



CATÓLICA PORTO
EDUCAÇÃO E PSICOLOGIA

*Velocidade de Processamento na Esquizofrenia:
Avaliação comparativa entre um grupo clínico e de
controlo saudável*

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para obtenção do
grau de mestre em Psicologia

- Especialização em Psicologia Clínica e da Saúde -

Andreia Daniela Cardante de Sá

Porto, julho de 2015



CATÓLICA PORTO
EDUCAÇÃO E PSICOLOGIA

*Velocidade de Processamento na Esquizofrenia:
Avaliação comparativa entre um grupo clínico e de
controlo saudável*

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para obtenção do
grau de mestre em Psicologia

- Especialização em Psicologia Clínica e da Saúde -

Andreia Daniela Cardante de Sá

Trabalho efetuado sob a orientação de

Prof.^a Doutora Filipa Palha

Porto, julho de 2015

Agradecimentos

O presente trabalho representa o final de uma longa jornada, à qual me propus há cinco anos atrás. Nesta longa caminhada, muitos foram aqueles que fizeram parte dela e contribuíram para que, de certa forma, este objetivo fosse mais fácil de alcançar. Com eles tive oportunidade de partilhar aventuras, desventuras e aprendizagens. Posto isto, é com grande satisfação que agradeço de forma particular:

À Professora *Filipa Palha*, orientadora desta tese, pelo incentivo e disponibilidade em todas as etapas para a execução do presente trabalho.

À *Carmina Rei*, que me orientou em muitas das fases deste trabalho; pelos momentos de transmissão de conhecimentos e de aquisição de competências proporcionados.

À *Viseu*, a minha grande parceira desta jornada académica, por todos os momentos de grande alegria e, às vezes, de desespero pelo qual passamos. Sem dúvida que muitos destes momentos continuarão a existir, embora agora numa nova fase em que se avizinha.

À *Rosarinho*, por seres uma pessoa à qual desconheço a palavra “*não*”. Por toda a amizade, apoio e incentivo incondicional ao longo destes anos.

À *Pimentel*, por me acompanhares nesta longa caminhada. Por aos poucos te tornares uma amiga especial...

À *Eva, Teresinha, Francisca* e ao *André* por todos os momentos partilhados...

Ao *Vasco*, à *Leticia* e à *Celina*, por todos estes anos já difíceis de contabilizar. Por estarem sempre presentes, apesar da distância; pela força nos momentos mais difíceis e por estarem presentes em mais uma etapa tão importante.

Ao *João* por seres o meu pilar. Pela paciência, compreensão, amor, carinho e cumplicidade...

À minha *mãe* e ao meu *irmão*, especialmente por me apoiarem, pelo amor incondicional, pelas palavras de incentivo e por acreditarem em mim e nas minhas capacidades. Sem vocês isto seria impossível!

Ao meu *pai*, que apesar de já não estar entre nós, acredito estar sempre presente. Por ainda hoje, seres um exemplo a seguir...

Aos meus...!

RESUMO

É hoje um dado consensual que as pessoas com diagnóstico de esquizofrenia apresentam défices no desempenho cognitivo, com repercussões para o processo de recuperação e funcionamento psicossocial (Becker et al., 2010; Nielson, 2001; Pratt, Gill, Barret, & Roberts, 2007). Para avaliar o funcionamento cognitivo destes doentes e permitir estudar a eficácia de intervenções farmacológicas e psicológicas na melhoria do funcionamento a este nível, foi desenvolvida uma bateria consensual para avaliação neuropsicológica em pessoas com esquizofrenia - *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (MCCB) (Green et al., 2004) -, já traduzida para cerca de 20 países. O presente estudo insere-se num projeto de adaptação e validação da MCCB para Portugal, e tem como objetivo descrever e compreender as diferenças no desempenho em pessoas com diagnóstico de esquizofrenia e em controlos saudáveis, ao nível de um dos domínios cognitivos avaliados - velocidade de processamento. A amostra é constituída por um grupo clínico (N=20) e um grupo de controlo (N=20), e a velocidade de processamento foi avaliada através das três provas que integram a MCCB. Os resultados demonstraram existir diferenças significativas entre os grupos no desempenho de todas as provas, sugerindo a presença de défices nos doentes com esquizofrenia participantes neste estudo.

Palavras-Chave: MCCB; Cognição; Esquizofrenia; Velocidade de processamento.

ABSTRACT

Nowadays, it has become consensual that those who are diagnosed with schizophrenia, demonstrate cognitive performance deficit, with repercussions in the psychosocial functioning recovery process (Becker et al., 2010; Nielson, 2001; Pratt, Gill, Barret, & Roberts, 2007).. In order to evaluate these patients' cognitive performance, and allow us to study the pharmaceutical and psychologic interventions' efficiency regarding the performance improvement at this level, a consensual battery was developed for a neuropsychological assessment for schizophrenia patients - *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (MCCB) (Green et al., 2004) - which has already been adapted for 20 countries. The present study rises from an adaptation and validation project for MCCB in Portugal, and aims to describe and understand performance differences between those who have schizophrenia and in healthy controls, regarding one of the levels of the cognitive domains that were evaluated - processing speed. Our sample consists in one clinical group (N=20) and one control group (N=20), on which the processing speed was evaluated through three of the many trials that incorporate MCCB. The results show significant differences between both groups, regarding the overall performance in every trial, suggesting the presence of some levels of deficit in the schizophrenia patients who took part of this study.

Keywords: MCCB; Cognition; Schizophrenia; Processing Speed.

Índice

RESUMO	ii
ABSTRACT	iii
Lista de Abreviaturas.....	v
Lista de Figuras	vi
Lista de Tabelas	vii
I. INTRODUÇÃO	1
II. MÉTODO	8
2.1. Amostra	8
2.2. Instrumentos	8
2.3. Procedimentos de Recolha de Dados	10
2.4. Procedimento de Análise de Dados.....	11
III. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS.....	12
IV. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	14
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

Lista de Abreviaturas

BACS – *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*

DP – Desvio-padrão

MATRICES - *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*

MCCB - *MATRICES Consensus Cognitive Battery*

TMT-A – *Trail Making Test – Parte A*

Lista de Figuras

Figura 1. Etapas para o desenvolvimento *MATRICS Consensus Cognitive Battery*

Lista de Tabelas

Tabela 1. Provas que constituem a *MATRICES Consensus Battery*

Tabela 2. Caracterização da Amostra

Tabela 3. Diferenças entre grupo de clínico e grupo de controlo quanto ao desempenho do *TMT-A*

Tabela 4. Diferenças entre grupo de clínico e grupo de controlo quanto ao desempenho do *BACS: Symbol Coding*

Tabela 5. Diferenças entre grupo de clínico e grupo de controlo quanto ao desempenho do *Category Fluency: Animal Naming*

Tabela 6. Diferenças de pontuações T ao nível da velocidade de processamento entre grupo clínico e grupo de controlo

I. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença mental grave conceptualizada inicialmente por Kraepelin (1919), como sendo uma *dementia praecox* (demência precoce).

Segundo a *World Health Organization* (WHO, 2014