comparação com treinamento convencional. O desempenho dos dois grupos diminuiu após três meses do término do treino, mas os pacientes não continuaram a praticar as atividades de trabalho durante este período.

Em uma continuação do estudo anterior, Kern et al. (2003), avaliaram os dados de 54 pacientes que completaram o treinamento e encontraram que pacientes treinados com a abordagem da aprendizagem sem erro apresentaram maior grau de acurácia nas atividades treinadas, independente do grau de déficit cognitivo. Assim, os déficits cognitivos limitaram o desempenho dos pacientes que foram submetidos ao treinamento convencional (tentative-e-erro). Uma das limitações metodológicas do estudo inclui o fato da amostra ter sido heterogênea, composta por pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo. Os autores ponderam que ainda que alguns estudos mostrem semelhanças entre os déficits cognitivos nestes dois grupos, podem haver diferenças. Sugerem ampliar as pesquisas na área incluindo outras medidas de avaliação além das neuropsicológicas (ex. auto-estima, motivação) e o emprego desta abordagem em ambientes de trabalho reais ou mais naturalísticos.

Justamente com o objetivo de estudar a aplicação desta abordagem em outras áreas, Kern e colaboradores (2005) aplicaram-na à resolução de problemas sociais. Pacientes estáveis (n=60), com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo foram aleatorizados em um grupo de resolução de problemas sociais ou gerenciamento de sintomas (programa que envolve atividades de resolução de problemas). As idades dos participantes variaram de 31 a 54 anos. Os pacientes foram estratificados segundo gênero e desempenho de memória antes de serem aleatorizados. O treino ocorreu em grupos de seis a oito participantes, tendo seis horas de duração divididas ao longo de dois dias. Os resultados indicaram melhoras significativas no grupo submetido ao treinamento sem erro, nas três medidas avaliadas por uma escala de resolução de problemas interpessoais. Após três meses do final do programa, duas das medidas de avaliação indicaram manutenção dos ganhos com o treino em comparação com o grupo controle. Sugerem ampliar os estudos nessa área, comparando esta abordagem a abordagens mais específicas de treinamento em resolução de problemas.

Ainda que esta abordagem seja custosa por ser de aplicação mais longa para atividades mais complexas, a literatura até o momento descreve ganhos positivos com treinos bem curtos (uma sessão de 90 a 120 minutos; ou 6 horas de treino), indicando que a aprendizagem sem erro pode ser de promissora aplicação para a esquizofrenia.

### **Treinamento Cognitivo Adaptado**

É uma estratégia compensatória, direcionada por um manual, que utiliza auxílio ambiental e adaptações como sinalizações, checklists, porta-comprimidos com alarmes, e a organização de pertences com o objetivo de sinalizar o início de uma tarefa e sequenciar comportamentos (como tomar a medicação e arrumar o quarto). As estratégias de tratamento são baseadas em uma avaliação completa do funcionamento cognitivo, comportamento e ambiente. A abordagem se baseia na idéia de que prejuízos no funcionamento executivo levam a dificuldades em iniciar e/ou inibir comportamentos apropriados. Aplicando princípios comportamentais como controle de antecedentes, o ambiente é preparado para dar pistas para a ocorrência de comportamentos apropriados, diminuir a distração e manter a atividade direcionada ao objetivo. As adaptações são personalizadas para as facilidades e limitações específicas de cada paciente em atenção, memória e controle motor fino (por exemplo, mudando sempre a cor das sinalizações para chamar a atenção, usar velcro ao invés de botões para alguém com dificuldades motoras) e propostas por um profissional treinado, através de visitas semanais de 30 minutos de duração (Velligan et al., 2002; Velligan et al., 2006).

Velligan e colegas (2000) aleatorizaram 45 pacientes ambulatoriais com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, medicados, com idades entre 18 e 55 anos, que haviam acabado de receber alta após um período de internação, em 3 grupos de tratamento: (1) treinamento cognitivo adaptado, (2) uma condição controle que visava controlar o contato com o

terapeuta (visitas domiciliares semanais) e mudanças ambientais não relacionadas ao funcionamento (exemplo, trocar lençóis) e (3) tratamento convencional com medicação. Os avaliadores foram cegos à condição dos pacientes e o tratamento todo durou nove meses. Os participantes do treinamento cognitivo adaptado melhoraram nos quesitos severidade de sintomas, funcionamento global e motivação quando comparados aos dois outros grupos. Os tamanhos de efeitos para as melhoras no funcionamento adaptativo foram grandes (Cohen's  $d$  maior do que 8.0). As taxas de recaídas (consideradas como internação ou aumento dos sintomas positivos em dois pontos na sub-escala positiva da *Brief Psychiatric Rating Scale*) também foram analisadas e se mostraram menores para o grupo de treino cognitivo adaptado (13%, versus 69% no grupo controle e 33% no grupo de tratamento usual), sendo que essas diferenças foram significativas.

Em uma ampliação deste estudo, Velligan et al. (2002) avaliaram uma outra amostra de pacientes ( $n$ : 45), após três meses que eles haviam recebido alta de internações. As condições foram as mesmas do estudo anterior. Alguns pacientes apresentaram abuso ou dependência de substâncias. Encontraram que os pacientes do grupo experimental mantiveram melhoras em medidas de funcionamento, qualidade de vida e sintomas positivos.

Este estudo e o anterior ficam limitados por não apresentarem dados em relação às medidas cognitivas, o que impede de avaliar a eficácia do treino neste sentido. Uma outra limitação no estudo de 2002 foi a inclusão de pacientes com abuso ou dependência de substâncias, já que estas

interferem no desempenho cognitivo e assim, interferem nos resultados das avaliações.

A fim de investigar o grau de uso dos auxílios ambientais proporcionados, Velligan, Mueller e colegas (2006) avaliaram 60 pacientes ambulatoriais, com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo, entre 18 e 60 anos, que foram aleatorizados ao treinamento cognitivo adaptado e a uma condição de suportes ambientais genéricos. Esta condição é também orientada por um manual e as adaptações não são individualizadas; o treinamento ocorre em uma única sessão que é filmada e o paciente pode depois rever as instruções gravadas quando quiser. Não há visitas semanais do terapeuta, como ocorre no treinamento cognitivo adaptado, sendo que é oferecida uma supervisão telefônica ao paciente, apenas uma vez por mês. As avaliações foram feitas por um outro profissional, que telefonava uma vez ao mês para todos os participantes e checava, através de perguntas, o grau de utilização de cada suporte ambiental oferecido. Foram encontrados resultados estatisticamente significativos favorecendo o grupo de treinamento cognitivo adaptado, indicando que estes pacientes se utilizaram mais dos suportes oferecidos do que o grupo controle. Não houve avaliação da cognição.

Entretanto, algumas limitações precisam ser consideradas neste estudo: a principal é o fato dos participantes do grupo de suporte ambiental genérico não receberem instruções e reforçamento tão freqüentemente quanto o grupo de treinamento adaptado. Além disso, um grupo recebia visitas semanais dos terapeutas e outro tinha contato apenas por telefone,

tornando difícil diferenciar se a melhora encontrada deveu-se ao contato com o terapeuta, a diferença de treinamento recebida entre os grupos ou mesmo uma combinação dos dois fatores.

O treinamento cognitivo adaptado (tanto uma versão completa como outra apenas voltada à adesão da medicação) também se mostrou eficaz para facilitar a adesão de 113 pacientes esquizofrênicos à medicação (idades entre 18 e 60 anos, em uso de antipsicóticos de segunda geração, exceto clozapina), em comparação ao tratamento usual. Os pacientes foram randomizados a um dos três tratamentos e os avaliadores foram cegos à condição do paciente. Não houve ganhos significativos na interações dos grupos por tempo de tratamento, mas grupo experimental apresentou melhora significativa em funcionamento comparando-se dados da linha de base com três meses de tratamento. Os efeitos foram mantidos após seis meses do término do tratamento. Entretanto, quando as visitas dos profissionais diminuem de frequência, passando de semanais para mensais, o ganhos com o treinamento cognitivo adaptado diminuíram para o nível do tratamento com suportes ambientais genéricos, apesar dos pacientes se manterem melhores em medidas de avaliação funcional. Isso sugere que um tratamento mais intensivo pode ser necessário para se manter os ganhos obtidos. A motivação dos pacientes nestes dois grupos de tratamento foi superior a encontrada no tratamento usual. Não houve diferenças significativas entre os tratamentos quanto aos sintomas positivos (Velligan, Diamond, Maples et al., 2008).

A grande lacuna nos estudos que investigaram o treinamento cognitivo adaptado é justamente avaliar sua eficácia em relação ao desempenho neuropsicológico. Os estudos têm se mostrado positivos para melhora de funcionalidade e sintomatologia, o que os tornam relevantes para o tratamento destes pacientes, mas se faz necessário investigar a aplicação desta abordagem para a melhora da cognição.

A seguir encontram-se resumidos em tabelas os estudos apresentados nesta revisão. Os mesmos foram classificados e divididos por nível de evidência, ordenados de acordo com a data de publicação. No segundo nível de evidência (ensaios randomizados, controlados), foram incluídos estudos duplo-cegos, bem como simples-cego e ainda estudos os quais o tipo de cegamento não foi especificado. Como pode ser observado, os estudos randomizados, controlados, duplo-cegos são minoria na literatura de treino cognitivo na esquizofrenia.

**Tabela 3 -** Estudos de revisão e meta-análises

<b>Estudos</b>	<b>Programas utilizados</b>	<b>N</b>	<b>Faixa etária</b>	<b>Medicação</b>	<b>Diagnóstico e condição clínica</b>	<b>Resultados</b>
Penn e Mueser, 1996	Treino de habilidades sociais, intervenções familiares, reabilitação cognitiva, estratégias para sintomas positivos residuais	*	*	*	Esquizofrenia (pacientes internados e ambulatoriais)	Não há consistência entre os estudos. A reabilitação cognitiva se mostra promissora, mas mais estudos controlados são necessários para conclusões definitivas.
Wykes e Van der Gaag, 2001	Estudos de laboratório e clínicos	*	*	*	*	Melhora significativa em 16 de 35 medidas de resultados. Mais foco necessário no treino de atenção, memória e funções executivas; mais evidência necessária para avaliar eficácia clínica da abordagem (estudos controlados, randomizados); treinos mais longos; escolha de pacientes que mais se beneficiariam; necessário determinar qual abordagem é mais eficiente: restauradora ou compensatória.

continua



**Tabela 3 -** Estudos de revisão e meta-análises – continuação

Estudos	Programas utilizados	N	Faixa etária	Medicação	Diagnóstico e condição clínica	Resultados
Suslow et al, 2001	Partes do treino de processos atencionais (IPT), exercícios computadorizados e exercícios não computadorizados (estudos controlados)	*	*	*	*	Efeitos menores em treinos computadorizados; evidências inconclusivas (baixa média de pacientes, curta duração média dos treinos)
Piling et al, 2002	Treinos computadorizados e não computadorizados (só estudos controlados, randomizados)	170	*	*	Transtornos do espectro esquizofrênico (esquizofreniforme, esquizoafetivo e delirante), com ou sem comorbidades	Nenhum efeito significativo em nenhuma das medidas analisadas. Treino cognitivo não é benéfico nem justificável para esquizofrenia. Esforços devem ser concentrados nos déficits funcionais.
Twanley et al, 2003	Treinos computadorizados, não computadorizados e de adaptação ambiental (só estudos controlados, randomizados)	10 a 91	Média: 38	*	* (pacientes internados e ambulatoriais)	14 de 17 estudos com resultados significativos e positivos em ao menos uma medida de avaliação; tamanhos de efeitos de pequenos a médios para melhora no desempenho cognitivo (0.32), redução nos sintomas (0.26) e funcionamento diário (0.51).

continua

**Tabela 3 -** Estudos de revisão e meta-análises – continuação

<b>Estudos</b>	<b>Programas utilizados</b>	<b>N</b>	<b>Faixa etária</b>	<b>Medicação</b>	<b>Diagnóstico e condição clínica</b>	<b>Resultados</b>
Roder et al, 2006	Terapia psicológica integrada (IPT), tanto o programa completo como apenas alguns sub-programas	1393 e 362	Média : 35	*	Esquizofrenia (pacientes internados e ambulatoriais)	No geral, IPT apresentou tamanho de efeito significativamente maior do que as condições controle e superioridade foi mantida por média de oito meses; na análise mais rigorosa, tamanhos de efeitos significativos e positivos encontrados em cognição, sintomas e funcionamento social, mantidos por oito meses.
Dixon et al, 2010	Programas de reabilitação psicossocial, terapia cognitivo-comportamental, intervenções familiares, intervenções para uso de álcool e outras substâncias, gerenciamento de peso, intervenções para melhorar a aderência à medicação, remediação cognitiva.	*	*	*	*	Melhoras em medidas neuropsicológicas em grande número de estudos; menos consistência nos resultados psicossociais. Necessário mais pesquisas para recomendação efetiva ser feita; estudos clínicos rigorosos são minoria e apresentam resultados inconsistentes.

continua

**Tabela 3 -** Estudos de revisão e meta-análises – conclusão

<b>Estudos</b>	<b>Programas utilizados</b>	<b>N</b>	<b>Faixa etária</b>	<b>Medicação</b>	<b>Diagnóstico e condição clínica</b>	<b>Resultados</b>
Velligan, Kern et al, 2006	Terapia Psicológica Integrada (IPT), Terapia para Melhora Neurocognitiva, Terapia de remediação Cognitiva (CRT), Abordagem Neuropsicológica Educacional para Reabilitação, Treinamento de Processos Atencionais e Modelagem da Atenção; Aprendizagem sem Erro e Treinamento Cognitivo Adaptado.	*	*	*	*	Não são consistentemente positivos, mas são encorajadores. Esclarecimentos necessários quanto à dosagem do tratamento e avaliação da influência da motivação dos pacientes.

Nota: \* dado não citado no estudo

**Tabela 4 -** Ensaios randomizados, controlados

Estudos	Programas utilizados	Formato treino	N	Diagnóstico e condição clínica	Faixa etária	Medicação	Cegamento	Condição controle	Frequência e duração total do treino	Resultados
Medalia et al, 1998	Abordagem Neuropsicológica Educacional para Reabilitação (software Módulo de Orientação Remediadora, só treino atencional)	Grupos	T: 54, E:27, C:27	Esquizofrenia, pacientes internados	20 a 45	Neurolépticos	Não houve	Assistir a vídeos	18 sessões, 20 minutos por sessão, 3 vezes por semana, por 6 semanas	Grupo experimental: melhoras significativas na atenção; Ambos os grupos: melhoras significativas nos sintomas, mas grupo experimental com diferenças maiores; tempo de reação diminuído significativamente
Spaulding et al, 1999	Terapia Psicológica Integrada (IPT): só o componente cognitivo (3 subprogramas) + treino de habilidades	Grupos	T: 91, E: 49, C: 42	Esquizofrenia e outras condições, pacientes internados	Médias: E =35; C =36	Não mencionada	Simple	Terapia de suporte + treino de habilidades	78 sessões, 44-60 minutos por sessão, por 6 meses	Melhora do grupo experimental em medida de resolução de problemas interpessoais. Pouco efeito sobre a cognição

continua

**Tabela 4 -** Ensaios randomizados, controlados – continuação

Estudos	Programas utilizados	Formato treino	N	Diagnóstico e condição clínica	Faixa etária	Medicação	Cegamento	Condição controle	Frequência e duração total do treino	Resultados
Wykes et al, 1999	Terapia de Remediação Cognitiva	Individual	T: 33, E: 17, C: 16	Esquizofrenia, pacientes ambulatoriais e internados.	19 a 64	APG, ASG e anticolinérgicos	Não houve	Terapia ocupacional intensiva	40 sessões, 1 hora por sessão, 3 a 5 vezes por semana, por 3 meses	Melhoras de funcionamento executivo nos 2 grupos; Experimental: melhoras em fluência verbal, atenção, flexibilidade cognitiva, memória visual e auto-estima. Sem melhoras em funcionamento social e sintomas.
O'Carroll et al, 1999	Aprendizagem sem erro	Individual	T: 61, Prejuízo de memória: 20, sem prejuízo de memória: 21, saudáveis: 20	Esquizofrenia, pacientes ambulatoriais e internados	22 a 48	APG, ASG, benzodiazepínicos, anticolinérgicos ou sem medicação	Simples	Tarefa de completar palavras	Sem especificação	Aprendizagem sem erro eficaz: grupo com déficits mnêmicos teve desempenho igual aos 2 grupos controles após o tratamento. Tentativa-e-erro: piora no desempenho do grupo com deficiências de memória.

continua

**Tabela 4 -** Ensaios randomizados, controlados – continuação

Estudos	Programas utilizados	Formato treino	N	Diagnóstico e condição clínica	Faixa etária	Medicação	Cegamento	Condição controle	Frequência e duração total do treino	Resultados
Velligan et al, 2000	Treinamento Cognitivo Adaptado (CAT)	Individual	T: 45, E: 15, C: 15, Tratamento usual: 15	Esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, comorbidade com abuso ou dependência de substâncias, pacientes ambulatoriais	18 a 55	APG, ASG	Simples	Duas: grupo de outras mudanças ambientais e grupo de tratamento usual	Visitas semanais do terapeuta, 30 minutos por visita, por 9 meses	Grupo experimental: melhoras em severidade de sintomas, funcionamento global e motivação; taxas de recaídas significativamente menores
Medalia et al, 2001	Abordagem Neuropsicológica Educacional para Reabilitação ( <i>Memory Package Software</i> e Onde nos EUA está Carmen Sandiego?)	Grupos	T: 54, Resolução problemas: 18 Memória: 18, C:18	Esquizofrenia, pacientes internados	18 a 55	APG, ASG e estabilizadores de humor	Simples	Tratamento usual	10 sessões, 25 minutos por sessão, 2 vezes por semana, por 5 semanas	Grupo resolução de problemas: melhoras mais significativas em resolução de problemas do que outros 2 grupos. Grupo memória: sem mudanças significativas.

continua

**Tabela 4 -** Ensaios randomizados, controlados – continuação

Estudos	Programas utilizados	Formato treino	N	Diagnóstico e condição clínica	Faixa etária	Medicação	Cegamento	Condição controle	Frequência e duração total do treino	Resultados
Bell et al, 2001	Terapia para Melhora Neurocognitiva (NET) + reabilitação vocacional	Grupos	T: 65, E:31, C: 34	Esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo.	30 a 50	APG, ASG	Não mencionado	Reabilitação vocacional	5 horas de treino computadorizado remunerado por semana, 2 ou 3 sessões por semana + grupo semanal de processamento social, por 26 semanas + trabalho remunerado.	Experimental: ganhos significativos em funcionamento executivo, memória de trabalho e reconhecimento de afeto. Aumento na % de pacientes com memória de trabalho normal no grupo experimental e declínio no grupo controle. Sem ganhos para a memória.
Velligan et al, 2002	Treinamento Cognitivo Adaptado (CAT)	Individual	T: 45, E: 15, C: 15, Tratamento usual: 15	Esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, comorbidade com abuso ou dependência de substâncias, pacientes ambulatoriais	18 a 55	APG, ASG	Simples	Duas: grupo de outras mudanças ambientais e grupo de tratamento usual	Visitas semanais do terapeuta, 30 minutos por visita, por 9 meses	Grupo experimental: melhoras em medidas de funcionamento, qualidade de vida e sintomas positivos.

continua

**Tabela 4 -** Ensaios randomizados, controlados – continuação

Estudos	Programas utilizados	Formato treino	N	Diagnóstico e condição clínica	Faixa etária	Medicação	Cegamento	Condição controle	Frequência e duração total do treino	Resultados
Kern et al, 2002	Aprendizagem sem erro	Grupos (2 a 4 pessoas)	T: 65, E: 32, C: 33	Esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, pacientes ambulatoriais	Médias: E:40 C: 42.	Antipsicóticos	Não houve	Aprendizagem convencional	1 única sessão, duração de 90 a 120 minutos.	Grupo experimental: melhora da aprendizagem de tarefas para o trabalho. Após 3 meses: ambos os grupos com piora no desempenho.
Kern et al, 2003	Aprendizagem sem erro	Grupos (2 a 4 pessoas)	T: 54, E: 29, C: 25	Esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, pacientes ambulatoriais	31 a 52	Antipsicóticos	Não houve	Aprendizagem convencional	1 única sessão, duração de 90 a 120 minutos.	Tendência favorecendo grupo experimental em funcionamento executivo. Sem diferenças entre grupos em memória verbal e habilidade visuoespacial. Grupo experimental: melhor acerto nas tarefas treinadas.

continua



**Tabela 4 -** Ensaios randomizados, controlados - continuação

Estudos	Programas utilizados	Formato treino	N	Diagnóstico e condição clínica	Faixa etária	Medicação	Cegamento	Condição controle	Frequência e duração total do treino	Resultados
Lopez-Luengo e Vazquez, 2003	Treinamento de Processos Atencionais (IPT)	Individual	T: 24, E: 13, C: 11	Esquizofrenia, pacientes ambulatoriais estáveis	23 a 43	Neurolépticos	Não houve	Tratamento usual	19 a 90 sessões, 2 vezes por semana, ao longo de 8 a 76 semanas	Nenhuma melhora nos 2 grupos em atenção e memória, mas experimentais apresentaram aumento significativo em funções executivas em comparação aos controles. Sem mudanças em sintomas e funcionamento global.
Hogarty et al, 2004	Terapia para Melhora Cognitiva (CET)	Grupos	T: 121, E: 67, C: 54	Esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, pacientes ambulatoriais	18 a 60	APG, ASG	Simples	Terapia de apoio	75 horas de treinamento computadorizado em atenção, memória e resolução de problemas + 56 sessões (de 1,5 horas por semana) de treinamento em cognição social.	Após 12 meses: CET com efeitos significativos em cognição e velocidade de processamento; pequenas melhoras em estilo cognitivo, cognição social e ajuste social. Após 24 meses ganhos em todos os índices. Pacientes em uso de APG com melhoras maiores.

continua

**Tabela 4 -** Ensaios randomizados, controlados – continuação

Estudos	Programas utilizados	Formato treino	N	Diagnóstico e condição clínica	Faixa etária	Medicação	Cegamento	Condição controle	Frequência e duração total do treino	Resultados
Wexler e Bell, 2005	Terapia para Melhora Neurocognitiva (NET) + trabalho assistido	Grupos	T: 54	Esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, pacientes ambulatoriais.	Média: 38	APG, ASG	Não mencionado	Trabalho assistido na comunidade	5 horas de treino computadorizado remunerado por semana, em 2 ou 3 sessões por semana + grupo semanal de processamento social, por 26 semanas + trabalho remunerado.	Grupo experimental: melhoras significativas no funcionamento executivo e componente cognitivo da PANSS; aumento ou manutenção das horas trabalhadas. Grupo controle: diminuição nas horas trabalhadas.
Bell et al, 2005	Terapia para Melhora Neurocognitiva (NET) + reabilitação vocacional	Grupos	T: 145, E: 69, C: 76	Esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, pacientes ambulatoriais.	32 a 51	APG, ASG	Não mencionado	Reabilitação vocacional	5 horas de treino computadorizado remunerado por semana, em 2 ou 3 sessões por semana + grupo semanal de processamento social, por 26 semanas + trabalho remunerado.	Pacientes 2 grupos com mesma produtividade. Seguimento: experimental com melhora significativa na quantidade de horas trabalhadas e salário recebido. Aumento de 35% para 70% na quantidade de sujeitos empregados

continua

**Tabela 4 -** Ensaios randomizados, controlados – continuação

Estudos	Programas utilizados	Formato treino	N	Diagnóstico e condição clínica	Faixa etária	Medicação	Cegamento	Condição controle	Frequência e duração total do treino	Resultados
Silverstein et al, 2005	Módulo de atenção sustentada do Treinamento de Processos Atencionais (IPT) + Modelagem da atenção	Individual e grupos	T: 31, E:18, C:13	Esquizofrenia, pacientes internados, refratários	18 a 55	ASG	Não houve	Programa intensivo de reabilitação comportamental	APT: 6 semanas; modelagem atenção: 16 sessões, 45 minutos por sessão,	Sem melhoras nos testes neuropsicológicos, mas análise da manutenção da atenção indicou melhora nos experimentais, atribuída a modelagem da atenção, pois nível atencional só aumentou após a modelagem da atenção.
Kern et al, 2005	Aprendizagem sem erro	Grupos (6 a 8 pessoas)	T: 60, 29, C: 31	Esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, pacientes ambulatoriais	31 a 54	APG, ASG	Simplex	Gerenciamento de sintomas	6 horas, divididas em 2 dias.	Experimental: melhoras significativas nas 3 medidas de escala de resolução de problemas interpessoais (receber, processar e enviar habilidades). Seguimento: manutenção dos ganhos em 2 medidas (processar e enviar habilidades).

continua

**Tabela 4 -** Ensaios randomizados, controlados – continuação

Estudos	Programas utilizados	Formato treino	N	Diagnóstico e condição clínica	Faixa etária	Medicação	Cegamento	Condição controle	Frequência e duração total do treino	Resultados
Velligan, Mueller et al, 2006	Treinamento Cognitivo Adaptado (CAT)	Individual	T: 60, 29, C: 31	E: Esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, pacientes ambulatoriais	18 a 60	ASG, exceto clozapina	Não mencionado	Suportes ambientais genéricos	Visitas semanais do terapeuta, 30 minutos por visita, por 3 meses	Grupo experimental: 80% usaram suportes ambientais, contra 44% do grupo controle. 66% do grupo experimental considerados grandes utilizadores dos suportes, contra 13% do grupo controle.
Bell et al, 2007	Terapia para Melhora Neurocognitiva (NET) + reabilitação vocacional	Grupos	T: 145, 69, C: 76	E: Esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, pacientes ambulatoriais.	32 a 51	APG, ASG	Não mencionado	Reabilitação vocacional	5 horas de treino computadorizado remunerado por semana, em 2 ou 3 sessões por semana + grupo semanal de processamento social, por 26 semanas + trabalho remunerado.	Experimental: maiores ganhos em memória de trabalho e funcionamento executivo após um ano. Os 2 grupos: melhoras em memória verbal e não verbal, mantidas ao longo de 1 ano.

continua

**Tabela 4 -** Ensaios randomizados, controlados – continuação

Estudos	Programas utilizados	Formato treino	N	Diagnóstico e condição clínica	Faixa etária	Medicação	Cegamento	Condição controle	Frequência e duração total do treino	Resultados
Greig et al, 2007	Terapia para Melhora Neurocognitiva (NET) + reabilitação vocacional	Grupos	T: 62, E:33, C: 29	Esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, pacientes ambulatoriais estáveis.	28 a 52	APG, ASG	Não houve	Reabilitação vocacional	10 horas semanais de treino cognitivo computadorizado remunerado + grupo semanal de processamento social e feedback sobre o trabalho + trabalho remunerado	Experimental: melhoras significativas na amplitude atencional; melhoras não significativas em funcionamento executivo e memória de trabalho. Memória verbal e não verbal e cognição social: sem efeitos significativos.
Wykes, Reeder et al, 2007	Terapia de Remediação Cognitiva	Individual	T: 85, E:43, C: 42	Esquizofrenia	Mínimo: 17 Média: 36	APG, ASG	Não houve	Tratamento usual	40 sessões, 1 hora por sessão, 3 vezes por semana, por 14 semanas.	Experimental: ganhos significativos em memória de trabalho e flexibilidade cognitiva, mantidos ou aumentados após 6 meses; ganhos em auto-estima e sintomas após treino. ASG: efeito positivo em planejamento.

continua

**Tabela 4 -** Ensaios randomizados, controlados – continuação

Estudos	Programas utilizados	Formato treino	N	Diagnóstico e condição clínica	Faixa etária	Medicação	Cegamento	Condição controle	Frequência e duração total do treino	Resultados
Wykes, Newton et al, 2007	Terapia de Remediação Cognitiva	Individual	T: 40, E: 21, C: 19	Esquizofrenia, pacientes ambulatoriais e internados.	14 a 22	APG, ASG ou nenhuma	Não houve	Tratamento usual	40 sessões, 1 hora por sessão, 3 sessões por semana, durante 3 meses.	Experimental: vantagens nas medidas cognitivas; significativa na flexibilidade mental. Sem melhoras em sintomas, auto-estima, funcionamento social e qualidade de vida.
Velligan, Diamond, Mintz et al, 2008	Treinamento Cognitivo Adaptado (CAT)	Individual	T: 113, E:36, C: 38, tratamento usual: 39	Esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, pacientes ambulatoriais	18 a 60	ASG, exceto clozapina	Duplo	Duas: grupo de suportes ambientais genéricos ou grupo de tratamento usual	Visitas semanais do terapeuta, 30 minutos por visita, por 9 meses; visitas mensais, 30 minutos cada visita, por 3 meses	Experimental: ganhos significativos em funcionamento; grupo de tratamento usual: piora significativa em funcionamento. Ambos os grupos de suportes ambientais se equiparam em funcionalidade quando visitas diminuem para 1 por mês. Motivação: maior nos grupos com adaptações ambientais. Sem diferenças para sintomas.

continua

**Tabela 4 -** Ensaios randomizados, controlados - conclusão

Estudos	Programas utilizados	Formato treino	N	Diagnóstico e condição clínica	Faixa etária	Medicação	Cegamento	Condição controle	Frequência e duração total do treino	Resultados
Silverstein et al, 2009	Modelagem da atenção + treino de habilidades sociais	Individual e grupos	T: 82, E: 47, C:35	Esquizofrenia, pacientes internados ou em hospital-dia	18 a 55	Antipsicóticos	Não houve	Treino em habilidades sociais	Modelagem: não especificado. Habilidades sociais: 2 sessões por semana, 1 hora por sessão.	Experimental: significativamente mais atenção nas sessões de habilidades sociais e maior aquisição de habilidades. Sem correlação entre dosagens de medicações e mudança no grau de atenção
Hodge et al, 2010	Abordagem Neuropsicológica Educacional para Reabilitação	Grupos	T: 40, E: 22, C: 18	Esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme e transtorno esquizoafetivo, pacientes ambulatoriais e internados	17 a 50	APG, ASG	Não houve	Lista de espera	20 a 30 sessões, 1 hora por sessão, 2 sessões por semana, durante 15 semanas	Experimental: ganhos significativos em memória visual e verbal, atenção sustentada e funcionamento executivo, manutenção em seguimento (4 meses). Funcionamento social e ocupacional com ganhos e mantidos após o término do programa (4 meses).

Nota: T: amostra total. E: amostra do grupo experimental. C: amostra do grupo controle. APG: antipsicótico de primeira geração. ASG: antipsicótico de segunda geração.

Tabela 5 - Estudos de coorte

Estudos	Desenho do estudo	Programas utilizados	Formato treino	N	Diagnóstico e condição clínica	Faixa etária	Medicação	Cegamento	Condição controle	Frequência e duração total do treino	Resultados
Hodel e Brenner, 1994	Prospectivo	Terapia Psicológica Integrada (IPT)	Grupos	T: 21	Esquizofrenia	Média: 31 anos	Não mencionada	Simples	Não houve. Ambos os grupos receberam o treino, mas de maneira espelhada.	24 sessões, 2 vezes por semana, 40-60 minutos cada, 12 semanas.	Não houve melhoras para a cognição.
Medalia et al, 2002	Prospectivo	Abordagem neuropsicológica Educacional para reabilitação ( <i>Memory Package Software</i> e Onde nos EUA está Carmen Sandiego?))	Grupos	T: 42	Esquizofrenia, pacientes internados	18 a 55	APG, ASG e estabilizadores de humor	Simples	Tratamento usual	10 sessões, 25 minutos por sessão, 2 vezes por semana, por 5 semanas	Período de seguimento de 1 mês: efeitos significativos do treino em resolução de problemas mantidos; sem mudanças significativas no grupo de memória.
Wykes et al, 2003	Prospectivo	Terapia de Remediação Cognitiva (todos os 3 módulos)	Individual	T: 33, E: 17, C: 16	Esquizofrenia, pacientes ambulatoriais e internados	19 a 64	APG e ASG	Não houve	Terapia ocupacional intensiva	40 sessões, duração de 1 hora por sessão, 3 a 5 vezes por semana, por 3 meses	Ganhos em memória de trabalho estáveis nos 6 meses de seguimento, mas não na flexibilidade cognitiva e no planejamento.

continua



**Tabela 5 - Estudos de coorte – conclusão**

Estudos	Desenho do estudo	Programas utilizados	Formato treino	N	Diagnóstico e condição clínica	Faixa etária	Medicação	Cegamento	Condição controle	Frequência e duração total do treino	Resultados
Medalia e Richardson, 2005	Retrospectivo	Abordagem neuropsicológica Educacional para Reabilitação	Grupos	T: 117	Esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo e transtorno afetivo, pacientes internados	18 a 59	APG, ASG e estabilizadores de humor	Simples	Não houve	10 a 26 sessões	Fatores relacionados à doença são os que menos interferiram nos resultados. Características dos treinos (intensidade, tipo de programa, e qualificações do terapeuta) e dos pacientes (motivação e hábitos de trabalho obtidos na linha de base) diferenciaram grupo que melhorou do grupo que não melhorou.
Hoagarty et al, 2006	Prospectivo	Terapia para Melhora Cognitiva (CET)	Grupos	T: 106	Esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, pacientes ambulatoriais	18 a 60 anos	APG e ASG	simples	Terapia de apoio	Experimental: 75 horas de treino computadorizado em atenção, memória e resolução de problemas + 56 sessões (de 1,5 horas por semana) de treino em cognição social.	Após 36 meses: ganhos na cognição e habilidades sociais mantidos no grupo controle, mas diferenças entre grupos não mantidas. Sem efeito sobre sintomas. Pacientes em uso de APG melhoras maiores sobre a cognição.

Nota: T: amostra total, E: amostra grupo experimental, C: amostra grupo controle. APG:antipsicótico de primeira geração. ASG: antipsicótico de segunda geração.

Tabela 6 - Séries de casos

Estudos	Programas utilizados	Formato treino	N	Diagnóstico e condição clínica	Faixa etária	Medicação	Cegamento	Condição controle	Frequência e duração total do treino	Resultados
Mendito et al, 1991	Modelagem da atenção	Individual	T: 7	Esquizofrenia ou Transtorno esquizoafetivo, pacientes internados em hospital judiciário	29 a 49	Psicotrópicos (sem especificação)	Não houve	Não houve	3 sessões por dia, 5 dias por semana, por 1 ano	6 pacientes: ganhos importantes em quanto se mantinham atentos e término das tarefas. 3 pacientes atingiram os objetivos e foram a aulas, conseguindo fazer as tarefas das aulas em 84% do tempo.
Silverstein et al, 1998	Modelagem da atenção	Individual	T: 4	Esquizofrenia, pacientes crônicos internados	36 a 52	Antipsicóticos	Não houve	Não houve	50 a 55 sessões, 4 sessões por semana, 50 minutos por sessão.	Aumento no tempo de atenção, indo de 7 a 14 (linha de base), para 45 a 55 minutos (pós-tratamento). Sem mudanças nos sintomas de três pacientes avaliados.

continua

**Tabela 6 - Séries de casos - conclusão**

Estudos	Programas utilizados	Formato treino	N	Diagnóstico e condição clínica	Faixa etária	Medicação	Cegamento	Condição controle	Frequência e duração total do treino	Resultados
Silverstein et al, 1999	Modelagem da atenção + treino em habilidades sociais	Individual e grupo	T: 6	Esquizofrenia	31 a 46	Antipsicóticos	Não houve	Não houve	Não mencionado	Todos os participantes: ganhos significativos em comportamentos de atenção
Kurtz et al, 2001	Treinamento de Processos Atencionais e Treino de Memória Prospectiva	Individual	T: 6, E: 3, C: 3	Esquizofrenia	20 a 37	ASG	Não houve	Tratamento usual	2 sessões por semana, 1 hora por sessão, por 5 a 7 meses	Sujeitos 1 e 3: melhoras em atenção sustentada; sujeitos 1 e 2: melhoras em atenção dividida. Sintomas: sujeitos 1 e 3 estáveis, paciente 2 piorou dos sintomas negativos.

Nota: T: amostra total. E: amostra do grupo experimental. C: amostra do grupo controle. APG: antipsicótico de primeira geração. ASG: antipsicótico de segunda geração.

## 2.5.2 Fatores intervenientes e avaliação dos resultados

Os instrumentos utilizados para a mensuração de um programa de reabilitação cognitiva devem ser escolhidos com cautela e incluir outros além dos testes neuropsicológicos. Apenas mensurar quantitativamente as funções cognitivas e considerá-las representativas do funcionamento cognitivo traz implicações sérias, pois déficits cognitivos diferentes podem gerar escores gerais idênticos ou globalmente deficientes (Wilson et al., 2003). Além disso, o objetivo de um programa de reabilitação não está na melhora das pontuações dos testes padronizados e sim em melhoras funcionais (Abrisqueta-Gomes, 2006). Diversos fatores como os hábitos, o afeto e a motivação do paciente podem interferir significativamente no nível de funcionamento diário (De Vreese et al., 2001). Especificamente em relação à mensuração dos resultados de um treinamento cognitivo para esquizofrenia, diversos estudos têm enfatizado que fatores variados parecem interferir no resultado do tratamento como: variáveis demográficas, severidade e cronicidade da doença, medicação utilizada, perfil cognitivo (Harvey e Sharma, 2002; Twanley et al., 2003), duração da doença (Roder et al., 2006) motivação (Velligan et al., 2006) frequência do paciente ao treino (Medalia e Richardson, 2005), funcionamento global do paciente - funcionamento de vida diária, funcionamento social, auto-estima, sintomas psicóticos – (Wykes e Van der Gaag, 2001). Entretanto, Wykes e Van der Gaag (2001) admitem que é difícil avaliar esses dados de modo claro, pois, se nem todos os pacientes que participaram de um programa de treino cognitivo melhoram, não fica claro se a melhora dos demais se deveu às

técnicas empregadas ou a outros fatores, como por exemplo, uma melhora na auto-estima devido ao paciente se perceber sendo capaz de realizar as tarefas propostas. Um outro fator importante para os autores é o tempo de seguimento dos estudos, pois alguns aspectos do funcionamento do indivíduo só poderão ser adequadamente avaliados após alguns anos e não apenas alguns meses, como tem sido feito na maioria dos estudos. Por exemplo, em alguns casos, dependeríamos do sujeito ser submetido a algum stress que afete seu sistema de processamento de informação para mensurar como este reagiria.

Seltzer e colegas (1997) observaram que efeitos da interação social, melhora espontânea ao longo do tempo ou mudanças na severidade dos sintomas podem ter influência nas melhoras observadas com o treino cognitivo. Em um dos casos estudados neste artigo, a melhora de um dos pacientes foi atribuída a fatores como a diminuição da ansiedade ao longo do treinamento e mudanças feitas na medicação. Características dos pacientes também foram mencionadas como associadas a uma resposta positiva nos treinos cognitivos: pacientes com habilidades verbais mais preservadas ou presença de sintomas negativos podem ser melhores candidatos à reabilitação do que aqueles que apresentam associações frouxas ou têm dificuldade em entender a natureza do tratamento. Pacientes com traços de personalidade narcisista podem ser altamente resistentes à reabilitação quando comparados a pacientes com características mais dependentes.

Velligan et al. (2006) e Barch (2005) enfatizam a motivação dos pacientes como importante influência nos programas de reabilitação cognitiva para a esquizofrenia. Apesar de muitos pacientes possuírem razoável preservação das habilidades cognitivas quando avaliados formalmente, apresentam um funcionamento real muito prejudicado. As habilidades cognitivas parecem não ser transferidas para os eventos e desafios encontrados na vida diária. Pistas ambientais parecem não ativar esforço nos pacientes, e muitos falham em ajustar o desempenho de acordo com as mudanças de contingências. Do mesmo modo, experiências de sucesso e fracasso freqüentemente não levam a uma adaptação comportamental, como é esperado em um grupo de pessoas saudáveis (Velligan et al., 2006). Sendo assim, pode ser que o pobre desempenho cognitivo nas tarefas reflita mais uma falta de engajamento ou motivação do que apenas uma dificuldade inerente com o processo cognitivo exigido pela tarefa. De qualquer modo, não está claro se a motivação interfere negativamente na cognição ou se são os déficits cognitivos que atrapalham a motivação (Barch, 2005). Um prejuízo essencial da esquizofrenia poderia estar na intersecção dos processos cognitivos e motivacionais. Aumentar a expectativa de sucesso, empregando atividades que se ajustem ao grau de dificuldades cognitivas do paciente é útil para motivá-lo a manter o desempenho e desenvolver competências que não poderiam ser desenvolvidas em um ambiente não estruturado e com maior probabilidade de fracasso (Velligan et al., 2006). Entretanto, este campo parece ser um tanto nebuloso, já que muito ainda necessita ser compreendido e

pesquisado sobre os mecanismos psicológicos e neurais sobre a motivação e mesmo sobre a maneira com a qual os tratamentos farmacológicos podem interagir ou contribuir para os déficits motivacionais (Barch, 2005).

Medalia e Richarson (2005) tentaram determinar que fatores interferem nos resultados de programas de reabilitação cognitiva, através de um ensaio clínico com o programa NEAR. Não foram encontradas evidências de que o diagnóstico ou aspectos do perfil de sintomas foram variáveis significativas para a resposta ao programa. Por outro lado, certas variáveis do tratamento e dos pacientes diferenciaram aqueles que obtiveram melhores respostas. Programas conduzidos com duas sessões semanais apresentaram resultados mais positivos. Já o nível de treinamento do terapeuta mostrou afetar não apenas o resultado do tratamento como também a aderência ao tratamento. Pacientes treinados por profissionais com doutorado tiveram maior probabilidade de ganhos e compareciam às sessões mais regularmente do que pacientes treinados por profissionais com menos treinamento formal em saúde mental. Entretanto, é importante considerar que os profissionais se diferenciaram não apenas no nível de educação, mas também no envolvimento no tratamento. Os profissionais com maior nível educacional se envolveram na pesquisa voluntariamente e estavam mais motivados a aprender sobre os efeitos do treino cognitivo. Já os técnicos em reabilitação e os assistentes sociais que ofereceram o tratamento não tinham certeza sobre os benefícios do treinamento e percebiam sua participação no programa como parcialmente involuntária. Além disso, o nível de motivação do paciente (medido através do

comparecimento voluntário) e o conjunto de hábitos de trabalho apresentados na linha de base (medido através dos índices de habilidades sociais, cooperação, hábitos de trabalho e apresentação pessoal do Work Behavior Inventory) se mostraram características importantes. Os pacientes que voluntariamente tiveram uma frequência de comparecimento maior apresentaram melhores resultados, bem como aqueles que apresentaram melhores níveis de hábitos de trabalho. Em uma menor extensão, o nível de linha de base de habilidades cognitivas de um paciente também foi relevante para o tratamento. Os pacientes mais desorganizados, crônicos, especialmente aqueles hospitalizados por mais de dois anos e com início da doença mais cedo, requereram maior número de sessões de treino.

López-Luengo e Vásquez (2005) avaliaram a percepção dos próprios pacientes sobre as melhoras obtidas com um treino de atenção. As percepções dos pacientes foram comparadas às percepções de um grupo controle que não recebeu tratamento e também com as percepções dos terapeutas. O treino utilizado foi o Treino de Processos Atencionais (*Attention Process Training – APT*), desenvolvido por Sohlberg e Mateer, em 1986. Os autores desenvolveram um questionário de 12 itens intitulado “Questionário de Percepção Subjetiva de Melhora da Atenção”, e para cada item os participantes deveriam avaliar seu desempenho em uma escala de sete pontos. Os pacientes do grupo controle apresentaram melhoras significativas, enquanto o grupo experimental não. Ambos os grupos relataram perceber melhoras nos processos atencionais, mas nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos. Este resultado sugere



que não houve efeito placebo, isto é, o simples fato de receber treinamento não conta para a percepção de melhora e sugere ainda que algum outro fator comum aos dois grupos pode ter interferido na percepção subjetiva de melhora (ex. comparecer ao grupo habitual de terapia). Ambos pacientes e terapeutas consideraram o treinamento útil, mas para os pacientes a percepção de melhora foi significativamente maior do que para os terapeutas. Isso pode ser atribuído ao fato de que os terapeutas avaliaram de maneira mais objetiva a melhora dos pacientes no domínio da atenção, e os pacientes podem ter percebido a melhora em alguma outra área além da atenção. Os autores consideram que avaliar aspectos como expectativas prévias, auto-estima e auto-eficácia podem ser interessantes em um programa de reabilitação.

Assim, uma maneira mais apropriada de se avaliar a eficácia de programas de reabilitação cognitiva é incluir medidas de avaliação funcional ou comportamental. Tais medidas podem ser obtidas através de questionários, checklists, escalas e mesmo da observação direta, através de um registro de frequência (Wilson et al., 2003; De Vreese et al., 2001). Barch (2005) salienta a importância de medidas cognitivas mais ecológicas, ou seja, que se aproximem mais das atividades diárias e sugere ainda que medidas melhores (confiáveis e válidas) para avaliar a motivação precisam ser ainda desenvolvidas. De Vreese e colegas (2001) acreditam ainda que as avaliações de um programa de reabilitação neuropsicológica devem ser feitas por profissionais cegos às condições do tratamento a fim de evitar vieses.

### **3 JUSTIFICATIVAS PARA O ESTUDO**

---

---



Apesar da grande disponibilidade de dados na literatura na área de treino cognitivo para pacientes com esquizofrenia, no Brasil esta área de pesquisa se mostra, até o momento, bastante restrita. Neste sentido, o desenvolvimento deste trabalho se mostra relevante por se tratar de um estudo exploratório para pacientes brasileiros com esquizofrenia e estáveis. Adicionalmente, estudos com maior rigor metodológico ainda são minoria neste campo, e assim, o presente estudo busca contribuir para o desenvolvimento desta área de pesquisa ao se apresentar como um ensaio randomizado, controlado, duplo-cego. Além disso, a proposta e investigação de um programa de treino de atenção e memória de baixo custo fazem-se importantes por facilitar sua aplicação no sistema de saúde público brasileiro. Adicionalmente, o fato deste programa ter sido desenvolvido para aplicação em grupos permite um tratamento que abarque maior número de pacientes atendidos pelo mesmo profissional, otimizando seu custo e destacando novamente sua importância social. Por fim, existe uma carência de estudos não farmacológicos no campo da esquizofrenia que investiguem tratamentos que possam contribuir para redução dos sintomas e dos prejuízos funcionais desta condição e que assim, ofereçam uma contribuição complementar para o tratamento farmacológico da esquizofrenia.



## **4 OBJETIVOS**

---

---



#### **4.1 OBJETIVO GERAL:**

Checar a eficácia de um programa de reabilitação cognitiva da atenção e da memória em pacientes portadores de esquizofrenia, comparando-o com um grupo placebo-controlado e não submetido a treino.

#### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Avaliar se o treino cognitivo gera melhoras sobre as funções treinadas.
- Avaliar se o treino cognitivo produz melhoras na qualidade de vida dos pacientes.
- Avaliar se o treino cognitivo proporciona diminuição dos sintomas da esquizofrenia.





## **5 HIPÓTESES**

---

---



Foram testadas as seguintes hipóteses:

- Pacientes portadores de esquizofrenia apresentam melhoras no desempenho das funções atencionais e mnêmicas quando submetidos a treinos dessas funções, em comparação a um grupo placebo-controlado.
- Pacientes portadores de esquizofrenia apresentam melhoras na qualidade de vida quando submetidos a programas de reabilitação cognitiva, em comparação a um grupo placebo-controlado.
- Pacientes portadores de esquizofrenia apresentam melhoras na sintomatologia quando submetidos a um programa de reabilitação cognitiva, em comparação a um grupo placebo-controlado.



## **6 MATERIAIS E MÉTODOS**

---

---



## 6.1 AMOSTRA

Inicialmente, 57 pacientes ambulatoriais, de ambos os sexos, com idades entre 18 e 50 anos, que preencheram os critérios do DSM-IV-R para esquizofrenia foram convidados a participar do estudo. Os pacientes foram recrutados através do Projeto Esquizofrenia (Projesq) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e do Centro de Atenção Integrada a Saúde Mental (CAISM) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Destes, 40 aceitaram participar e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Um paciente não foi triado por estar desorganizado. Dois pacientes desistiram após a assinatura do TCLE e antes das avaliações de triagens. Não se conseguiu contato com dois dos pacientes, não sendo possível convocá-los para a triagem. Um paciente não compareceu a duas tentativas de convocação de triagem. Foram avaliados 35 pacientes. Destes, 17 não preencheram os critérios de inclusão: 13 apresentaram pontuação na PANSS maior do que 60; um apresentou pontuação de Q.I. estimado menor do que 70; um sujeito já havia participado de um grupo de reabilitação neuropsicológica nos meses anteriores; dois



pacientes não estavam em uso de medicação antipsicótica de segunda geração. Após o início do estudo, um paciente desistiu por não conseguir comparecer semanalmente e outro interrompeu o treino na metade por ter conseguido emprego. Os dados do paciente que interrompeu o treino pela metade foram utilizados para análises estatísticas (amostra analisada de acordo com a intenção para tratar), assim, a amostra ficou composta por 17 pacientes. O fluxo de inclusão dos pacientes no estudo encontra-se ilustrado no diagrama CONSORT, figura 6.1.1 na página 144.

Os critérios de inclusão e exclusão incluíram:

#### Critérios de Inclusão

- Pacientes ambulatoriais de ambos os sexos.
- Pacientes em uso de pelo menos uma medicação antipsicótica de segunda geração, em mono ou politerapia.
- Diagnóstico de esquizofrenia segundo os critérios do DSM-IV-R.
- Idade entre 18 e 50 anos.
- Pacientes com média igual ou inferior a 60 (sessenta) na Escala das Síndromes Positivas e negativas – PANSS (Kay et al., 1987).
- Pacientes dispostos a concordar com e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e com condições de cumprir os procedimentos do protocolo.
- Fluência em português escrito.

### Crêterios de Exclusão

- História ou evidência clínica de outras doenças neurológicas.
- Condições que pudessem interferir na capacidade do paciente compreender as solicitações do estudo.
- Q.I. estimado menor do que 70 (faixa limítrofe).
- Abuso ou dependência atual de qualquer substância psicoativa, exceto tabaco.
- Ter participado de algum programa de reabilitação neuropsicológica ou cognitiva nos últimos seis meses.

Considerando que a esquizofrenia pode se manifestar através de uma gama muito ampla de sintomas, e levando-se em conta, como mencionado anteriormente, que a heterogeneidade da amostra dificulta a análise dos resultados de estudos de reabilitação cognitiva, para este estudo, um dos critérios de inclusão exigiu que os pacientes apresentassem pontuação média igual ou inferior a 60 (sessenta) para a escala PANSS. Segundo Leucht et al. (2005), em um estudo onde foram correlacionados pontuações da PANSS com a escala de Impressões Clínicas Globais (CGI), uma pontuação de aproximadamente 58 na PANSS corresponde a classificação de levemente doente (*“mildly ill”*) na CGI, confirmando que o ponto de corte de 60 pontos para a PANSS indica pacientes menos sintomáticos.

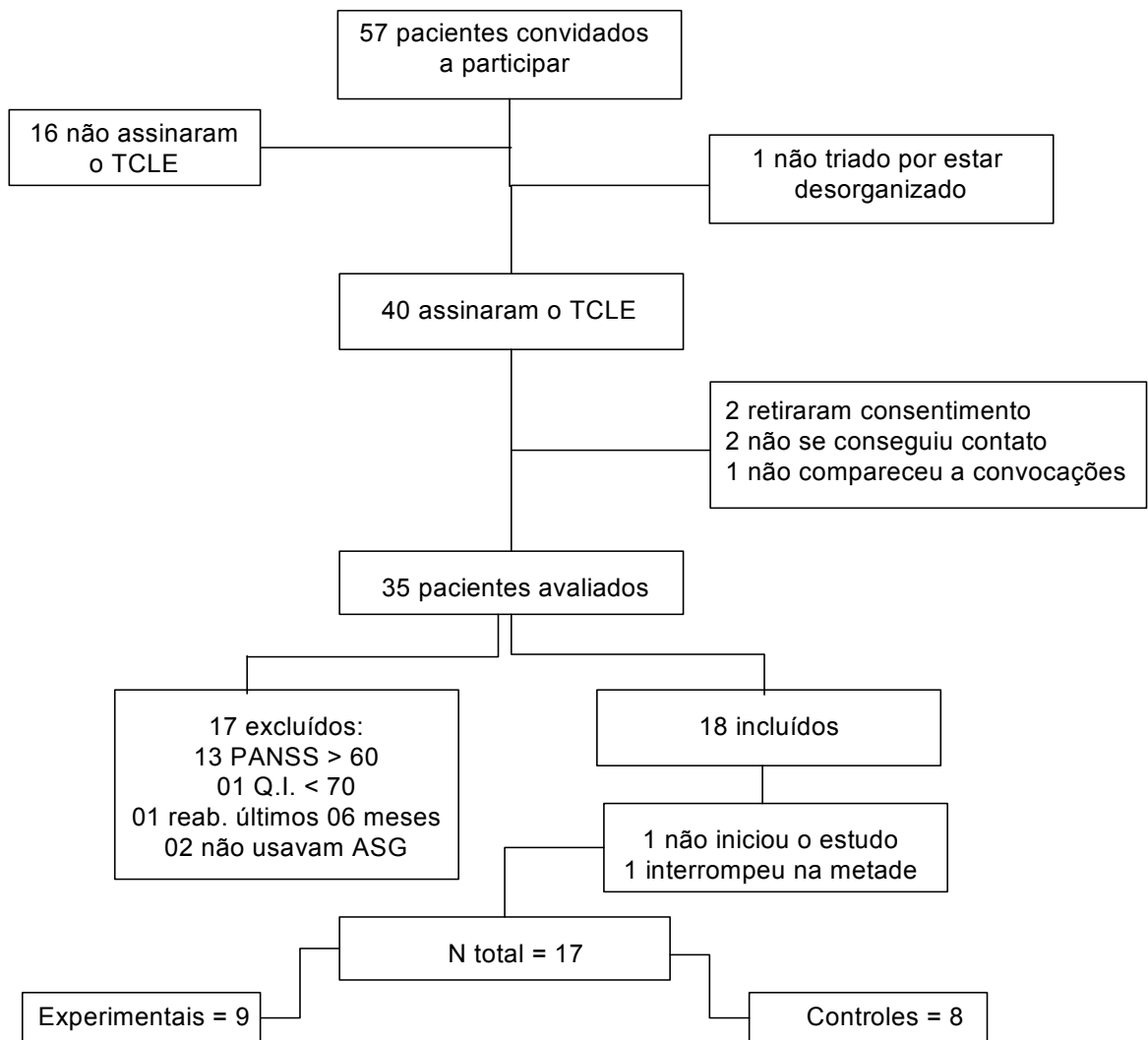
Um outro critério de inclusão exigiu que os pacientes obtivessem valor de quociente de inteligência (Q.I.) estimado igual ou maior a 70 (setenta),

que corresponde a classificação “limítrofe”, conforme proposto em outros estudos (Spaulding et al., 1999; Reeder et al., 2006)

Esse critério foi proposto por se avaliar que pacientes com Q.I. abaixo desse índice podem apresentar dificuldades de compreensão mais proeminentes, dificultando o entendimento das atividades propostas. O objetivo destes critérios também foi tornar a amostra mais homogênea e facilitar a análise dos dados.

O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP em 29 de Agosto de 2008, sob o protocolo de pesquisa no. 1122/07. Recebeu aprovação também do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, em 22 de junho de 2009, sob protocolo no. 162/09.

O diagrama de fluxo CONSORT (Fig. 1) abaixo mostra o perfil de inclusão de pacientes no estudo.



**Figura 1 - CONSORT – perfil de inclusão de pacientes no estudo**

## **6.2 INSTRUMENTOS**

### **6.2.1 Avaliação dos Sintomas**

- Escala das Síndromes Positivas e Negativas em Esquizofrenia – PANSS (Kay et al., 1987; Chaves e Shirakawa, 2000).

Esse instrumento foi empregado com o objetivo de controlar a interferência da gravidade dos sintomas da esquizofrenia no programa de reabilitação e possibilitar uma melhor homogeneização da amostra, além de verificar se os sintomas sofrem alterações com o treino cognitivo. Trata-se de uma escala constituída de 30 itens, divididos em sub-escalas positiva, negativa e geral. A avaliação é feita com informações obtidas pelo clínico, através de uma entrevista que dura entre 30 e 40 minutos, sendo administrada em quatro fases (Chaves e Shirakawa, 2000). Como apresentam Chavez e Shirawaka (2000), essa escala foi traduzida e adaptada para a população brasileira por Vessoni em 1993.

### **6.2.2 Avaliação da Qualidade de Vida**

- Versão em português do Instrumento de Avaliação de Qualidade de Vida Abreviado da Organização Mundial de Saúde “WHOQOL-bref” (Fleck et al., 2000).

Dados da literatura (Wykes e Van der Gaag, 2001; De Vreese et al., 2001) indicam que a avaliação de um programa de reabilitação cognitiva

deve incluir medidas de avaliação de qualidade de vida ou funcionais, já que muitas vezes os instrumentos neuropsicológicos não apontam melhoras quantitativas, mas melhoras qualitativas são descritas pelos pacientes e familiares. Desse modo, antes e depois dos programas de reabilitação em cada grupo, foi empregado o WHOQOL-bref, traduzido e validado para a população brasileira.

O WHOQOL-bref é uma versão reduzida do WHOQOL-100. Estes instrumentos foram desenvolvidos pela Organização Mundial de Saúde, através de um projeto colaborativo multicêntrico, com o objetivo de avaliar a qualidade de vida dentro de uma perspectiva internacional. Este questionário é composto de 26 questões, sendo que as duas primeiras são questões gerais de qualidade de vida, e as demais 24 representam os 24 campos que compõe o questionário WHOQOL-100.

As características psicométricas do WHOQOL-bref preenchem os critérios de consistência interna, validade discriminante, validade concorrente, validade de conteúdo e confiabilidade teste-reteste.

Os instrumentos WHOQOL foram traduzidos, adaptados e validados para a população brasileira (Fleck et al., 2000).

Este questionário, assim como o WHOQOL-100, gera informações sobre 4 principais domínios de qualidade de vida: saúde física (domínio 1), psicológica (domínio 2), relacionamentos sociais (domínio 3) e ambiente (domínio 4), além de duas questões mais globais sobre a qualidade de vida geral (questão 1) e saúde em geral (questão 2). O domínio 1 engloba

aspectos de atividades de vida diária, grau de dependência de substâncias medicinais e recursos médicos, energia e fadiga, mobilidade, dor e desconforto, sono e descanso, capacidade para o trabalho. O domínio 2 engloba imagem corporal e aparência, sentimentos negativos, sentimentos positivos, auto-estima, espiritualidade / religião / crenças pessoais, pensamento, aprendizagem, memória e concentração. O domínio 3 envolve aspectos de relacionamentos pessoais, suporte social e atividade sexual. Por fim, o domínio 4 avalia aspectos de finanças pessoais, liberdade, segurança física, qualidade e acessibilidade a saúde e cuidado social, ambiente do lar, oportunidades para aquisição de novas informações e habilidades, participação e oportunidade para recreação / atividades de lazer, ambiente físico (poluição, barulho, trânsito, clima) e transporte.

As pontuações de cada domínio são transformadas, de acordo com uma tabela do manual, em escores que variam de quatro a 20, a fim de tornar estes valores comparáveis aos da WHOQOL-100. Pontuações maiores denotam maior qualidade de vida.

O WHOQOL-bref bem como as explicações sobre o desenvolvimento, tradução e validação desse instrumento podem ser obtidas em: <http://www.ufrgs.br/psiq/whoqol84.html> e <http://www.ufrgs.br/psiq/whoqol-100.html>.

### 6.2.3 Avaliação Neuropsicológica

- QI Estimado – Vocabulário e Cubos do WAIS-R (Wechsler, 1981).

Estes dois subtestes da Escala Wechsler foram incluídos no protocolo de avaliação por fornecerem uma medida estimada da eficiência intelectual dos sujeitos.

#### A. Avaliação da Atenção

- *Trail Making* (Lezak, 1995).

Este instrumento foi originalmente desenvolvido por psicólogos do exército americano por volta de 1940 e se tornou domínio público

Trata-se de um teste no qual o sujeito deve ligar uma sequência numérica de 1 a 25 em ordem crescente. Num segundo momento é requisitado a fazer o mesmo intercalando números (1 a 13) e letras do alfabeto (A a M). É pedido que o sujeito execute essas tarefas o mais rápido que puder. Através do Trail Making é possível obter uma medida da velocidade de processamento e atenção alternada (*shift* atencional), que é a capacidade de mudança de foco de atenção. A avaliação é feita apenas através do tempo de execução, já que se o sujeito erra a seqüência é solicitado pelo examinador a corrigi-la ainda durante sua execução.



- *Stroop Color Naming Test* (Stroop, 1935; Spreen e Strauss, 1998).

O Stroop Test avalia a velocidade de processamento, e também a capacidade para se adaptar a diferentes demandas e suprimir uma resposta habitual em favor de uma não-usual (controle inibitório). No Stroop Test são apresentadas três pranchas separadamente. Na primeira delas, há 24 retângulos contendo cores diversas. O sujeito é solicitado a dizer o nome dessas cores o mais rápido que puder. Na segunda prancha há 24 palavras diversas escritas com cores diferentes. O sujeito é solicitado a dizer as cores das palavras sem lê-las. Na última prancha há 24 nomes de cores escritos com cores diversas. O sujeito deve falar as cores das palavras, sem lê-las. O tempo é cronometrado e os erros são anotados.

- Dígitos Diretos – WAIS-R (Wechsler, 1981).

Avalia a amplitude (*span*) atencional do indivíduo, ou seja, o quanto um indivíduo consegue processar de atenção de uma só vez. O entrevistador fala uma sequência numérica que deverá ser repetida pelo sujeito. O teste consiste de sete sequências numéricas, que variam de três a nove números, cada sequência contendo duas tentativas, uma diferente da outra. Os números devem ser ditados pelo examinador à razão de um por segundo, e as duas tentativas de cada sequência devem ser aplicadas.

- Dígitos Inversos – WAIS-R (Wechsler, 1981).

Subteste da Escala de Inteligência para Adultos Wechsler. É composto por sete sequências numéricas, que são formadas de dois até oito números. Cada uma das sequências possui duas tentativas, sendo cada tentativa diferente da anterior. O sujeito deve ouvir a sequência ditada pelo examinador e repetir a sequência de trás para frente. Por ex. se o examinador diz “7-1-9”, o sujeito deve repetir “9-1-7”. Os números devem ser lidos à razão de um por segundo e ambas as tentativas de cada item devem ser aplicadas. Este teste fornece uma medida da atenção e da memória de trabalho, já que o sujeito deve guardar na memória a sequência dita pelo examinador para poder repeti-la de trás para frente.

- *Modified Wisconsin Card Sorting Test* (Nelson, 1976; Zubicaray et al., 1998).

Este teste foi adaptado a partir do *Wisconsin Card Sorting Test* (Heaton, 1981) para pessoas com distúrbios de lobo frontal. Assim como a versão original, o objetivo é avaliar flexibilidade mental, atenção sustentada e formação de conceitos. É composto de 48 cartas (ao invés de 128 da versão original), que podem conter de um a quatro símbolos (triângulo, estrela, cruz ou círculo) apresentados nas cores vermelha, verde, amarela ou azul. A tarefa do sujeito é arranjar cada carta, uma por vez, de acordo com uma das quatro cartas-estímulo apresentadas (um triângulo vermelho, duas estrelas verdes, três cruces amarelas e quatro círculos azuis), de acordo com um princípio que o sujeito deve deduzir do padrão de respostas

do examinador. Este só pode dizer se a escolha das cartas está correta ou não.

As maiores modificações em relação à versão original são: as cartas com estímulos ambíguos (que poderiam conter duas ou três categorias ao mesmo tempo) foram eliminadas, permanecendo somente cartas com um único estímulo para classificação; o examinador aceita qualquer um dos três princípios (cor, forma ou número) formados pelo sujeito – na versão original o sujeito devia seguir uma ordem de classificação imposta pelo examinador; ao invés de serem exigidas 10 cartas corretas para pedir a mudança de categoria para o sujeito, são exigidas apenas seis cartas corretas; o sujeito é avisado quando deve mudar o princípio de combinação das cartas, o que não ocorre na versão original. O método de pontuar erros como perseverativos também foi modificado. Na versão original, um erro é considerado perseverativo se o sujeito usa o princípio de classificação correto anterior para uma carta que deve ser classificada de uma nova maneira; na versão de Nelson (1976), um erro é considerado perseverativo quando se caracteriza por uma resposta que segue o mesmo princípio da resposta imediatamente anterior, lembrando que o sujeito é avisado que deveria mudar sua estratégia de classificação (Zubicaray et al., 1998).

Após seis cartas classificadas segundo um mesmo princípio, o sujeito é avisado que houve uma mudança no princípio de classificação e que ele deve ordenar as cartas por um novo princípio. O teste termina quando as três categorias são completadas duas vezes ou quando todas as 48 cartas foram usadas.

Este instrumento é adequado para ser aplicado em pacientes com esquizofrenia, como demonstrado em outros estudos (Liddle e Morris, 1991; Brewer et al., 1996), especialmente por ser de aplicação mais rápida, facilitando a cooperação do paciente. Apesar de poder ocorrer um efeito de treino, este é minimizado pelo intervalo de pelo menos cinco meses que ocorre entre cada aplicação neste estudo.

## **B. Avaliação da Memória**

- Memória Lógica WMS-III (Wechsler, 1997)

Trata-se de um subteste da Escala de Memória Wechsler III. Duas histórias contendo diversos detalhes são narradas para o paciente, uma história por vez. Após o sujeito ter ouvido uma história, ele deve relatar tudo o que conseguir se lembrar. Após um intervalo de 30 minutos, o sujeito é solicitado novamente a relatar todas as informações que ainda consegue se lembrar de cada história. Este instrumento oferece uma medida da memória verbal imediata e tardia.

- Reprodução Visual WMS – III (Wechsler, 1997)

Este instrumento também pertence à Escala de Memória Wechsler III. São apresentadas quatro cartas contendo figuras geométricas variadas. Cada cartão é apresentado individualmente por 10 segundos e é verbalizado

que o paciente deve prestar atenção à figura para tentar se lembrar dela depois. Depois o cartão-estímulo é retirado e o sujeito deverá desenhar a figura da melhor maneira que puder se recordar. Após um intervalo de 30 minutos, o sujeito é solicitado a novamente desenhar cada figura da maneira que se lembrar. Este teste oferece medidas de memória visual imediata e tardia.

- Teste Comportamental de Memória Rivermead – RBMT (Wilson, CockBurn e Baddeley, 1999)

Trata-se de um instrumento traduzido e adaptado para a população brasileira. É um instrumento que visa detectar comprometimentos da memória cotidiana através da aplicação de atividades ecológicas, ou seja, que se assemelham a atividades diárias, e também se propõe a monitorar mudanças que se seguem a um tratamento. É formado por 12 subtestes que avaliam: lembrar o nome e sobrenome de uma pessoa, recordar onde foi guardado um objeto pessoal, lembrar-se de um compromisso, reconhecimento de figuras, lembrar dados de uma história curta, reconhecimento de rostos, recordar um caminho, entregar um recado, responder a perguntas de orientação e lembrar-se da data do dia. Dois itens, lembrar-se de uma história curta e recordar um caminho feito na sala, solicitam uma recuperação imediata e uma a longo prazo (Spreen e Strauss, 1998).

A memória para objetos comuns e para rostos é avaliada empregando-se um modelo de reconhecimento no qual o sujeito deve

identificar os itens originalmente vistos entre itens distratores. A memória prospectiva (memória para planos, compromissos e ações que ocorrerão no futuro – Loring, 1999) é avaliada em três medidas: ao final da sessão, lembrar que deve pedir pelo objeto pessoal que foi guardado no início da sessão; quando o despertador tocar (em 20 minutos), lembrar-se de fazer uma pergunta específica combinada previamente e; recordar-se de carregar um recado pelo caminho percorrido na sala e entregá-lo em um ponto específico do caminho. Os itens de orientação avaliam conhecimento sobre a hora, data e local atuais e sobre a própria pessoa (ano em que nasceu e idade) (Spreeen e Strauss, 1998).

Este instrumento gera dois escores que permitem avaliar a função mnêmica, um de triagem (0-12) e um de perfil padronizado (0-24). Ambos são avaliados de modo positivo, ou seja, quanto maior a pontuação, melhor o grau de memória. Há quatro versões deste teste. Serão utilizadas as versões A e B, impedindo um efeito de aprendizado.

#### **6.2.4 Avaliação funcional**

- Questionário de memória do dia-a-dia (Sunderland et al., 1983)

Trata-se de um questionário composto por uma lista de 27 lapsos de memória comuns. O objetivo é avaliar com que frequência o paciente comete esses lapsos, usando uma escala de um a nove. Este questionário foi desenvolvido como um instrumento de pesquisa, não tendo sido publicado como uma avaliação padronizada, ou seja, não há normas que

tenham sido extraídas de grandes amostras de padronização. O questionário foi traduzido para o português por Silvia A. Prado Bolognani e Patrícia Rzezak, neuropsicólogas do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

O questionário pode gerar pontuações totais que variam de 27 a 243. Quanto maior a pontuação obtida no questionário, pior o grau de memória. Assim, escores menores são preferíveis.

### **6.3 PROCEDIMENTOS**

Todos os participantes foram triados na visita de seleção. Nesta visita, os pacientes foram solicitados a ler o consentimento informado, esclarecer possíveis dúvidas e assiná-lo. Ainda nesta primeira visita, foi feita uma entrevista para a verificação dos seguintes dados: características e dados demográficos; medicação utilizada, tempo de doença, número de internações, histórico de doenças neurológicas, abuso ou dependência atual de substâncias psicoativas e participação em programas de reabilitação ou treino cognitivo nos últimos seis meses.

Após a confirmação destes dados, os pacientes que se enquadraram nestes critérios de inclusão, foram encaminhados para a avaliação dos sintomas (PANSS) e do Q.I. estimado. Após verificação destes critérios, o paciente era incluído no estudo.

Na terceira e última visita de avaliação inicial, foram aplicados a Escala de Qualidade de Vida, o Questionário de Memória do dia-a-dia e os instrumentos já citados de avaliação neuropsicológica. Essas avaliações ocorreram ao longo de três semanas antes do início do treinamento, em conformidade com procedimentos de estudos anteriores (Greig et al., 2007; O'Leary et al., 2000).

Após estes procedimentos, todos os pacientes foram divididos de maneira aleatória (randomização por blocos) em dois grupos: o grupo 1 (um), experimental, recebeu o treino para reabilitação da atenção e da memória; o grupo 2 (dois), controle, recebeu um tratamento placebo. Os esquemas de randomização foram gerados através do website Randomization.com (disponível em <http://www.randomization.com>), de autoria de Gerard E. Dallal, por uma pessoa cega ao estudo. Este método de randomização foi escolhido para tentar assegurar que um número aproximadamente igual de participantes fosse alocado para cada grupo de comparação.

Tanto os grupos experimentais como os controles foram compostos, no máximo, de três (3) participantes. Em cada uma das duas instituições onde foi realizada a coleta de dados, a cada grupo experimental formado, um grupo placebo correspondente foi formado também.

A eficiência intelectual estimada (Q.I. estimado) foi obtida somente na primeira avaliação.



A avaliação neuropsicológica, a aplicação da Escala de Qualidade de Vida, do Questionário de memória do dia-a-dia e da PANSS foram aplicadas em dois momentos diferentes – antes do início do programa de reabilitação e após seu término (após aproximadamente cinco meses). As avaliações finais ocorreram ao longo de duas semanas após o término do treinamento. O fato das avaliações ocorrerem ao longo de várias semanas (três semanas no início do tratamento e duas semanas ao final) pode ser considerado uma vantagem pelo fato de o período de cada sessão de avaliação não ser muito longo e cansativo, e assim, facilitar a cooperação do paciente, favorecendo a acurácia das avaliações (O’Leary et al., 2000).

A aplicação da PANSS foi feita por médicos psiquiatras ou por psicólogas, todos treinados na aplicação deste instrumento, obtendo um coeficiente de correlação intraclasse mínimo de  $r = 0,80$ . Todas as neuropsicólogas possuíam título de especialista pelo Serviço de Psicologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e foram treinadas pela mesma instituição.

Os profissionais responsáveis pelas aplicações da PANSS, avaliações neuropsicológicas e questionários (qualidade de vida e de memória) foram cego(s) a qual grupo o paciente foi inserido; a profissional executante, que realizou os treinos cognitivos, só teve acesso aos dados das avaliações após o término dos treinos em cada grupo.

Os pacientes também não souberam a qual condição foram alocados.

Não houve controle sobre ajustes feitos na medicação ao longo de todo o estudo.

Os grupos de treino cognitivo ocorreram em 20 sessões, com duração entre 40 e 60 minutos cada sessão, com uma frequência semanal, ao longo de cinco meses. Cada atividade foi selecionada de maneira a treinar um componente específico da atenção ou memória, mas vale ressaltar que nem sempre é possível atingir tal nível de especificidade, sendo que muitas vezes outros componentes da função treinada ou mesmo de outra função mental estão envolvidos na atividade. Devido a isso, as sessões não foram rotuladas de acordo com a função principal a ser treinada, mas as principais funções treinadas foram incluídas nas descrições das sessões.

Levando-se em conta que a motivação é um aspecto importante no trabalho com pacientes com esquizofrenia, as atividades de treino foram selecionadas de modo a serem lúdicas, prazerosas e assim, motivadoras. Dessa maneira, em algumas sessões, foram utilizados materiais disponíveis no mercado brasileiro, sendo que os mesmos foram adaptados ao objetivo da tarefa, não ficando restritos às regras formais propostas pelo material. As tarefas escolhidas também foram pensadas de maneira a serem ecológicas, ou seja, o mais próximo possível de atividades cotidianas, assim, procurou-se utilizar materiais facilmente empregados no dia-a-dia (ex. livros, fotos, manchetes de jornal).

As atividades foram criadas pensando-se no modo de funcionamento da função cognitiva a ser treinada e através de repetições das atividades. Essa estratégia se encaixa nas abordagens de re-treino cognitivo e teoria

neuropsicológica cognitiva (Wilson, 1999), ou ainda em procedimentos de intervenção direta, segundo classificação proposta por Hodel e Brenner (1994). As atividades empregadas e para as quais encontram-se descrição na literatura serão acompanhadas das respectivas referências bibliográficas.

Como a atenção é uma função cognitiva básica e dá suporte a diversas outras funções, dentre elas a memória (Luck e Gold, 2008), o treino foi construído de modo que a atenção fosse treinada primeiro, a fim de facilitar as atividades posteriores de memória.

Conforme citado anteriormente, as dificuldades de memória parecem se dever principalmente a dificuldades de organização do material a ser aprendido (Harvey e Sharma, 2002; Ranganath et al., 2008), tornando necessário que sejam ensinadas estratégias que facilitem a organização do material a ser memorizado. Assim, para o treino de memória foram utilizadas duas técnicas principais de memorização: a Técnica da Categorização (Green, 2000) e a Técnica do Treino Expandido ou Recuperação Espaçada (De Vreese et al., 2001). A técnica da Categorização foi selecionada por ser mais concreta e assim, espera-se, de aprendizado mais fácil para pacientes com esquizofrenia. Ela consiste em organizar itens em grupos significativos, rotulando-os. Essa técnica é bastante útil para a memorização de itens de uma lista. Os rótulos utilizados pelo indivíduo funcionam como pistas ou dicas dos itens a serem lembrados. Outra vantagem desse procedimento é a possibilidade de ensinar o indivíduo a organizar a informação a ser memorizada, o que facilita sua recuperação posterior (Green, 2000). O Treino Expandido ou Recuperação Espaçada (De Vreese et al., 2001)

consiste em que o paciente recupere a informação aprendida repetidamente, em intervalos de tempo pequenos, mas que vão crescendo gradualmente (exemplo: 5 segundos, 10 segundos, 20 segundos, 40 segundos, 80 segundos, 160 segundos etc). Se houver erro ou dificuldade em lembrar a informação após um determinado intervalo, o indivíduo deve retornar para o intervalo anterior no qual obteve sucesso, seguido de uma nova exposição à informação alvo. Se ainda assim o sujeito não obtiver um acerto, o intervalo é diminuído pela metade. Os intervalos são preenchidos com tarefas de interferência, usualmente envolvendo comportamento verbal.

Cada atividade do grupo experimental foi treinada por duas sessões, a fim de propiciar uma melhor apreensão das atividades e maior eficácia de treino.

Ao início de cada sessão de treino, a terapeuta explicava qual a função cognitiva a ser trabalhada no dia e em quais situações da vida se empregava tal função, qual a importância da mesma, e como facilitar o uso da mesma.

O grupo dois (2), controle (placebo), foi realizado com o mesmo número de sessões (20 sessões), ocorrendo também com uma frequência semanal e com duração de 40 a 60 minutos por sessão, ao longo de cinco meses. Foram feitas sessões de leitura, onde foram lidos artigos/reportagens de revistas ou jornais, e proposta uma discussão entre os participantes do grupo. Primeiro eram lidos o título, sub-títulos, legendas de fotos e explicações em quadros/tabelas e os pacientes eram estimulados a expressar o que imaginavam que seria abordado no texto com base nessas

informações. Depois, o texto todo era lido e cada participante foi estimulado a expressar seu entendimento e opinião a respeito do artigo ou reportagem. Essa atividade foi pensada de modo a simular uma atividade de treino cognitivo. Optou-se por utilizar um grupo placebo a fim de tornar os participantes cegos a qual grupo seriam alocados (experimental ou controle). Foram selecionados artigos de tamanhos variados a fim de simular níveis de dificuldades diferentes. Inicialmente eram lidos artigos de tamanhos menores, progredindo para textos maiores. Isso foi feito a fim de estimular a motivação dos participantes e também para que sentissem uma progressão da dificuldade. Os textos foram apresentados na mesma ordem a todos os grupos controles formados.

A leitura de textos não tem sido mencionada na literatura de treino cognitivo na esquizofrenia como um treino placebo. Muitos estudos controlados se utilizam de terapia ocupacional, tratamento usual e até mesmo assistir a vídeos. Pensando-se em parear o máximo possível o treino placebo com o cognitivo, e assim tentar isolar o fator do treino em si de outras variáveis que pudessem interferir, esta atividade foi escolhida por não ser um outro tipo de tratamento padronizado (como no caso da terapia ocupacional), mas ainda assim possibilitar simular um treino cognitivo; por ser uma atividade que permitia haver interação entre os pacientes e a profissional, já que essa interação ocorreu no treino cognitivo, ao contrário do que ocorre, por exemplo com assistir a vídeos; por possibilitar criar um grau gradativo de dificuldade (ao aumentar o tamanho dos textos) e selecionar temas que pudessem ser motivadores, conforme foi pensado

também no treino cognitivo; por permitir que a mesma profissional executasse as duas intervenções, minimizando o fato de que características pessoais (experiência, motivação, por exemplo) pudessem interferir.

Os temas foram escolhidos de modo que assuntos variados fossem abordados, mas evitando-se utilizar temas que tratassem de questões sobre a esquizofrenia a fim de que a intervenção não se tornasse um tipo de terapia.

Apesar de não ter sido estabelecido um critério de frequência mínima aos grupos, quando um paciente faltava a uma sessão, era contatado por telefone para que se soubesse o motivo da falta e estimulado a comparecer na sessão seguinte.

### **6.3.1 Treino Cognitivo**

#### Grupo 1 – treino cognitivo da atenção e da memória

##### Sessões 1 e 2

Procedimento: foi empregado o livro “Onde está Wally?” (Handford, 1987) e Onde está Wally 2: um passeio na história” (Handford, 1991). Trata-se de livros ricamente ilustrados nos quais o leitor tem de empregar a atenção sustentada (concentração) e inibir estímulos distratores para procurar o personagem Wally em diversas situações (são 12 no total).

Foi explicado aos pacientes que eles deveriam, individualmente, encontrar o personagem Wally (mostrou-se como seria o personagem) em

cada uma das situações do livro. Entretanto, essa busca seria facilitada inicialmente com uma maneira organizada de procurá-lo: a página do livro que não seria utilizada era tampada com uma folha sulfite, e a outra página mantida descoberta. Na página descoberta, era colocada uma folha sulfite na horizontal, deixando-se só uma linha por vez à mostra. Os pacientes deveriam procurar o personagem em uma linha por vez, sempre na ordem da esquerda para a direita e utilizando o dedo indicador como guia.

Caso algum participante terminasse todo o livro antes dos demais, era solicitado a procurar outros objetos (listados ao final do livro), até que todos tivessem tido a chance de terminar a atividade. Cada paciente deveria encontrar o personagem em todas as situações e procurar ao menos dois objetos extras.

Na segunda sessão foi empregada a mesma atividade, mas os pacientes foram solicitados a utilizar apenas o dedo indicar como guia, sem o auxílio das folhas sulfites para inibir estímulos distratores.

Principais funções treinadas: atenção seletiva visual, atenção sustentada visual (concentração), rastreamento visual, controle inibitório, funções executivas (organização).

### Sessões 3 e 4

Procedimento: na primeira parte da sessão, a terapeuta verbalizava uma sequência numérica aleatória e os pacientes deveriam se manter atentos e bater palmas após cada número falado, exceto após o número

cinco (5). Ao longo da sessão, a terapeuta mudou o número para o qual não deveriam bater palmas para o número 2 (dois). Essa mudança foi feita de modo que a tarefa não se tornasse automática, o que deixaria de exigir o emprego efetivo da atenção.

Na segunda parte da sessão, a terapeuta criava uma sequência numérica através de batidas na mesa (por exemplo, duas batidas indicavam que é o número dois; cinco batidas indicavam que é o número cinco, etc). Os pacientes deveriam prestar atenção na sequência feita pela terapeuta e repetir em voz alta quais eram os números da sequência. Inicialmente as sequências foram compostas por dois números, chegando a um máximo de cinco números. Cada paciente recebeu uma folha onde podia anotar cada número da sequência, de modo que empregassem somente a atenção para esta atividade, não precisando fazer uso da memória.

Principais funções treinadas: atenção seletiva auditiva, atenção sustentada auditiva (concentração), controle inibitório.

### Sessões 5 e 6

Procedimento: músicas foram tocadas em um aparelho de som. Cada participante tinha de prestar atenção a uma ou duas palavras escolhidas pela terapeuta e anotar o número de vezes que ouvisse essa(s) palavra(s). A atividade foi iniciada com músicas de duração mais curta (um minuto e 53 segundos) e uma palavra-alvo, passando para músicas mais longas (cinco minutos), e duas palavras-alvo.



Na sessão seis o procedimento da atividade foi o mesmo, mas os participantes ouviram histórias de um áudio-livro. A primeira história tinha duração de quatro minutos e trinta e nove segundos e a última de 10 minutos e dezoito segundos.

Conforme o tempo da atividade foi aumentado, conseqüentemente, a atenção sustentada auditiva também deveria ser mantida por mais tempo. O aumento no número de palavras permitiu o treino também da atenção dividida. Cada palavra deveria ser escrita em uma folha de papel, e o paciente marcava o número de vezes que ouviu cada palavra. Isso foi feito para que o paciente não precise decorar a palavra para a qual deveria atentar, treinando somente a atenção auditiva. Os resultados eram checados com um gabarito.

Principais funções treinadas: atenção seletiva auditiva, atenção sustentada auditiva (concentração) e atenção dividida.

### Sessões 7 e 8

Procedimento: na sessão sete cada paciente recebeu dois deques de cartas de baralho e foi solicitado a separar as cartas de acordo com os naipes. Após ouvirem o som de uma batida de palmas, deveriam parar essa atividade e levantarem e sentarem-se novamente na cadeira. Posteriormente, voltavam à atividade de separação das cartas. O tempo em que permaneciam na atividade com as cartas foi variável, intercalando intervalos de 15 segundos, 30 segundos e 45 segundos.

Na sessão oito o procedimento empregado foi o mesmo, mas a atividade de levantar e sentar na cadeira variou: ora os pacientes levantaram-se e sentaram-se na cadeira, ora deveriam verbalizar a frase “Viva o Brasil”, ora foram solicitados fazerem as duas atividades juntas. Esse procedimento foi pensado de modo a evitar a automatização da tarefa, o que a tornaria mais fácil e deixaria de exercer maiores exigências sobre a atenção.

Principais funções treinadas: atenção alternada, mudança de foco (*shift*) atencional, atenção visual, atenção auditiva.

#### Sessões 9 e 10

Procedimento: manchetes de jornal previamente selecionadas eram lidas em voz alta, uma por vez. Os pacientes deveriam levantar a mão direita caso a manchete se relacionasse a uma notícia boa ou positiva, e a mão esquerda caso a notícia se relacionasse a algo ruim ou negativo. A terapeuta iniciou as leituras com três manchetes, passando posteriormente para quatro notícias, depois para cinco e finalmente sete manchetes. Antes de iniciar-se a sessão, foi feito um treino de lateralização.

Principais funções treinadas: atenção alternada, mudança de foco (*shift*) atencional, atenção auditiva.

### Sessões 11 e 12

Procedimento: para essa atividade foi utilizada a Técnica de Categorização (Green, 2000) em conjunto com o Treino Expandido (De Vreese et al., 2001). Antes do início da sessão, a terapeuta explicou como funciona a categorização oferecendo exemplos de como pode ser aplicada (ex: itens de supermercado) e fez um treino inicial para checar a compreensão dos pacientes. Nesse treino foram apresentadas três figuras pertencentes às mesmas categorias que seriam utilizadas na atividade, e os pacientes foram solicitados a dizerem quais seriam as categorias daqueles três itens.

Listas de palavras selecionadas pertencentes às categorias animais, objetos e peças de roupa eram lidas para os pacientes, uma por vez. Estes foram solicitados a lembrar das categorias e dos itens de cada lista, imediatamente após a apresentação das mesmas, escrevendo as palavras em um bloco de notas. Depois deveriam recordar-se delas (reescrevendo-as no bloco) após intervalos de tempo crescentes de 30 segundos, um minuto, dois minutos, quatro minutos e oito minutos. Entre cada intervalo de tempo, o grupo era estimulado a conversar sobre assuntos aleatórios (atividade de interferência). Posteriormente, passava-se para a memorização de outra lista, com maior quantidade de itens, e o processo era repetido. Após escrever os itens da lista no bloco, os pacientes deveriam virar a folha para não terem mais acesso visual àquela informação. Inicialmente foi apresentada uma lista curta (três itens), passando-se para duas outras listas, mais longas, contendo seis e nove itens respectivamente. Os erros eram

corrigidos pela terapeuta, retomando as instruções da técnica apresentada e a informação era recuperada no intervalo de tempo anterior no qual obteve-se sucesso, seguido de uma nova exposição à informação alvo. Se ainda assim algum paciente não obtivesse um acerto, o intervalo era diminuído pela metade.

O número de itens selecionados para cada lista (três, seis e nove) foi pensado de maneira que cada lista tivesse um, dois e três itens em cada categoria.

Principais funções treinadas: memória verbal imediata e tardia.

#### Sessões 13 e 14

Procedimento: os participantes eram divididos em duplas ou trios e algumas fotos, com as imagens viradas para baixo, eram apresentadas a um paciente. Este deveria escolher uma foto e apresentá-la aos demais participantes. Cada dupla ou trio tinha dois minutos para observar atentamente a imagem. Após esse período, o paciente que selecionou a foto entregava-a para a terapeuta e relatava para o(s) colega(s) o que se lembrava da foto, incluindo todos os detalhes. O(s) colega(s) anotava(m) tudo que era relatado. Depois, os outros participantes da dupla ou trio eram estimulados a verbalizar aspectos que se lembravam da foto e que o colega poderia ter esquecido. Por fim, todos examinavam a foto novamente, verificando se algum outro detalhe havia sido omitido e quais aspectos conseguiram se recordar. Por fim, os papéis se invertiam para que cada um da dupla ou trio pudesse participar.

Principais funções treinadas: memória visual imediata e tardia.

#### Sessões 15 e 16

Procedimento: foi utilizada a Técnica da Categorização (Green, 2000), e o Treino Expandido (De Vreese et al., 2001) e o procedimento é o mesmo das sessões 11 e 12. Entretanto o material utilizado para treino consistiu-se de imagens pertencentes a três categorias: animais, objetos e frutas. Os pacientes eram instruídos a memorizar uma sequência de imagens por vez, começando com três, passando para seis itens e finalizando com nove itens. Cada participante deveria recordar e escrever as categorias e os itens de cada lista imediatamente após a apresentação, após intervalos de 30 segundos, um minuto, dois minutos, quatro minutos e oito minutos. Entre cada intervalo de tempo, a terapeuta estimulava o grupo a conversar sobre assuntos aleatórios (atividade de interferência). Os erros eram corrigidos retomando as instruções da técnica apresentada, e a informação deveria ser recuperada no intervalo de tempo anterior no qual o grupo obteve sucesso, seguido de uma nova exposição à informação alvo. Se ainda assim algum participante não obtivesse um acerto, o intervalo era diminuído pela metade.

Principais funções treinadas: memória visual imediata e tardia.

#### Sessões 17 e 18

Procedimento: cada participante recebia uma lista de supermercado com itens que poderiam pertencer às categorias carnes, frutas, utensílios domésticos, pães, verduras/legumes, bebidas e produtos de limpeza. A lista

deveria ser estudada por cinco minutos, sendo os pacientes estimulados a organizá-la, marcando ao lado de cada item a categoria a qual pertenciam, e depois reescrevendo a lista organizadamente, de acordo com as categorias. Após esse período, tinham mais cinco minutos para escreverem todos os itens da lista que conseguissem se lembrar, sendo estimulados a primeiro recordar a categoria a qual o(s) item(ns) pertenciam. Depois deveriam verificar de quantos itens conseguiram se lembrar e se houve alguma omissão. A quantidade de itens de cada lista foi variável, começando-se com listas pequenas de três itens, passando para seis, nove e doze itens. Entretanto, todas as listas continham itens pertencentes a apenas três categorias. Essa atividade foi adaptada de Yassuda et al. (2005). A atividade foi iniciada com um treino no qual foram falados alguns itens de supermercado e os pacientes deveriam classificá-los de acordo com a categoria a qual pertenciam.

Principais funções treinadas: memória visual imediata e tardia.

#### Sessões 19 e 20

Procedimento: cada participante recebia uma história curta, repleta de detalhes. Tinha cinco minutos para estudar a história e tentar memorizar os fatos, sendo estimulados a reler a história várias vezes para facilitar a memorização. Depois, tinham mais cinco minutos para escreverem o que conseguiram se lembrar. Por fim, cada um era solicitado a ler em voz alta o que havia escrito, verificando o que conseguiram se recordar e o que esqueceram. Havia três histórias diferentes a cada sessão, e todos os

pacientes fizeram a atividade três vezes em cada sessão, utilizando-se uma história por vez. Essa atividade foi adaptada de Yassuda et al. (2005).

Principais funções treinadas: memória visual imediata e tardia; memória verbal imediata e tardia.

### **6.3.2 Treino placebo**

Aqui são expostos os títulos e sub-títulos (quando havia) e fontes dos textos/reportagens abordadas em cada sessão.

#### Sessão 1

Título: À moda do dono

Sub-título: Cada vez mais e mais pessoas concretizam o sonho da casa própria – construída com as próprias mãos. Esqueça o preconceito: você também pode bancar o joão-de-barro.

Autor: Ronaldo Bressane

Fonte: Revista Vida Simples, Edição 082, Agosto 2009.

#### Sessão 2

Título: Gente nova no pedaço

Sub-título: como evitar que a chegada do bebê seja um problema para os animais de estimação.

Autor: Daya Lima

Fonte: Revista da Folha, 02/08/09

### Sessão 3

Título: A absolvição dos genros

Sub-título: ao contrário do que se pensa, estudo de psicóloga inglesa mostra que a pior relação é entre sogras e noras.

Autor: Verônica Mambrini

Fonte: Revista Isto É, 05/08/09

### Sessão 4

Título: Bela jogada

Sub-título: lanchonete à beira da falência atrai público com oferta de War, dominó e outros passatempos.

Autor: Filipe Vilicic

Fonte: Revista Veja, 19/08/09

### Sessão 5

Título: Saúde líquida

Sub-título: os condomínios deveriam ser estimulados ao reuso da água, um bem escasso em todo o mundo.

Autor: Maria Inês Dolci

Fonte: Folha De São Paulo, 22/08/09



### Sessão 6

Título: Ver a pobreza mas cair fora

Sub-título: agências especializadas oferecem roteiros por favelas e regiões devastadas a turistas que querem ser diferentes dos outros turistas.

Autor: Marcelo Bortolotti

Fonte: Revista Veja, 19/08/09

### Sessão 7

Título: O boletim e o cidadão

Sub-título: (...) como não há mais nota para zelo nas escolas, qual será o jeito de comunicar sua importância para se sair bem na vida?

Autor: Anna Verônica Mautner

Fonte: Folha de São Paulo, 23/07/09

### Sessão 8

Título: Bonito de verdade

Sub-título: usar imagens de modelos inacessíveis em campanhas só aumenta a angústia das pessoas.

Autor: Luiz Alberto Marinho

Fonte: Revista Vida Simples, Edição 83, Setembro 2009.

Sessão 9

Título: Mensageiros da desgraça

Autor: Walcyr Carrasco

Fonte: Revista Veja, 01/07/09

Sessão 10

Título: Luta pela infância

Sub-título: (...) cresce o número de pais que lutam para manter a infância dos filhos.

Autor: Rosely Sayão

Fonte: Folha de São Paulo, 21/05/09

Sessão 11

Título: Eros e eu

Sub-título: o drama de quem, forçado a se separar do animal de estimação, precisa achar um novo dono para o *pet*.

Autor: Fernando Masini

Fonte: Revista da Folha, 20/09/09

Sessão 12

Título: Viver para contar

Sub-título: livro traz depoimentos de brasileiros com mais de 70 anos e muitos planos pela frente.

Autor: Ocimara Balmant

Fonte: Revista da Folha, 13/09/09

### Sessão 13

Título: Alugue um amigo

Sub-título: Alice Moura oferece serviço personalizado de guia turístico em Portugal e traz a novidade também para São Paulo.

Autor: Ocimara Balmant

Fonte: Revista da Folha, 16/08/09

### Sessão 14

Título: Veículo próprio

Sub-título: nossa repórter experimentou andar a pé de casa para o trabalho, do trabalho para casa, e conta como é exercer de forma tão independente o direito de ir e vir.

Autor: Priscilla Santos

Fonte: Revista Vida Simples, Edição 84, Outubro 2009.

### Sessão 15

Título: As mágoas vão rolar

Sub-título: como lidar com a ofensa e o perdão? Será que perdoar quem nos magoou é o caminho para a paz interior?

Autor: Eugênio Mussak

Fonte: Revista Vida Simples, Edição 84, Outubro 2009.

### Sessão 16

Título: O refúgio

Sub-título: O que faz de uma casa um lar? E o que faz de um lar o ponto mais importante do seu mapa sentimental? Sinta-se em casa.

Autor: Rafael Tonon

Fonte: Revista Vida Simples, Edição 84, Outubro 2009.

### Sessão 17

Título: O que fazer com o lixo eletrônico?

Autor: Stella Dauer

Fonte: <http://br.especiais.yahoo.com/plug-lay/artigo/post/technoticias/7/O-ue-fazer-com-o-lixo-eletr%C3%B4nico%3f.html>, 19/10/09

### Sessão 18

Título: Sintonize-se

Sub-título: Conhecer o bom funcionamento do corpo para manter a saúde em dia é mais prático e barato que curar doenças.

Autor: Tarsila Moa

Fonte: Revista Vida Simples, Edição 85, Novembro 2009.

### Sessão 19

Título: Força interior

Sub-título: Com frequência fala-se que temos que usar nossa força interior. De que se trata essa força, especialmente quando alguém tem de enfrentar uma dificuldade?

Autor: Eugênio Mussak

Fonte: Revista Vida Simples, Edição 85, Novembro 2009.

### Sessão 20

Título: Maduros e tímidos

Sub-título: ficar vermelho ao receber um elogio ou ter medo de falar com desconhecidos não é privilégio das crianças e adolescentes. Muitos adultos atravessam a vida com essa característica.

Autor: Elisa Mendes

Fonte: Revista Vida Simples, Edição 86, Dezembro 2009.

O esquema de procedimentos do estudo encontra-se resumido na tabela 7 (abaixo):

**Tabela 7 – Esquema de procedimentos do estudo**

		Semanas																							
	Evento	Triagem	Visita 2	Visita 3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Reavaliação
Avaliações	TCLE e entrevista	X																							
	Q.I. estimado		X																						
	PANSS		X																						X
	Avaliação neuropsicológica			X																					X
	Questionário memória			X																					X
	WHOQOL-bref			X																					X
Treinos	Sessão 1				X																				
	Sessão 2					X																			
	Sessão 3						X																		
	Sessão 4							X																	
	Sessão 5								X																
	Sessão 6									X															
	Sessão 7										X														
	Sessão 8											X													
	Sessão 9												X												
	Sessão 10													X											
	Sessão 11														X										
	Sessão 12															X									
	Sessão 13																X								
	Sessão 14																	X							
	Sessão 15																		X						
	Sessão 16																			X					
	Sessão 17																				X				
	Sessão 18																					X			
	Sessão 19																						X		
	Sessão 20																							X	

Nota: Treinos referem-se tanto ao treino cognitivo como ao treino placebo.

#### 6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Tendo em vista que nem todos os testes neuropsicológicos utilizados no protocolo desta pesquisa apresentam padronização para a população brasileira (apesar de estarem traduzidos e adaptados), foram utilizados para as análises estatísticas apenas os totais brutos dos resultados da amostra. Além disso, a amostra foi analisada de acordo com a intenção para tratar, tendo sido incluída a última observação concluída (*last observation carried forward* – LOCF) de uma paciente que não completou o estudo. Assim, todas as análises foram feitas utilizando-se os dados de todos os 17 sujeitos.

As variáveis contínuas foram reportadas por média e desvio padrão e as variáveis categóricas foram representadas por porcentagem. Para a comparação dos grupos na linha de base foram utilizados o teste Mann-Whitney para as variáveis contínuas (idade, tempo de doença, número de internações, Q.I. estimado, PANSS, componentes de atenção e memória, questionário de memória e qualidade de vida) e o teste de qui-quadrado para as variáveis categóricas (instituição, sexo, estado civil, escolaridade, tipo de medicação principal utilizada).

Para as comparações entre os grupos em diferentes momentos (antes e após as intervenções), foi utilizada ANOVA NÃO-PARAMÉTRICA DE DADOS ORDINAIS COM MEDIDAS REPETIDAS, uma técnica não-paramétrica adequada ao tratamento dos dados. Essa abordagem permite que sejam testadas as hipóteses de inexistência de efeito dos fatores entre-indivíduos (grupos) e intra-indivíduos (repetições) e interação desses fatores.

O nível de significância adotado foi  $\alpha = 0,05$  (5%). As análises estatísticas foram conduzidas no software *Statistical Program for Social Sciences* (SPSS®) para Windows, versão 14.0.





## **7 RESULTADOS**

---

---



## 7.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA ESTUDADA

Serão apresentadas as características demográficas dos 17 pacientes que compõe a amostra desta pesquisa, divididos em grupo experimental (n: 9) e grupo controle (n: 8), compondo uma análise descritiva dos dados da população. Foram feitos testes qui-quadrados para checar a correlação entre os dados demográficos e a condição a que foi alocado o paciente.

Nos casos dos testes qui-quadrados de Pearson em que houve caselas com valores menores do que cinco (dados de escolaridade e medicação principal), foi empregada a simulação de Monte-Carlo, usando valor de p simulado a fim de minimizar a possibilidade de erro (Hope, 1968).

A amostra foi composta predominantemente por pacientes do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP, mais especificamente do ambulatório do Projeto Esquizofrenia (PROJESQ). A maioria dos pacientes é do sexo masculino e são solteiros. Conforme demonstra a tabela 8, não houve diferenças significativas quanto à composição da amostra em termos de instituição a qual os pacientes pertencem, sexo e estado civil.

**Tabela 8** – Distribuição da amostra de acordo com a Instituição, o sexo e o estado civil - n e (%)

		experimental N=9	controle n=8	p valor °
Instituição	Ipq	6 (66,7)	6 (75)	1,000
	Santa Casa	3 (33,3)	2 (25)	
Sexo	Feminino	1 (11)	2 (25)	0,576
	Masculino	8 (89)	6 (75)	
Estado civil	Solteiro	8 (53)	7 (47)	1,000
	Casado	1 (50)	1 (50)	

° Teste Exato de Fisher

Apesar do grupo controle ter apresentado média de idade (em anos) um pouco superior a do grupo experimental, essa diferença não foi significativa, como apresentado na tabela 9.

**Tabela 9** - Médias das idades em anos

	Média ± DP	p valor °
Experimental (n=9)	37,1 ± 8,1	0,735
Controle (n=8)	39,3 ± 6,4	

Teste Mann-Whitney para amostras independentes

Quanto à escolaridade, apesar de haver algumas pequenas diferenças, a maioria dos pacientes, em ambos os grupos, possuía ensino fundamental e médio completos. Foram encontradas diferenças nos grupos também em relação aos estratos de ensino superior incompleto e completo. Mas, conforme ilustrado na tabela 10, essas diferenças não foram significativas.

**Tabela 10 -** Escolaridade - n e (%)

	Fundamental	ensino médio	superior incompleto	superior completo	p valor °
Experimental (n=9)	3 (33,3)	3 (33,3)	1 (11,1)	2 (22,2)	1,000
Controle (n=8)	2 (25)	3 (37,5)	1 (12,5)	2 (25)	
Total	5 (29,4)	6 (35,2)	2 (11,7)	4 (23,5)	

Pearson qui-quadrado simulado por teste de Monte-Carlo

No quesito medicação, a grande maioria dos pacientes da amostra estava em uso de clozapina, seguidos por olanzapina e risperidona e por fim, ziprasidona, quetiapina e aripiprazol, estas três últimas com a mesma distribuição. As diferenças observadas entre os grupos não se mostraram significativas, conforme apresentado na tabela 11.

**Tabela 11** - Tipo de medicação principal - n e (%)

	risperidona	Olanzapina	ziprasidona	quetiapina	aripiprazol	clozapina	p valor
Experimental (n=9)	2 (22,2)	2 (22,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (55,5)	0,497
Controle (n=8)	1 (12,5)	2 (25)	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (25)	
Total	3 (17,6)	4 (23,5)	1 (5,8)	1 (5,8)	1 (5,8)	7 (41,1)	

Pearson qui-quadrado simulado por teste de Monte-Carlo

Alguns pacientes (n = 10), seis pacientes do grupo experimental e quatro do grupo controle) estavam em uso de mais de uma medicação, podendo estar em uso de até sete outras drogas (outro ASG, APG, antidepressivo, tranqüilizante, anticolinérgico, anticonvulsivante e hipoglicemiante) além do antipsicótico de segunda geração. A tabela 12 apresenta os dados a respeito do uso dessas outras medicações na população estudada. Observa-se que o n ultrapassa a quantidade total da amostra, pois se trata de uma pergunta que poderia ter múltiplas respostas.

**Tabela 12 - Outros tipos de medicações**

	APG	Anti depressivo	Tranquilizante	Anti colinérgico	Anti convulsivante	Hipo glicemiante
Experimental	3	3	3	2	1	0
Controle	1	2	1	1	0	2
Total (n= 19)	4	5	4	3	1	2



Os dois grupos praticamente se equipararam quanto ao tempo de doença, não tendo sido encontrada diferença significativa entre os grupos, conforme apresentado na tabela 13. Ainda nesta tabela observa-se uma diferença, também para mais, no número de internações do grupo experimental. Mas novamente, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

**Tabela 13** - Tempo de doença (em anos) e número de internações

	<b>Condição</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>p valor °</b>
tempo doença	experimental (n=9)	15,1 ± 7,8	0,885
	Controle (n=8)	15,2 ± 7,6	
número internações	experimental (n=9)	3,1 ± 3,2	0,124
	Controle (n=8)	1,1± 1,1	

Teste Mann-Whitney para amostras independentes

Quanto à estimativa da eficiência intelectual (Q.I. estimado), ambos os grupos apresentaram desempenho na faixa média, havendo discreta superioridade do grupo controle, diferença esta que não se mostrou significativa, conforme ilustra a tabela 14.

**Tabela 14 - Q.I. estimado**

<b>Condição</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>p valor °</b>
Experimental (n=9)	93,3 ± 12,9	0,961
Controle (n=8)	94,2 ± 13,5	

Teste Mann-Whitney para amostras independentes

## 7.2 COMPARAÇÕES ENTRE OS GRUPOS NAS MEDIDAS DA LINHA DE BASE

No geral a amostra toda se apresentou pouco sintomática, havendo pequena diferença para mais no grupo controle quando se avaliam as médias totais da PANSS. Quase não houve diferenças nos dois grupos quanto às sub-escalas negativa, positiva e geral, sendo que nas três medidas o grupo controle apresentou leve superioridade de pontuação. Nenhuma dessas diferenças se mostrou significativa, como demonstra a tabela 15.

**Tabela 15** - Comparações entre grupos quanto a medidas da PANSS na linha de base

PANSS	Condição	Média ± DP	p valor °
negativa	experimental (n=9)	11 ± 4	0,697
	controle (n=8)	11,7 ± 3	
positiva	experimental (n=9)	12 ± 3,3	0,699
	controle (n=8)	11,2 ± 3,1	
geral	experimental (n=9)	24,4 ± 3,7	0,409
	controle (n=8)	25,7 ± 4,1	
total	experimental (n=9)	47,4 ± 8,4	0,735
	controle (n=8)	48,7 ± 7,8	

Teste Mann-Whitney para amostras independentes

No que se refere às medidas atencionais de linha de base, os grupos se mostraram comparáveis conforme pode ser observado na tabela 16. O grupo experimental apresentou desempenho mais rápido quanto à velocidade de processamento (Trail Making A); já o grupo controle apresentou melhor desempenho na atenção alternada (Trail Making B). Quanto ao controle inibitório (Stroop cartões 1,2 e 3 e erros), houve variações nos grupos quanto ao desempenho, ora o grupo experimental apresentando melhor desempenho, ora o grupo controle. Entretanto, nenhuma destas diferenças de mostrou significativa. Quanto à amplitude atencional (dígitos diretos), as médias de ambos os grupos foram idênticas e não houve diferença significativa. Já quanto à memória de trabalho (dígitos inversos), o grupo controle apresentou desempenho ligeiramente superior, apesar desta diferença não ser significativa. Nas medidas avaliadas pelo *Modified Wisconsin Card Sorting Test* (MWCST) houve pequeníssimas diferenças de desempenho entre os grupos, sem que estas diferenças se mostrassem significativas. Ambos os grupos atingiram desempenho na faixa média quanto ao número de categorias formadas, quantidade de erros perseverativos, erros não perseverativos e perdas de set (medida mais específica sobre a perda de concentração).

**Tabela 16** – Comparações entre grupos quanto a medidas neuropsicológicas de atenção na linha de base

<b>Instrumentos</b>	<b>Condição</b>	<b>Médias ± DP</b>	<b>p valor °</b>
Trail Making A (em segundos)	Experimental	57,2 ± 41,2	0,630
	Controle	59 ± 34	
Trail Making B (em segundos)	Experimental	155,8 ± 89,3	0,564
	Controle	121,1 ± 60	
Stroop 1 (em segundos)	Experimental	18,5 ± 4,6	0,772
	Controle	19,2 ± 8,3	
Stroop 1-erros	Experimental	0 ± 0	1,000
	Controle	0 ± 0	
Stroop 2 (em segundos)	Experimental	28,1 ± 15,4	0,359
	Controle	22,2 ± 10,5	
Stroop 2-erros	Experimental	0,6 ± 1,3	0,299
	Controle	0,1 ± 0,3	
Stroop 3 (em segundos)	Experimental	29,8 ± 8,9	0,441
	Controle	27,6 ± 9,9	
Stroop 3-erros	Experimental	1,5 ± 1,4	0,268
	Controle	0,8 ± 1,3	
Dígitos diretos	Experimental (n=9)	5,8 ± 1,4	1,000
	Controle (n=8)	5,8 ± 1,7	
Dígitos inversos	Experimental (n=9)	4,1 ± 1,7	0,436
	Controle (n=8)	4,8 ± 2	
MWCST categorias corretas	Experimental (n=9)	4,3 ± 1,9	0,883
	Controle (n=8)	4,1 ± 1,7	
MWCST erros perseverativos	Experimental (n=9)	8,1 ± 9,6	1,000
	Controle (n=8)	8 ± 9,9	
Erros não perseverativos	Experimental (n=9)	7,5 ± 5,8	0,853
	Controle (n=8)	8,4 ± 7,4	
MWCST percentual erros perseverativos (em %)	Experimental (n=9)	36,9 ± 36,4	0,922
	Controle (n=8)	36,1 ± 42,5	
MWCST perdas de set	Experimental (n=9)	0,3 ± 0,5	0,406
	Controle (n=8)	0,6 ± 0,7	

Teste Mann-Whitney para amostras independentes

Sobre a memória, observando a tabela 17 pode-se entender que o grupo experimental apresentou desempenho superior quanto à memória verbal de curto e longo prazo (Memória Lógica I e II), mas tais diferenças não se mostraram significativas. Quanto à memória visual de curto e longo prazo (Reprodução Visual I e II), não houve diferença entre os grupos no subteste Reprodução Visual I, mas a diferença encontrada no subteste Reprodução Visual II foi significativa, sendo que o grupo experimental apresentou desempenho melhor. As duas pontuações geradas pelo Teste Comportamental de Memória Rivermead indicam que ora o grupo experimental teve desempenho um pouco superior ao do grupo controle, ora esse padrão se inverteu. Entretanto, nenhuma dessas diferenças se mostrou significativa.

**Tabela 17** - Comparações entre grupos quanto a medidas neuropsicológicas de memória na linha de base

<b>Instrumentos</b>	<b>Condição</b>	<b>Médias ± DP</b>	<b>p valor °</b>
Memória Lógica I	experimental (n=9)	14,4 ± 8,3	0,847
	controle (n=8)	13,7 ± 10,8	
Memória Lógica II	experimental (n=9)	10,6 ± 6,6	0,286
	controle (n=8)	8,8 ± 11	
Reprodução Visual I	experimental (n=9)	34 ± 8,9	0,225
	controle (n=8)	29,7 ± 9,7	
Reprodução Visual II	experimental (n=9)	28,6 ± 9,9	0,016*
	controle (n=8)	13,5 ± 9,1	
Rivermead escore perfil padronizado	experimental (n=9)	19,6 ± 2,4	0,884
	controle (n=8)	18,7 ± 4,3	
Rivermead escore de triagem	experimental (n=9)	9,1 ± 1,2	0,347
	controle (n=8)	9,2 ± 2,5	

Teste Mann-Whitney para amostras independentes. \* diferença significativa.

A medida de avaliação funcional empregada (Questionário de Memória do dia-a-dia) oferece uma pontuação (variando de 27 a 243) que é avaliada de modo negativo, ou seja, quanto maior a pontuação, pior o desempenho da memória. Analisando a tabela 18, observa-se que apesar de haver uma pequena diferença nas medias de cada grupo, esta diferença não foi significativa.

**Tabela 18** - Comparação entre grupos quanto à medida funcional (Questionário de memória do dia-a-dia) na linha de base

	<b>Condição</b>	<b>Médias ± DP</b>	<b>p valor °</b>
Questionário de memória	experimental (n=9)	78,3 ± 24,7	0,751
	controle (n=8)	91,1 ± 55,1	

Teste Mann-Whitney para amostras independentes

Já o Questionário de Qualidade de Vida Abreviado (WHOQOL-bref), deve ser analisado considerando que quanto maior a pontuação (que varia de 4 a 16 em cada domínio), melhor a qualidade de vida. Observando-se a tabela 19, é possível perceber que o grupo experimental avalia sua qualidade de vida geral (questão 1) e saúde em geral (questão 2) de modo mais positivo que o grupo controle. Em relação à visão da qualidade de vida no geral (questão 1), a diferença entre os grupos não foi significativa, já em relação à visão da saúde no geral (questão 2), a diferença encontrada se mostrou significativa. Quanto aos quatro domínios analisados, o grupo experimental pareceu avaliar mais positivamente sua saúde física, psicológica, relacionamentos sociais e ambiente. Mas ressalta-se que dentre estes domínios, apenas a saúde psicológica (domínio 2) apontou uma diferença significativa entre os grupos.

**Tabela 19** - Comparações entre grupos quanto a qualidade de vida (WHOQoL-bref) na linha de base

Domínios	Condição	Médias $\pm$ DP	p valor <sup>o</sup>
Questão1	experimental (n=9)	16,4 $\pm$ 2,4	0,063
	controle (n=8)	13,5 $\pm$ 3,6	
Questão 2	experimental (n=9)	16,4 $\pm$ 2,4	0,035*
	controle (n=8)	12 $\pm$ 4,7	
Domínio 1 (saúde física)	experimental (n=9)	15,4 $\pm$ 1,9	0,189
	controle (n=8)	14,3 $\pm$ 1,7	
Domínio 2 (saúde psicológica)	experimental (n=9)	15,6 $\pm$ 2,5	0,028*
	controle (n=8)	13,1 $\pm$ 1,7	
Domínio 3 (relacionamentos sociais)	experimental (n=9)	15 $\pm$ 3,5	0,132
	controle (n=8)	12,8 $\pm$ 3,1	
Domínio 4 (ambiente)	experimental (n=9)	15,5 $\pm$ 2	0,735
	controle (n=8)	15,3 $\pm$ 4,8	

<sup>o</sup>Teste Mann-Whitney para amostras independentes

\* diferença significativa



### **7.3 COMPARAÇÕES INTRA E ENTRE GRUPOS AO FINAL DA INTERVENÇÃO**

Conforme mencionado, para as comparações entre os grupos de treino de atenção e treino de memória em diferentes momentos, foi utilizada ANOVA NÃO-PARAMÉTRICA DE DADOS ORDINAIS COM MEDIDAS REPETIDAS.

#### **7.3.1 Resultados quanto à sintomatologia**

Analisando a tabela 20 abaixo, pode-se observar que não houve variações em nenhuma das sub-escalas da Escala das Síndromes Positiva e Negativa em Esquizofrenia (PANSS) entre-indivíduos, ou seja, entre os dois grupos. Entretanto, quando analisam-se os efeitos de tempo (intra-indivíduos), ou seja, a diferença dentro de cada grupo, observa-se que tanto o grupo experimental quanto o grupo controle apresentaram diminuições significativas nas sub-escalas positiva e de psicopatologia geral. Mas como não foram encontradas diferenças significativas na interação, não se pode afirmar que um grupo apresentou diminuição maior do que o outro.

**Tabela 20** - Variações das medidas da PANSS antes e após a intervenção

Sub-escala	Condição	Médias e desvios padrões ( $\pm$ )		p valor		
		Pré	Pós	Entre-indivíduos	Intra-indivíduos	Interação
Negativa	Experimental (n=9)	11 $\pm$ 4	11,4 $\pm$ 4,1	0,303	0,358	0,753
	Controle (n=8)	11,7 $\pm$ 3	15,3 $\pm$ 7,5			
Positiva	Experimental (n=9)	12 $\pm$ 3,3	10 $\pm$ 3	0,610	0,012*	0,935
	Controle (n=8)	11,2 $\pm$ 3,1	9,2 $\pm$ 2,2			
Geral	Experimental (n=9)	24,4 $\pm$ 3,7	23 $\pm$ 3,3	0,576	0,044*	0,581
	Controle (n=8)	25,7 $\pm$ 4,1	22,7 $\pm$ 4,3			
Total	Experimental (n=9)	47,4 $\pm$ 8,4	44,4 $\pm$ 6,7	0,599	0,275	0,760
	Controle (n=8)	48,7 $\pm$ 7,8	47,3 $\pm$ 12,5			

\* diferença significativa

### 7.3.2 Resultados das medidas neuropsicológicas

Quanto às medidas atencionais (Tabela 21), pode-se observar que no *Trail Making A* não houve efeito de grupo (entre-indivíduos). Entretanto, comparando-se os tempos de avaliação (intra-indivíduos) houve uma diminuição significativa na pontuação dos grupos, indicando melhora. A interação grupo x tempo foi significativa, indicando que a queda na pontuação do grupo controle foi significativamente maior do que no grupo experimental.

No teste *Trail Making B* foi encontrada diferença significativa no fator tempo (intra-indivíduos), indicando que ambos os grupos apresentaram variações em suas pontuações ao longo do tempo. Mas como o fator interação não se mostrou significativo, não se pode afirmar que um grupo apresentou melhoras ou pioras em relação ao outro ao longo do tempo.

Em relação ao, *Stroop Test* cartão 1, não foram encontrados efeitos de grupo, tempo ou interação; os erros desta primeira parte do *Stroop Test* não foram tabelados, pois as pontuações de ambos os grupos tanto antes como após a intervenção foi zero.

No cartão 2 do *Stroop Test* foi encontrada uma diferença significativa no fator tempo, indicando que ambos os grupos apresentaram melhoras ao longo do tempo; não se pode afirmar se a melhora de um grupo foi superior a do outro devido ao fato do fator interação não ter se mostrado significativo.

Quanto aos erros deste segundo momento do teste não foram encontradas diferenças significativas.

Quanto à última parte deste teste (cartão 3), foi encontrado um efeito de interação significativo, indicando que enquanto o grupo experimental apresentou uma melhora em seu desempenho, o grupo controle apresentou uma piora. No quesito erros não foram encontrados resultados significativos.

Não foram encontrados resultados estatisticamente significativos quanto aos fatores grupo, tempo e interação nos subtestes dígitos diretos e dígitos inversos.

Os resultados do *Modified Wisconsin Card Sorting Test* (MWCST) apontaram que não houve diferenças significativas quanto a categorias corretas e erros não perseverativos. No quesito erros perseverativos, observa-se que houve um efeito do tempo (intra-indivíduos) significativo, indicando que ao longo do tempo houve uma diminuição nas pontuações dos dois grupos. O mesmo resultado pôde ser observado no percentual de erros perseverativos. Em perdas de *set* foi encontrado um resultado estatisticamente significativo no fator interação, indicando que enquanto o grupo experimental apresentou uma piora em seu desempenho, o grupo controle apresentou uma melhora.

**Tabela 21 - Resultados das medidas atencionais**

Instrumentos	Condição	Médias ± DP		p valor		
		Pré	Pós	Entre-indivíduos	Intra-indivíduos	Interação
Trail Making A	experimental (n=9)	57,2 ± 41,2	49,2 ± 26,5	0,903	0,003*	0,019*
	controle (n=8)	59 ± 34	40 ± 21			
Trail Making B	experimental (n=9)	155,8 ± 89,3	141,5 ± 153,8	0,900	0,045*	0,427
	controle (n=8)	121,1 ± 60	128,5 ± 98,9			
Stroop 1	experimental (n=9)	18,5 ± 4,6	19,1 ± 8,5	0,756	0,343	0,799
	controle (n=8)	19,2 ± 8,3	17 ± 4,0			
Stroop 2	experimental (n=9)	28,1 ± 15,4	23,6 ± 15,3	0,334	0,001*	0,930
	controle (n=8)	22,2 ± 10,5	17,8 ± 5,7			
Stroop 2 erros	experimental (n=9)	0,6 ± 1,3	0,1 ± 0,3	0,561	0,369	0,369
	controle (n=8)	0,1 ± 0,3	0,1 ± 0,3			
Stroop 3	experimental (n=9)	29,8 ± 8,9	27,5 ± 7,1	0,958	0,553	0,036*
	controle (n=8)	27,6 ± 9,9	31,8 ± 10,3			
Stroop 3 erros	experimental (n=9)	1,5 ± 1,4	1 ± 1,6	0,801	0,409	0,282
	controle (n=8)	0,8 ± 1,3	1,7 ± 2,7			
Dígitos diretos	experimental (n=9)	5,8 ± 1,4	6,1 ± 1,5	0,949	0,531	0,645
	controle (n=8)	5,8 ± 1,7	6,2 ± 1,5			
Dígitos inversos	experimental (n=9)	4,1 ± 1,7	6,1 ± 1,5	0,420	0,423	0,899
	controle (n=8)	4,8 ± 2	5 ± 1,3			
MWCST categorias corretas	experimental (n=9)	4,3 ± 1,9	3,4 ± 2,1	0,562	0,478	0,067
	controle (n=8)	4,1 ± 1,7	4,5 ± 2,5			
MWCST erros perseverativos	experimental (n=9)	8,1 ± 9,6	3 ± 2,9	0,549	0,046*	0,395
	controle (n=8)	8 ± 9,9	1,8 ± 3,4			
MWCST erros não perseverativos	experimental (n=9)	7,5 ± 5,8	14,8 ± 10,2	0,972	0,085	0,598
	controle (n=8)	8,4 ± 7,4	11,2 ± 10,1			
MWCST percentual erros perseverativos	experimental (n=9)	36,9 ± 36,4	16,8 ± 19,6	0,698	0,042*	0,569
	controle (n=8)	36,1 ± 42,5	13,8 ± 20,7			
MWCST perdas set	experimental (n=9)	0,3 ± 0,5	1,2 ± 1,3	0,702	0,745	0,010*
	controle (n=8)	0,6 ± 0,7	0,3 ± 0,5			

\* diferença significativa

Nota: MWCST significa *Modified Wisconsin Card Sorting Test*

Quanto aos instrumentos de avaliação da memória (Tabela 22) observa-se que na Memória Lógica I (medida de memória verbal imediata) não foram encontrados efeitos significativos.

A memória verbal de longo prazo (Memória Lógica II), não apresentou efeitos de grupo (entre-indivíduos) nem de tempo (intra-indivíduos), mas apontou efeito significativo na interação, indicando que ao longo do tempo o grupo experimental apresentou uma piora em seu desempenho, enquanto o grupo controle apresentou uma melhora.

O subteste Reprodução Visual I (memória visual imediata) não apresentou diferenças significativas.

A pontuação no subteste Reprodução Visual II (memória visual de longo prazo), apontou efeito de grupo (entre-indivíduos) significativo, indicando que houve uma diferença significativa nos escores dos grupos tanto no início como ao final da intervenção. O efeito de tempo (intra-indivíduos) se mostrou significativo, indicando que ambos os grupos melhoraram ao longo do tempo, entretanto, por não ter sido encontrado efeito de interação significativo, não é possível avaliar qual grupo melhorou mais ao longo do tempo.

Quanto ao Teste de Memória Comportamental Rivermead, tanto no escore de perfil padronizado como no escore de triagem não houve diferença significativa entre os grupos nem ao longo do tempo, não tendo sido encontrado também efeito de interação.

**Tabela 22** - Resultados das medidas mnêmicas

Instrumentos	Condição	Médias ± DP		Significância estatística		
		Pré	Pós	Entre-indivíduos	Intra-indivíduos	Interação
Memória Lógica I	experimental (n=9)	14,4 ± 8,3	14,7 ± 7,3	0,854	0,468	0,680
	controle (n=8)	13,7 ± 10,8	14,7 ± 10,7			
Memória Lógica II	experimental (n=9)	10,6 ± 6,6	7,3 ± 8,1	0,802	0,643	0,003*
	controle (n=8)	8,8 ± 11	13 ± 10,7			
Reprodução Visual I	experimental (n=9)	34 ± 8,9	29,8 ± 11,7	0,378	0,157	0,404
	controle (n=8)	29,7 ± 9,7	27,1 ± 11,5			
Reprodução Visual II	experimental (n=9)	28,6 ± 9,9	29,1 ± 12	0,053*	0,072*	0,103
	controle (n=8)	13,5 ± 9,1	23,5 ± 15,1			
Rivermead score perfil padronizado	experimental (n=9)	19,6 ± 2,4	18,3 ± 3,3	0,813	0,708	0,480
	controle (n=8)	18,7 ± 4,3	19,2 ± 4,5			
Rivermead score triagem	experimental (n=9)	9,1 ± 1,2	8,4 ± 1,7	0,395	0,414	0,611
	controle (n=8)	9,2 ± 2,5	9,3 ± 2,4			

\* diferença significativa

### 7.3.3 Resultados das medidas funcional e de qualidade de vida

Quanto à medida de avaliação funcional empregada (Questionário de Memória do dia-a-dia), não foram observados efeitos significativos em nenhum dos grupos, tanto entre-indivíduos, bem como intra-indivíduos e de interação (Tabela 23).

**Tabela 23** - Resultados do Questionário de Memória do dia-a-dia

Instrumento	Condição	Médias $\pm$ DP		p valor		
		Pré	Pós	Entre-indivíduos	Intra-indivíduos	Interação
Questionário de memória	experimental (n=9)	78,3 $\pm$ 24,7	81,2 $\pm$ 29,2	0,785	0,278	0,255
	controle (n=8)	91,1 $\pm$ 48,3	88,6 $\pm$ 57,6			



Quanto aos resultados da qualidade de vida (tabela 24), no que se refere à qualidade de vida em geral (questão 1), foi encontrada diferença significativa no fator entre-indivíduos, indicando que as diferenças encontradas entre os grupos ao final da intervenção foram significativas. Sobre a saúde em geral (questão 2) não foram encontradas diferenças significativas entre-indivíduos, intra-indivíduos ou em interação.

Quanto à saúde física (domínio 1) houve diferença significativa entre os grupos, sendo que o grupo experimental apresentou desempenho melhor em relação ao grupo controle na avaliação pós-intervenções. Houve ainda efeito significativo de tempo, sendo que ao longo do tempo ambos os grupos apresentaram diminuição (piora). Mas não foi encontrado efeito de interação grupo x tempo.

No quesito saúde psicológica (domínio 2) houve diferença significativa no fator entre grupos, mas uma diferença significativa entre grupos já existia na linha de base, indicando apenas que os grupos apresentaram desempenhos diferentes na linha de base, e que esta diferença se manteve ao final da intervenção. Não houve diferença significativa nos fatores intra-indivíduos e de interação.

Por fim, nos domínios 3 (relacionamentos sociais) e 4 (ambiente), também não foram encontradas diferenças significativas em nenhum dos fatores analisados.

**Tabela 24** - Resultados do Questionário de Qualidade de Vida (WHOQOL-bref)

Domínio	Condição	Médias $\pm$ DP		Significância estatística		
		Pré	Pós	Entre-indivíduos	Intra-indivíduos	Interação
Questão 1 (qualidade vida geral)	experimental (n=9)	16,4 $\pm$ 2,4	16 $\pm$ 3,4	0,026*	0,917	0,844
	controle (n=8)	13,5 $\pm$ 3,6	13,5 $\pm$ 2,9			
Questão 2 (saúde em geral)	experimental (n=9)	16,4 $\pm$ 2,4	15,1 $\pm$ 4,8	0,067	0,593	0,723
	controle (n=8)	12 $\pm$ 4,7	13 $\pm$ 4,6			
Domínio 1 (saúde física)	experimental (n=9)	15,4 $\pm$ 1,9	14,8 $\pm$ 1,4	0,114	0,124	0,804
	controle (n=8)	14,3 $\pm$ 1,7	13,3 $\pm$ 1,8			
Domínio 2 (saúde psicológica)	experimental (n=9)	15,6 $\pm$ 2,5	15,2 $\pm$ 2,2	0,001*	0,832	0,493
	controle (n=8)	13,1 $\pm$ 1,7	13,2 $\pm$ 1,5			
Domínio 3 (relacionamentos sociais)	experimental (n=9)	15 $\pm$ 3,5	13,7 $\pm$ 3,3	0,138	0,894	0,070
	controle (n=8)	12,8 $\pm$ 3,1	13,2 $\pm$ 2,8			
Domínio 4 (ambiente)	experimental (n=9)	15,5 $\pm$ 2	17,2 $\pm$ 4,8	0,502	0,708	0,450
	controle (n=8)	15,3 $\pm$ 4,8	15 $\pm$ 5,1			

\* diferença significativa



## **8 DISCUSSÃO**

---

---



O presente ensaio clínico identificou que o treino cognitivo da atenção e da memória apresentou resultados bastante modestos, propiciando melhora significativa no domínio cognitivo atencional de controle inibitório (tal habilidade cognitiva foi treinada nas quatro primeiras sessões). Foi observado um efeito significativo de tempo quanto à atenção alternada, sendo que o grupo experimental apresentou uma melhora em seu desempenho após a intervenção em comparação à linha de base, e o grupo controle apresentou uma piora nas avaliações finais. A atenção alternada foi treinada no grupo experimental por quatro sessões (sessões 7, 8, 9 e 10), enquanto a leitura de textos não exigia especificamente mudanças sobre o foco atencional, pelo contrário, o foco era mantido no mesmo tema ao longo de toda sessão. Apesar de não ter sido encontrado efeito de interação significativo que favorecesse o grupo experimental neste domínio atencional, é possível que tal efeito surgisse com uma amostra maior.

Foram observadas mudanças significativas em outras medidas atencionais, mas estas não sendo função especificamente do treino de atenção e memória, pois ambos os grupos apresentaram melhoras significativas em medidas de velocidade de processamento e atenção seletiva (*Stroop Test* parte 2) e de função executiva (erros perseverativos do MWCST), dado este relatado também em outros estudos (Wykes et al.,

1999). O fato de não terem sido encontradas diferenças significativas entre os grupos nestas medidas pode ser compreendido pelo fato do treino placebo possivelmente ter proporcionado um efeito positivo sobre estes aspectos da atenção. No treino placebo os pacientes foram instruídos a primeiro ler o título e sub-títulos dos textos e já tentarem imaginar qual seria o tema tratado. Essa instrução pode ter funcionado como uma estratégia de treino no sentido de ensinar os pacientes a processar informações iniciais, paulatinamente direcionando a atenção para um tema determinado e com isso, organizar a informação a ser compreendida (exigência sobre funções executivas). Por fim, a leitura posterior do texto todo exigia o emprego da atenção seletiva.

Quanto à velocidade de processamento, em uma outra medida utilizada (*Trail Making A*) apesar de ambos os grupos terem apresentado melhoras significativas em seus escores quando se comparam os tempos de avaliação (linha de base e pós intervenção), o efeito de interação grupo x tempo mostra que o grupo controle apresentou melhora maior do que o grupo experimental. Novamente, este dado pode ser compreendido ao se analisar que a atividade de leitura proposta de maneira hierárquica (começando com textos menores, e partindo para textos mais longos), e mantendo-se a mesma duração das sessões (entre 40 e 60 minutos) acabou por exigir um desenvolvimento da habilidade de processamento de informação, já que com a progressão dos textos, mais informações deveriam ser processadas no período de uma única sessão. Isto explica ainda a melhora do grupo controle quanto à concentração (perda de *set* do

MWCST), já que ao longo do treino placebo, os pacientes foram sendo treinados a focalizar a atenção por períodos de tempo cada vez maiores.

Os resultados encontrados em relação à atenção, ainda que pequenos, mostram-se relevantes, pois como descrito na literatura, déficits atencionais e de processamento da informação estão associados a prejuízos funcionais (Cadenhead e Braff, 2000), especialmente no funcionamento social (Harvey e Sharma, 2002). Especialmente o controle inibitório, é muito utilizado em situações sociais, por exemplo, quando é necessário aguardar a vez para falar em uma conversa, evitar reações impulsivas e ainda, é empregado também em diversas atividades cotidianas que exigem concentração, pois é ele quem permite que estímulos distratores sejam inibidos para que a atenção possa ser melhor focalizada. Assim, uma melhora em índice de controle inibitório pode representar ganhos funcionais importantes, o que não pôde ser verificado neste estudo por não ter sido possível incluir uma medida de avaliação funcional da atenção.

No que tange os efeitos sobre a memória, não foram encontradas diferenças significativas na memória de curto prazo verbal e visual e nem nos escores do Teste de Memória Comportamental Rivermead. Ambos os grupos apresentaram melhoras significativas ao final da intervenção em memória visual de longo prazo, o que indica que o treino cognitivo não ofereceu melhora em comparação ao treino placebo. Na memória verbal de longo prazo, os dados apontam efeito significativo de interação grupos x tempos, indicando que houve uma piora nos escores do grupo experimental e uma melhora no desempenho do grupo controle. A armazenagem de



informação na memória parece estar preservada na esquizofrenia, como descrito em estudos nos quais esses pacientes apresentaram melhor desempenho em tarefas de reconhecimento da memória (Gur et al., 2000). Já a recuperação de informações, tanto imediata como tardia, foi descrita como o subdomínio mnêmico mais prejudicado na esquizofrenia, sendo ainda considerado característica-traço deste distúrbio (Aleman et al., 1999). Os resultados aqui encontrados podem ser compreendidos se levarmos em conta que, no grupo controle, a leitura de textos em voz alta pela profissional acabou por exigir o recrutamento da atenção seletiva auditiva, e a solicitação de que os pacientes posteriormente conversassem sobre o tema do texto, expondo suas opiniões, exigia um recrutamento das informações lidas. Além disso, houve relatos de familiares de que os pacientes muitas vezes comentavam o assunto lido em casa com a família, e algumas vezes, nas sessões subseqüentes, os pacientes faziam algum comentário sobre o texto lido na sessão anterior, dizendo, por exemplo, que haviam gostado do que foi lido. Essas atividades, além de bastante ecológicas, geravam um recrutamento tardio das informações lidas, provavelmente contribuindo para o treino da memória verbal de longo prazo. Adicionalmente, a memória verbal de longo prazo parece estar correlacionada a habilidades sociais (Green et al., 1996; Wykes et al., 1999; Harvey e Sharma, 2002). Apesar de não ser possível determinar se a memória verbal de longo prazo é responsável pelo desenvolvimento das habilidades sociais, ou se um desenvolvimento dessas habilidades leva a uma melhora na memória verbal de longo prazo, pode-se ponderar que a interação social ocorrida entre os

pacientes do grupo controle pode ter sido maior do que a do grupo experimental pela natureza das atividades propostas em cada grupo. Sendo assim, pode-se imaginar que um certo grau de treino de habilidades sociais tenha ocorrido no grupo controle, contribuindo para a melhora do desempenho da memória verbal de longo prazo. A piora no desempenho do grupo experimental pode ser compreendida se considerarmos que as atividades de treino propostas parecem ter ficado mais concentradas no âmbito da memória visual do que na memória verbal.

Por fim, a falta de resultados significativos no âmbito da memória, em comparação com o grupo controle e mesmo a piora no desempenho da memória verbal tardia também podem ser analisadas à luz do déficit de utilização, que explica que o uso de uma estratégia de memorização pode às vezes não gerar benefícios para a recuperação da informação, podendo não levar a mudanças na fase de recuperação da memória, ou ainda levar a uma piora na recuperação da informação (Bjorklund et al., 1997; Waters, 2000). Isso ocorreria porque a estratégia, apesar de aparentemente estar sendo empregada adequadamente, estaria sendo empregada de maneira mais simples ou menos eficiente (Waters, 2000). Bjorklund e colegas (1997) e Waters (2000) citam alguns fatores que podem contribuir para o déficit de utilização: desenvolvimento e diferenças individuais na disponibilidade de recursos mentais (quando uma nova estratégia é ensinada, a maior parte do esforço mental se concentra na execução da tarefa, deixando poucos recursos para serem alocados para a recuperação da informação); conhecimento prévio (é mais fácil recuperar uma informação familiar do que

uma não familiar); co-ocorrência de uma ou mais estratégias (os autores exemplificam citando um estudo no qual apesar de crianças mais novas e crianças mais velhas terem se engajado em uma tarefa de nomeação para recuperação de informações, as crianças mais jovens tendiam a manipular o objeto a ser lembrado enquanto o nomeavam, ao passo que as crianças mais velhas examinavam o objeto visualmente enquanto o nomeavam, indicando que as crianças mais novas pareciam apenas estar dando rótulos ao objetos, e as mais velhas pareciam gerar uma conexão entre o objeto e o rótulo que poderia ser utilizado para a recuperação da informação); diferenças em metamemória; dificuldade em inibir o uso de uma estratégia ineficaz aprendida anteriormente e ainda fatores como motivação e auto-eficácia (o quanto o indivíduo se considera capaz de utilizar uma estratégia). Neste sentido, deve-se levar em conta que uma nova estratégia de memorização foi ensinada para o grupo experimental, possivelmente exigindo mais sobre os recursos cognitivos, enquanto o grupo controle pareceu exercitar a memória verbal de longo prazo de maneira mais ecológica, o que parece ter demandado uma menor alocação dos recursos mentais. Adicionalmente, a utilização de uma estratégia piora conforme aumenta o tempo de recuperação da informação, tornando a recuperação tardia da informação mais difícil, ou seja, é mais comum encontrarmos déficits de utilização na memória de longo prazo. Entretanto, o déficit de utilização deve considerado dentro de um continuum no desenvolvimento de estratégias, sendo a mais sofisticada e frequentemente precedendo benefícios significativos com o uso da estratégia. Isso indica que

possivelmente mais sessões de treino de memória verbal poderiam resultar em um melhor desempenho deste subdomínio mnêmico.

A melhora do grupo controle em velocidade de processamento, atenção seletiva, funções executivas (erros perseverativos do MWCST), concentração (perdas de *set* do MWCST) e memória visual de longo prazo ao se comparar os escores deste grupo na linha de base e ao término do estudo, e a melhora significativa em relação ao grupo experimental em memória verbal de longo prazo devem também ser analisadas levando-se em conta que a interação social e a diminuição da ansiedade podem influenciar positivamente o desempenho cognitivo, conforme relatado por estudo de Seltzer et al. (1997). Neste sentido, o grupo controle proporcionou bastante interação entre os pacientes, pois os mesmos precisavam expor suas idéias e opiniões a cada sessão, ouvir as opiniões dos colegas e relacioná-las às suas próprias. Além disso, alguns pacientes relataram gostar de participar do grupo por ser um momento em que podiam discutir assuntos variados que não fossem relacionados à doença, indicando que o grupo controle pode ter gerado um efeito sobre a diminuição da ansiedade nestes pacientes, e ainda um aumento da motivação que, apesar de não estar ainda claramente relatado na literatura como esta interfere sobre a cognição, sabe-se que tal interferência ocorre (Velligan et al., 2006; Barch, 2005).

A avaliação funcional não apresentou diferenças significativas em nenhum dos grupos. Entretanto, a única medida de funcionalidade empregada avaliava somente a memória. Tal medida foi utilizada por ser a

única traduzida para o português no momento da coleta de dados deste estudo. A literatura mostra que é importante que se incluam medidas de avaliação funcional, pois muitas vezes o treino cognitivo não aponta diferenças nas medidas neuropsicológicas, mas diferenças na funcionalidade dos pacientes podem ser encontradas (De Vreese et al., 2001; Wilson et al., 2003; Abrisqueta-Gomes, 2006). Procurou-se atender a esta recomendação, mas a inclusão de outras medidas de avaliação funcional, especialmente uma para mensurar a atenção, seria desejável. Recentemente a medida DAFS-BR (*Direct Assessment of Functional Status*) foi traduzida e adaptada para a população brasileira por Pereira et al. (2010). Sendo um instrumento que avalia uma gama de capacidades funcionais para vida independente (orientação temporal, habilidades de comunicação, organização de finanças, habilidades de compras, autocuidado, habilidades de alimentação e dirigir um carro) para pessoas com e sem déficits cognitivos, pode ser ferramenta valiosa para a inclusão em estudos de treino cognitivo. Entretanto, a inclusão de mais um instrumento de avaliação precisa ser cuidadosamente analisada, pois tornar a bateria de avaliação ainda mais longa pode gerar resultados negativos sobre a cognição por levar a cansaço excessivo nos pacientes. Por fim, conforme mencionado por Reeder et al. (2006) e Green, Kern et al. (2000) apesar de terem sido encontradas relações entre o desempenho em testes neuropsicológicos e funcionalidade, a relação entre mudança no funcionamento cognitivo e funcional não ocorre de maneira direta e simples, podendo ter fatores

mediadores como a motivação intervindo, e que precisam ainda ser melhor estudados.

Quanto aos resultados de sintomatologia, foram observadas melhoras significativas em sintomas positivos e de psicopatologia geral em ambos os grupos (efeito de tempo), mas não houve interação de grupo por tempo, indicando que as duas intervenções utilizadas (treino de atenção e memória e treino placebo) propiciaram melhoras significativas nestas duas sub-escalas da PANSS. É possível que o fato dos pacientes se sentirem cuidados e receberem atenção profissional tenha gerado uma diminuição na ansiedade que tenha contribuído para essa melhora. A melhora dos sintomas tanto em um grupo experimental como em um grupo controle (assistir a vídeos) já havia sido relatada na literatura (Medalia et al., 1998).

Por fim, quanto à qualidade de vida, os dados indicaram que não houve diferenças significativas entre cada grupo ao longo do tempo, nem diferenças significativas na interação dos fatores grupo X tempo. A diferença encontrada entre-indivíduos em qualidade de vida geral apenas indica que os grupos apresentaram resultados diferentes ao final da intervenção, não possibilitando ampliar a análise deste dado. A diferença encontrada no fator entre-grupos no domínio de saúde psicológica também apenas indica que os resultados entre os grupos ao final da intervenção foram significativos, mas tal diferença já existia na linha de base; como nenhum outro fator se mostrou significativo, não se pode afirmar que algum grupo apresentou uma melhora em relação ao outro.

Considerando os resultados aqui apresentados, este estudo respondeu parcialmente às hipóteses pensadas: houve melhora em um domínio atencional em comparação com o grupo controle (controle inibitório), não houve melhoras na qualidade de vida, e as melhoras observadas em sintomatologia não foram efeito exclusivo do treino cognitivo, pois melhoras foram também encontradas no grupo controle.

Desta forma, os resultados do presente estudo vão de encontro aos da literatura, que, de modo geral, apontam resultados positivos no emprego do treino cognitivo para pacientes com esquizofrenia, mas ainda não uniformemente consistentes. Ressalta-se que o presente estudo se destaca por apresentar maior rigor metodológico do que tem sido comumente relatado na literatura, já que os estudos duplos-cegos são minoria neste campo. Algumas limitações podem ter contribuído para os pequenos resultados observados e serão consideradas em seguida.

## **9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

---

---





Deve-se levar em conta algumas limitações que fazem parte deste estudo.

Quanto ao tamanho da amostra, a literatura relata que os estudos de treino cognitivo na esquizofrenia têm incluído amostras com tamanho variado, de 10 a 91 pacientes (Twanley et al., 2003). Assim, apesar da amostra deste estudo ser compatível com relatos de estudos anteriores, trata-se de amostra bastante pequena o que gera efeitos estatísticos pequenos e que podem não ter o poder de identificar diferenças sutis de mudanças cognitivas entre os grupos. A literatura aponta que testes estatísticos não paramétricos possuem vantagens em relação aos paramétricos, incluindo o fato de evitarem contaminação por *outliers* (Suslow et al., 2001), o que se torna uma vantagem em estudos com amostras pequenas. Entretanto, seria interessante que este estudo fosse replicado com uma amostra maior, que pudesse gerar tamanhos de efeitos maiores.

Quanto à enorme variabilidade de características entre os pacientes encontradas na esquizofrenia, procuraram-se controlar alguns destes fatores como faixa etária, estar em uso de medicação antipsicótica de segunda geração e pontuação máxima da PANSS na linha de base, a fim de tornar a amostra o mais homogênea possível. Ainda assim, alguns fatores não puderam ser perfeitamente controlados, como por exemplo, o fato de alguns

pacientes estarem em uso de antipsicóticos de primeira geração e também em uso de outros tipos de medicações. A literatura mostra que algumas drogas podem interferir no desempenho neuropsicológico, especialmente os anticolinérgicos (Harvey e Sharma, 2002). Outros estudos apontam que o tipo de medicação antipsicótica pode interferir sobre o desempenho cognitivo em pacientes submetidos a treino cognitivo apesar de este dado não estar ainda completamente estabelecido na literatura, sendo que alguns estudos relatam melhora com o uso de antipsicóticos de primeira geração (Hogarty et al., 2004) e outros com o uso de antipsicóticos de segunda geração (Wykes, Reeder et al., 2007), e outros ainda não encontrando correlação entre variações nas dosagens de antipsicóticos e mudanças cognitivas (Silverstein et al., 2009). Entretanto, não houve controle sobre alterações na medicação neste estudo, não sendo possível afirmar com certeza que alguma variação não tenha interferido sobre os resultados.

A literatura aponta que os sintomas da esquizofrenia podem interferir no funcionamento cognitivo (Perlick et al., 2008; Firth e Done, 1988; Strauss, 1993; Brébion et al., 1997; O'Leary et al., 2000), ainda que tais correlações não estejam bem estabelecidas (Addington, 2000; Philips e David, 2000; Kremen et al., 2000). Apesar de terem sido recrutados pacientes estáveis e pouco sintomáticos, (PANSS menor ou igual a 60) não houve controle sobre a estabilidade dos sintomas ao longo do período do estudo, não sendo possível afirmar categoricamente que alguma variação na sintomatologia não tenha interferido no desempenho cognitivo desta amostra. Entretanto, nenhum sujeito precisou ser dispensado das intervenções por apresentar

sinais de descompensação ou recaída, indicando que se mantiveram relativamente estáveis ao longo do tempo.

Quanto aos instrumentos neuropsicológicos, alguns deles não estão adaptados à população brasileira, e assim, as análises estatísticas foram feitas utilizando-se os totais brutos dos testes. A transformação dos escores brutos em pontuações ponderadas, permitiria analisar os dados levando em conta a idade e escolaridade de cada sujeito, o que poderia gerar alguns resultados diferentes.

Outro fator importante em relação aos instrumentos neuropsicológicos é que muitos não se mostram sensíveis suficientes para apontar variações menores sobre a cognição. Conforme relatado por Wilson et al. (2003), variados prejuízos cognitivos podem gerar pontuações idênticas ou globalmente deficientes nos testes neuropsicológicos. Reeder et al. (2006) e Green (2000) afirmam que os instrumentos neuropsicológicos foram desenvolvidos para diferenciar desempenho cognitivo prejudicado do normal, não conseguindo medir a correlação com domínios funcionais. Estudos anteriores chegaram a reportar uma falta de melhora nos índices dos testes neuropsicológicos, mas melhoras observadas através da observação direta (Silverstein et al., 2005). Assim, torna-se importante a utilização de instrumentos neuropsicológicos mais ecológicos (que se aproximem mais das atividades cotidianas) ou mesmo outros tipo de avaliações como observação direta (através de um registro de frequências), emprego de questionários e escalas.

Não se pode deixar de considerar que possa ter ocorrido um efeito de treino nos instrumentos neuropsicológicos, já que cada paciente foi submetido a duas avaliações, mas tal efeito foi minimizado pelo fato das avaliações terem ocorrido com um intervalo de tempo de cinco meses, e afetariam os dois grupos igualmente.

A literatura aponta ainda que a frequência dos pacientes ao treino pode interferir nos ganhos obtidos (Medalia e Richardson, 2005). Neste sentido, seria desejável que uma frequência mínima dos pacientes ao treino fosse exigida. No entanto, essa medida é difícil de ser estipulada, pois não há ainda um consenso na literatura neste sentido. E ainda, exigir uma frequência mínima ao treino poderia gerar um efeito de desmotivação nos pacientes, diminuindo o consentimento destes ao estudo.

Estudos relatados pela literatura (Pilling et al., 2002; Twanley et al., 2003; Heydebrand, 2007) mostram uma grande variação na duração total (um dia a nove meses) quantidade de sessões (de uma única sessão a 36), duração das sessões (de 20 a 60 minutos), e frequência do treino, não havendo ainda um consenso quanto ao que seria ideal neste sentido. Procurou-se manter um número de sessões (20) compatível com o que já foi relatado na literatura, mantendo-se uma frequência semanal a fim de facilitar a adesão dos pacientes, já que um treino com intensidade maior poderia dificultar a ida dos pacientes aos centros de estudo. A duração das sessões (de 40 a 60 minutos) foi pensada de modo que houvesse tempo suficiente para a adequada conclusão das atividades e de modo que não ocorresse um cansaço grande nos pacientes, tendo sido mantido um período compatível

com o que descreve a literatura. Entretanto, conforme descrito por Bell et al. (2005), se o treino cognitivo pode propiciar mudanças na neuroplasticidade, pode ser que mais tempo seja necessário para reorganizar e consolidar os caminhos neurológicos que levam mudanças em atenção, memória e funções executivas, sendo que as intervenções psicossociais podem levar em média 6 meses ou mais para apresentar resultados em populações com esquizofrenia, podendo ser necessário um período de até dois anos de treino. Além disso, é possível que um período maior de avaliação (seguimento) seja necessário para se possa identificar as mudanças sobre a cognição (Bell et al., 2007; Wykes, Reeder et al., 2007), já que alguns aspectos do funcionamento cognitivo só poderão ser adequadamente avaliados após alguns anos e não apenas alguns meses, sendo que em alguns casos, dependeríamos do sujeito ser submetido a algum stress que afetasse seu sistema de processamento de informação para mensurar como este reagiria (Wykes e Van der Gaag, 2001).

Um outro fator interveniente importante relatado na literatura é a questão da motivação e o quanto esta pode interferir nos ganhos obtidos com o treino cognitivo (Velligan et al., 2006; Barch, 2005). Entretanto, não está claro como os fatores motivacionais atuam sobre a cognição e medidas de avaliação da motivação precisam ainda serem desenvolvidas (Barch, 2005). Entretanto, Velligan et al. (2006) destacam que utilizar atividades que se ajustem ao grau de dificuldades cognitivas do paciente é desejável e aumenta a expectativa de sucesso dos mesmos, facilitando manter a motivação. Neste sentido, ainda que este estudo não tenha incluído um

instrumento para avaliação da motivação, as atividades foram pensadas de maneira a serem prazerosas e com um grau de dificuldade que se adaptasse às dificuldades cognitivas encontradas na esquizofrenia facilitando manter a motivação dos pacientes.

Por fim, apesar do treino placebo ter sido cuidadosamente elaborado de modo a facilitar o cegamento dos pacientes e manter algumas importantes características do treino cognitivo (ser motivador, ser hierarquizado em grau de dificuldade), este parece já ter propiciado algum grau de treino cognitivo, por exigir o recrutamento de diversas funções cognitivas. A leitura de artigos de editoriais de jornais foi utilizada como parte de um treino cognitivo no estudo de Hogarty et al. (2004), que empregou a Terapia para Melhora Cognitiva (CET) para pacientes com esquizofrenia, o que reforça a noção de que esta atividade pode favorecer o desenvolvimento cognitivo nesta população. Neste sentido, seria interessante que este estudo fosse replicado utilizando-se um outro tipo de atividade para o grupo controle, que fizesse menos exigências sobre o desempenho cognitivo.

## **10 CONCLUSÕES**

---

---





A análise dos dados deste estudo apontou efeitos diferenciais entre o grupo de treino cognitivo e o grupo controle quanto ao controle inibitório. Outras melhoras foram encontradas tanto em medidas cognitivas (atenção alternada, atenção seletiva, perseveração, memória visual de longo prazo) como em sintomatologia (sintomas positivos e psicopatologia geral), mas não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nestes resultados. Foram encontrados ainda efeitos diferenciais significativos favorecendo o grupo controle quanto à velocidade de processamento e memória verbal de longo prazo.

Assim, os resultados evidenciados por este estudo foram bastante modestos e respondem parcialmente às hipóteses, indicando que o treino cognitivo proposto pode proporcionar algumas melhoras cognitivas, especialmente sobre o sub-domínio atencional de controle inibitório.

Esses resultados, ainda que pequenos, quando analisados em conjunto com evidências da sólida revisão da literatura apresentada, indicam que o treino cognitivo para pacientes com esquizofrenia se apresenta como uma intervenção útil e válida para o tratamento destes pacientes, devendo ser integrada à gama de estratégias terapêuticas disponíveis para estes pacientes.

Este estudo contribui para a expansão da literatura sobre treinamento cognitivo para esquizofrenia, especialmente por se tratar de ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego, metodologia que tem se mostrado minoria neste campo de estudo. Para nosso conhecimento, esta é a primeira vez que um estudo sobre treino cognitivo é conduzido para pacientes brasileiros com esquizofrenia.

## **11 REFERÊNCIAS**

---

---



Abrisqueta-Gomes J. Reabilitação Neuropsicológica: o caminho das pedras. In: Abrisqueta-Gomes J, Dos Santos FH. *Reabilitação Neuropsicológica: da teoria à prática*. São Paulo: Artes Médicas, 2006.

Adad MA, De Castro, R, Mattos, P. Aspectos Neuropsicológicos da Esquizofrenia. *Rev Bras de Psiquiatr*, 2000; 22 (Supl I): 31-33.

Addington J. Cognitive Functioning and Negative Symptoms in Schizophrenia. In: Sharma T, Harvey P editores. *Cognition in Schizophrenia: impairments, importance and treatment strategies*. New York: Oxford University Press, 2000. p.193-209.

Aleman A, Hijman R, Haan EHF, Kahn RS. Memory Impairment in Schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 1999; 156: 1358-66.

Almeida Filho N, Mari JJ, Coutinho E, França JF, Fernandes JG, Andreoli SB, Busnello ED . Estudo Multicêntrico de Morbidade Psiquiátrica em Áreas Urbanas Brasileiras (Brasília, São Paulo, Porto Alegre). *Rev ABP-APAL*, 1992; 14(3): 93-104.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4. ed. Washington: APA; 1994.

American Psychological Association Committee for the Advancement of Professional Task Force on Serious Mental Illness and Severe Emotional Disturbance (APA/CAPP). Training grid outlining best practices for recovery and improved outcomes for people with severe mental illness. Disponível em: [http://www.apa.org/practice/smi\\_grid2.pdf](http://www.apa.org/practice/smi_grid2.pdf).

Barch DM. The Relationships Among Cognition, Motivation, and Emotion in Schizophrenia: how much and how little we know for People with Serious Mental Illness, 2005. [on line]. Disponível em: [www.apa.org/practice/grid.html](http://www.apa.org/practice/grid.html). *Schizophr Bull*, 2005; 31(4): 875-81.

Bell M, Bryson G, Grieg T, Corcoran C, Wexler BE. Neurocognitive Enhancement Therapy With Work Therapy: Effects on Neuropsychological test performance. *Arch Gen Psychiatry*, 2001; 58: 763-768.

Bell MD, Bryson GJ, Greig TC, Fiszdon JM, Wexler BE. Neurocognitive Enhancement Therapy with Work Therapy: productivity outcomes at 6 and 12 month follow-ups. *J Rehabil Res Dev*, 2005; 42(6): 829-38.

Bell MD, Fiszdon JM, Greig T, Wexler B, Bryson G. Neurocognitive Enhancement Therapy with Work Therapy in Schizophrenia: 6-month follow-up of neuropsychological performance. *J Rehabil Res Dev*, 2007; 44(5): 761-70.

Ben-Yishay Y, Rattok JA, Lakin P, Piasetsky E, Ross B, Silver S, Zide E, Ezrachi O. Neuropsychological rehabilitation: quest for a holistic approach. *Semin Neurol*, 1985; 5:252-259.

Bjorklund DF, Miller PH, Coyle TR, Slawinski JL. Instructing children to use memory strategies: evidence of utilization deficiencies in memory training studies. *Dev Rev*, 1997; 17: 411-41.

Bleuler E. As Esquizofrenias. In: Bleuler E. *Psiquiatria*. 15.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1943/1985. p. 279-321.

Bozikas P, Kosmidis MH, Grigoris K, Karavatos A. Neuropsychological Profile of Cognitively Impaired Patients with Schizophrenia. *Compr Psychiatry*, 2006; 47(2): 136-143.

Braff DL. Information Processing and Attention Dysfunctions in Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1993; 19(2): 233-59.

Brébion G, Smith MJ, Amador X, Malaspina D, Gorman J. Clinical Correlates of Memory in Schizophrenia: differential links between depression, positive and negative symptoms, and two types of memory impairment. *Am J Psychiatry*, 1997; 154(11): 1538-43.

Brewer WJ, Edwards J, Anderson V, Robinson T, Pantelis C. Neuropsychological, Olfactory, and Hygiene Deficits in Men with Negative Symptom Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1996; 40(10): 1021-31.

Bryson G, Bell M, Kaplan E, Greig T. The Functional Consequences of Memory Impairments on Initial Work Performance in People with Schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 1998; 186(10): 610-15.

Cadenhead KS, Braff DL. Information Processing and Attention in Schizophrenia: clinical and functional correlates and treatment of cognitive impairment. In: Sharma, T; Harvey, P editores. *Cognition in Schizophrenia: impairments, importance and treatment strategies*. New York: Oxford University Press, 2000. p.92-106.



Cannon TD, Bearden CE, Hollister M, Rosso IM, Sanchez LE, Hadley T. Childhood Cognitive Functioning in Schizophrenia Patients and Their Unaffected Siblings: a prospective cohort study. *Schizophr Bull*, 2000; 26(2): 379-93.

Chaves AC, Shirakawa I, Escala das Síndromes Negativa e Positiva - e seu uso no Brasil. In: Gorenstein C, Andrade LHSG, Zuardi AW. *Escala de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia*. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.

Chen WJ, Faraone SV. Sustained Attention Deficits as Markers of Genetic Susceptibility to Schizophrenia. *Am J Med Genet*, 2000; 97: 72-57.

Cornblatt BA, Erlenmeyer-Kimling L. Global Attentional Deviance as a Marker of Risk for Schizophrenia: specificity and predictive validity. *J Abnorm Psychol*, 1985; 94(4): 470-86.

Dallal GE. Randomization.com [on-line]. Disponível em <http://www.randomization.com>.

D'Almeida A, Pinna D, Martins F, Siebra G, Moura I. Reabilitação Cognitiva de Pacientes com Lesão Cerebral Adquirida. *CienteFico*, 2004; IV(I).

Delahunty A, Morice R, Frost B. Specific Cognitive Flexibility Rehabilitation in Schizophrenia: preliminary results. *Psychol Med*, 1993; 23: 221-27.

De Vreese LP, Neri M, Fioravanti M, Belloi L, Zanetti O. Memory Rehabilitation in Alzheimer's Disease : a review of progress. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001; 16: 794-809.

Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, Bennet M, Dickinson D, Goldberg RW, Lehman A, Tenhula WN, Calmes C, Pasillas RM, Peer J, Kreyenbuhl J. The 2009 Schizophrenia PORT Psychosocial Treatment Recommendations and Summary Statements. *Schizophr Bull*, 2010; 36(1): 48-70.

Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L . A Meta Analysis of Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia. *Neuropsychol Rev*, 2005; 15(2): 73-95.

Frith CD, Done DJ. Towards a Neuropsychology of Schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 1988; 153: 437-43.

Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". *Rev Saúde Pública*, 2000; 34 (2) p.178-83.

Goldberg TE, Torrey EF, Gold JM, Bigelow LB, Ragland RD, Taylor E, Weinberger DR. Genetic Risk of Neuropsychological Impairment in Schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant and concordant for the disorder. *Schizophr Res*, 1995; 17(1): 77-84.

Green CR. *Memória Turbinada: oito passos para sua memória entrar em boa forma*. Rio de Janeiro: Campus, 2000.

Green MF. What are the Functional Consequences of Neurocognitive Deficits in Schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 1996; 153: 321-30.

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

Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal Studies of Cognition and Functional Outcome in Schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res*, 2004; 72: 41-51.

Greig TC, Zito W, Wexler BE, Fiszdon J, Bell MD. Improved Cognitive Function in Schizophrenia After One Year of Cognitive Training and Vocational Services. *Schizophr Res*, 2007; 96(1-3): 156-61.

Gur RC, Moelter ST, Ragland DJ. Learning and Memory in Schizophrenia. In: Sharma T, Harvey P. editores. *Cognition in Schizophrenia: impairments, importance and treatment strategies*. New York: Oxford University Press, 2000. p.73-91.

Harvey PD, Keefe RSE. Studies of Cognitive Change in Patients With Schizophrenia Following Novel Antipsychotic Treatment. *Am J Psychiatry*, 2001; 158: 176-84.

Harvey PD, Sharma T. *Understanding and Treatirng Cognition in Schizophrenia: a clinician's handbook*. London: Martin Dunitz, 2002.

Handford M. *Onde está Wally?*. São Paulo: Martins Fontes, 1987.

Handford M. *Onde Está Wally 2: um passeio na história*. São Paulo, Martins Fontes, 1991.

Heaton RK. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources, 1981.

Heydebrand, G. Issues in Rehabilitation of Cognitive Deficits in Schizophrenia: a critical review. *Curr Psychiatry Rev*, 2007; 3(3): 186-95.

Hodel B, Brenner HD. Cognitive Therapy with Schizophrenic Patients: conceptual basis, present state, future directions. *Acta Psychiatr Scand*, 1994; 90(suppl 384): 108-115.

Hodge MAR, Siciliano D, Withey P, Moss B, Moore G, Judd G, Shores EA, Harris A. A Randomized Controlled Trial of Cognitive Remediation in Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2010; 36(2): 419-27.

Hogarty GE, Flescher S, Ulrich R, Carter M, Greenwald D, Pogue-Geile M, Kechavan M, Cooley S, DiBarry AL, Garret A, Parepally H, Zoretich R. Cognitive Enhancement Therapy for Schizophrenia: effects of a 2-year randomized trial on cognition and behavior. *Arch Gen Psychiatry*, 2004; 61: 866-76.

Hogarty GE, Greenwald DP, Eack SM. Durability and Mechanism of Effects of Cognitive Enhancement Therapy. *Psychiatr Serv*, 2006; 57: 1751-57.

Hope ACA. A Simplified Monte Carlo Significance Test Procedure. *J R Stat Soc Ser B*, 1968; 30(3): 582-98.

Instrumento de Avaliação de Qualidade de Vida Abreviado da Organização Mundial de Saúde (WHOQOL-bref, 1998) [on line]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/psiq/whoqol84.html> e <http://www.ufrgs.br/psiq/whoqol-100.html>.

Jones P, Murray R, Jones P, Rodgers B, Marmot M. Child Developmental Risk Factors for Adult Schizophrenia in the British 1946 Birth Cohort. *Lancet*, 1994; 344(8934): 1398-1402.

Joyce EM, Roiser JP. Cognitive Heterogeneity in Schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 2007; 20(3): 268-72.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1987; 13(2): 261-76.

Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The Effects of Atypical Antipsychotic Drugs on Neurocognitive Impairment in Schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, 1999; 25(2): 201-22.

Kern RS, Green MF, Mintz J, Liberman RP. Does "Errorless Learning" Compensate for Neurocognitive Impairments in the Work Rehabilitation of Persons with Schizophrenia? *Psychol Med*, 2003; 33: 433-42.

Kern RS, Green MF, Mitchell S, Kopelowicz A, Mintz J, Liberman RP. Extensions of Errorless Learning for Social Problem-Solving Deficits in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2005; 162: 513-19.

Kern RS, Liberman RP, Kopelowicz A, Mintz J, Green MF. Applications of Errorless Learning for Improving Work Performance in Persons with Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2002; 159: 1921-26.

Kraepelin E. Dementia Praecox. In: Kraepelin E. *Clinical Psychiatry*. New York: Scholar's Facsimiles & Reprints, 1907/1981. p.219-75.

Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Toomey RE, Tsuang MT. The Paradox of Normal Neuropsychological Function in Schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 2000; 109(4): 743-52.

Kurtz MM, Moberg PJ, Mozley LH, Swanson CL, Gur RC, Gur RE. Effectiveness of an Attention and Memory Training Program in Neuropsychological Deficits in Schizophrenia. *Neurorehabil Neural Repair*, 2001; 15: 75-80.

Leitão RJ, Ferraz MB, Chaves AC, Mari JJ. Custos da esquizofrenia: custos diretos e utilização de recursos no Estado de São Paulo. *Rev Saúde Pública*, 2006; 40(2): 304-9.

Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr Res*, 2005; 79: 231-38.

Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. 3.ed. New York: Oxford University Press, 1995.

Liddle PF, Morris DL. Schizophrenic Syndromes and Frontal Lobe Performance. *Brit J Psychiatry*, 1991; 158: 340-45.

Lishman WA. Symptoms and Syndromes with Regional Affiliations. In: Lishman WA. *Organic Psychiatry: the psychological consequences of cerebral disorder*. 3ed. Oxford: Blackwell Science, 1997.

Liu SK, Chen WJ, Chang CJ, Lin HN. Effects of Atypical Neuroleptics on Sustained Attention Deficits in Schizophrenia: a trial of risperidone versus haloperidol. *Neuropsychopharmacology*, 2000; 22(3): 311-19.

López-Luengo B, Vásquez C. Effects of Attention Process Training on Cognitive Functioning of Schizophrenic Patients. *Psychiatry Res*, 2003; 119: 41-53.

López-Luengo B, Vásquez C. Effects of a Neuropsychological Rehabilitation Programme on Schizophrenic Patient's Subjective Perception of Improvement. *Neuropsychological Rehabilitation*, 2005; 15(5): 605-18.

Loring DW. ed. *INS Dictionary of Neuropsychology*. New York: Oxford University Press, 1999.

Louzã Neto MR, Elkis H. Esquizofrenia. In: Louzã Neto MR, Elkis H. e cols. *Psiquiatria Básica*. 2 ed. São Paulo: Artmed, 2007.

Lovell MR, Starratt, C. Reabilitação Cognitiva e Terapia Comportamental dos Transtornos Neuropsiquiátricos. In: Yudofsky SC, Hales RE e cols. *Compêndio de Neuropsiquiatria*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996.

Luck SJ, Gold JM. The Construct of Attention in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2008; 64(1): 34-39.

McKenna PJ. *Schizophrenia and Related Syndromes*. 2ed. Hove: Routledge, 2007.

Medalia A, Aluma M, Tryon W, Merriam, AE. Effectiveness of Attention Training in Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1998; 24(1): 147-152.

Medalia A, Revheim N, Casey M. The Remediation of Problem-Solving Skills in Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2001; 27(2): 259-67.

Medalia A, Revheim N, Casey M. Remediation of Problem-Solving in Schizophrenia: evidence of a persistent effect. *Schizophr Res*, 2002; 57: 165-71.

Medalia A, Richardson R. What Predicts a Good Response to Cognitive Remediation Interventions? *Schizophr Bull*, 2005; 31(4): 942-53.

Meltzer HY, McGurk, SR. The Effects of Clozapine, Risperidone, and Olanzapine on Cognitive Function in Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1999; 25(2): 233-255.

Meltzer HY, Thompson PA, Lee MA, Ranjan R. Neuropsychologic Deficits in Schizophrenia: relation to social function and effect of antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology*, 1996; 14 (3S): 27S-33S.

Menditto AA, Baldwin LJ, O'Neal LG, Beck NC. Social Learning Procedures for Increasing Attention and Improving Basic Skills in Severely Regressed Institutionalized Patients. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 1991; 22(4): 265-69.

Mishara AL, Goldberg TE. A Meta-Analysis and Critical Review of the Effects of Conventional Neuroleptic Treatment on Cognition in Schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry*, 2004; 55(10): 1013-22.

Monteiro LC, Louzã MR. Alterações Cognitivas na Esquizofrenia: consequências funcionais e abordagens terapêuticas. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 2007; 34 (Supl 2): 179-183.

Nasrallah HA. Neuropsiquiatria da Esquizofrenia. In: Yudofsky SC, Hales RE e cols. *Compêndio de Neuropsiquiatria*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996.

Nelson HA. Modified Card Sorting Test sensitive to frontal-Lobe defects. *Cortex*, 1976; 12: 313-24.

Nomura S, Garcia JL, Fabrício AM, Bolognani SAP, Camargo CHP. Reabilitação Neuropsicológica. In: Forlenza OV, Caramelli, P. *Neuropsiquiatria Geriátrica*. São Paulo: Atheneu, 2000, p. 539-47.

O'Carroll RE, Russell HH, Lawrie SM, Johnstone EC. Errorless Learning and the Cognitive Rehabilitation of Memory-Impaired Schizophrenic Patients. *Psychol Med*, 1999; 29: 105-12.



O'Leary DS, Flaum M, Kesler ML, Flashman LA, Arndt S, Andreasen NC. Cognitive Correlates of the Negative, Disorganized, and Psychotic Symptom Dimensions of Schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2000; 12: 4-15.

Organização Mundial da Saúde. *Classificação Internacional de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas*. Trad. Dorgival Caetano. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.

Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS, Kuck J, Braff D, Harros MJ, Zosook S, Jeste DV. Is it Possible to be Schizophrenic Yet Neuropsychologically Normal?. *Neuropsychology*, 1997; 11(3): 437-46.

Pantelis C, Maruff P. The Cognitive Neuropsychiatric Approach to Investigating the Neurobiology of Schizophrenia and Other Disorders. *J Psychosom Res*, 2002; 53: 655-64.

Patel A, Everitt B, Knapp M, Reeder C, Grant D, Ecker C, Wykes T. Schizophrenia Patients with Cognitive Deficits: factors associated with costs. *Schizophr Bull*, 2006; 32(4): 776-85.

Penn DL, Mueser KT. Research Update on the Psychosocial Treatment of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1996; 153: 607-17.

Pereira FS, Oliveira AM, Diniz BS, Forlenza OV, Yassuda MS. Cross cultural adaptation, reliability and validity of the DAFS-R in a sample of Brazilian older adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2010; 25(4): 335-43.

Perlick DA, Rosenheck RA, Kaczynski R, Bingham S, Collins J. Association of Symptomatology and Cognitive Deficits to Functional Capacity in Schizophrenia. *Schizophr Res*, 2008; 99: 192-99.

Phillips ML, David AS. Cognitive Impairments as Causes of Positive Symptoms in Schizophrenia. In: Sharma T, Harvey P editores. *Cognition in Schizophrenia: impairments, importance and treatment strategies*. New York: Oxford University Press, 2000. p.210-28.

Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Martindale B, Orbach G, Morgan C. Psychological treatments in schizophrenia II: meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med*, 2002; 32: 783-91.

Prigatano GP. *Principles of Neuropsychological Rehabilitation*. New York: Oxford University Press, 1999.

Ranganath C, Minzenberg M, Ragland JD. The Cognitive Neuroscience of Memory Function and Dysfunction in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2008; 64(1): 18-25.

Reber AS, Reber ES. *Dictionary of Psychology*. New York: Penguin Reference, 2001.

Reeder C, Smedley N, Butt K, Bogner D, Wykes T. Cognitive Predictors of Social Functioning Improvements Following Cognitive Remediation for Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2006; 32 (S1): S123-31.

Roder V, Mueller DR, Mueser T, Brenner HD. Integrated Psychological Therapy (IPT) for Schizophrenia: is it effective? *Schizophr Bull*, 2006; 32 (S1): S81-S93.

Seltzer J, Cassens G, Ciocca C, O'Sullivan, L. Neuropsychological rehabilitation in the treatment of schizophrenia, *Connecticut Medicine*, 1997; 61: 597-608.

Silverstein SM, Hatashita-Wong M, Solak BA, Uhlhaas P, Landa Y, Wilkniss SM, Goicochea C, Carpiniello K, Schenkel LS, Savitz A, Smith TE. Effectiveness of a Two-Phase Cognitive Rehabilitation Intervention for Severely Impaired Schizophrenia Patients. *Psychol Med*, 2005; 35: 829-37.

Silverstein SM, Menditto AA, Stuve P. Shaping Attention Span: an operant conditioning procedure to improve neurocognition and functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2001; 27(2): 247-57.

Silverstein SM, Pierce DL, Saytes M, Hems L, Schenkel L, Streaker N. Behavioral Treatment of Attentional Dysfunction in Chronic, Treatment-Refractory Schizophrenia. *Psychiatr Q*, 1998; 69(2): 95-105.

Silverstein SM, Sapulding WD, Menditto AA, Savitz A, Liberman RP, Berten S, Starobin H. Attention Shaping: a reward-based learning method to enhance skills training outcomes in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2009; 35(1): 222-32.

Silverstein SM, Valone C, Jewell TC, Corry R, NghiêM K, Saytes M, Potrude S. Integrating Shaping and Skills Training Techniques in the Treatment of Chronic Treatment Refractory Individuals with Schizophrenia. *Psychiatr Rehab Skills*, 1999; 3(1): 41-58.

Soares CR, Menezes PR. Avaliação do Impacto Econômico em Famílias de Pacientes com Transtornos Mentais Graves. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 2001; 28 (4): 183-190.

Sohlberg MKM, Mateer CA. Effectiveness of an Attention-Training Program. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1987; 9(2): 117-30.

Spaulding WD, Reed D, Sullivan M, Richardson C, Weiler M. Effects of Cognitive Treatment in Psychiatric Rehabilitation. *Schizophr Bull*, 1999; 25(4): 657-76.

Spreen O, Strauss E. *A Compendium of Neuropsychological Tests: administration, norms and commentary*. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 1998.

Strauss ME. Relations of Symptoms to Cognitive deficits in Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1993; 19(2): 215-31.

Stroop JR. Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *J Exp Psychol*, 1935; 18:643-62.

Sunderland A, Harris JE, Baddeley AD. Do Laboratory Tests Predict Everyday Memory? A Neuropsychological Study. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 1983; 22: 341-57.

Suslow T, Schonauer K, Arolt V. Attention Training in the Cognitive Rehabilitation of Schizophrenic Patients: a review of efficacy studies. *Acta Psychiatri Scand*, 2001; 103(1).

Trivedi JK. Cognitive Deficits in Psychiatric Disorders: current status. *Indian J Psychiatry*, 2006; 48: 10-20.

Twamley EW, Jeste DV, Bellack AS. A Review of Cognitive Training in Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2003; 29(2): 359-82.

Velligan DI, Bow-Thomas CC, Huntzinger BA, Ritch J, Ledbetter N, Prihoda TJ, Miller AL. A Randomized Controlled Trial of the Use of Compensatory Strategies to Enhance Adaptive Functioning in Outpatients with Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 1317-23.

Velligan DI, Diamond PM, Maples NJ, Mintz J, Li X, Glahn DC, Miller AL. Comparing the Efficacy of Interventions the Use Environmental Supports to Improve Outcomes in Patients with Schizophrenia. *Schizophr Res*, 2008; 102(1-3): 312-19.

Velligan DI, Diamond PM, Mintz J, Maples N, Li X, Zeber J, Ereshefsky L, Lam YF, Castillo D, Miller AL. The Use of Individually Tailored Environmental Supports to Improve Medication Adherence and Outcomes in Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2008. 34(3): 483-93.

Velligan DI, Kern RS, Gold JM. Cognitive Rehabilitation for Schizophrenia and Putative Role of Motivation and Expectancies. *Schizophr Bull*, 2006; 32(3): 474-485.

Velligan, DI, Mueller J, Wang M, Dicocco M, Diamond PM, Maples NJ, Davis B. Use of Environmental Supports Among Patients with Schizophrenia. *Psychiatr Serv*, 2006. 57(2): 219-24.

Velligan DI, Prihoda TJ, Ritch JL, Maples N, Bow-Thomas C, Dassari A. A Randomized Single-Blind Pilot Study of Compensatory Strategies in Schizophrenia Outpatients. *Schizophr Bull*, 2002; 28(2): 283-92.

Waters HS. Memory strategy development: do we need yet another deficiency? *Child Dev*, 2000; 71(4): 1004-12.

Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised*. San Antonio: The Psychological Corporation, 1981.

Wechsler D. *Wechsler Memory Scale – Third Edition: administration and scoring manual*. 3ed. San Antonio: The Psychological Corporation, 1997.

Weickert TW, Goldberg TE. The Course of Cognitive Impairment in Patients with Schizophrenia. In: Sharma T, Harvey P. *Cognition in Schizophrenia: impairments, importance and treatment strategies*. New York: Oxford University Press, 2000.

Wexler B, Bell MD. Cognitive Remediation and Vocational Rehabilitation of Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2005; 31(4): 931-41.

Wilson BA, Cockburn J, Baddeley A. *Manual do Teste Comportamental de Memória de Rivermead*. Tradução de Rosinda Oliveira e Sérgio Schmidt. Rio de Janeiro: Cognição, 1999.

Wilson BA. *Case Studies in Neuropsychological Rehabilitation*. Oxford: Oxford University Press, 1999.

Wilson BA, Herbert CM, Shiel A. *Behavioural Approaches in Neuropsychological Rehabilitation: optimizing rehabilitation procedures*. New York: Psychology Press, 2003.

Wittorf A, Sickinger S, Wiedemann G, Klingberg S. Neurocognitive Effects of Atypical and Conventional Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: a naturalistic 6-month follow-up study. *Arch Clin Neuropsychol*, 2008; 23(3): 271-82.

Wykes T. Cognitive Rehabilitation and Remediation in Schizophrenia. In: Sharma T, Harvey P editores. *Cognition in Schizophrenia: impairments, importance and treatment strategies*. New York: Oxford University Press, 2000. p.92-106.

Wykes T, Newton E, Landau S, Rice C, Thompson N, Frangou S. Cognitive Remediation Therapy (CRT) for Young Early Onset Patients with Schizophrenia: an exploratory randomized controlled trial. *Schizophr Res*, 2007; (94): 221-30.

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. *Schizophr Res*, 2003; 61: 163-74.

Wykes T, Reeder C, Corner J, Williams C, Everitt B. The Effects of Neurocognitive Remediation on Executive Processing in Patients with Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1999; 25(2): 291-307.

Wykes T, Reeder C, Landau S, Everitt B, Knapp M, Patel A, Romeo R. Cognitive Remediation Therapy in Schizophrenia: randomized controlled trial. *Brit J Psychiatry*, 2007; 190: 421-27.

Wykes T, Van der Gaag M. Is it Time to Develop a New Cognitive Therapy for Psychosis – Cognitive Remediation Therapy (CRT)? *Clin Psychol Rev*, 2001; 21(8): 1227-1256.

Yassuda MS, Lasca VB, Néri AL. Meta-Memória e Auto-Eficácia: um estudo de validação de instrumentos de pesquisa sobre memória e envelhecimento. *Psicologia: reflexão e crítica*, 2005, 18(1): 78-90.

Zubicaray GI, Smith GA, Chalk JB, Semple J. The Modified Card Sorting test: test-retest stability and relationships with demographic variables in a healthy older adult sample. *Br J Clin Psychol*, 1998; 37: 457-466.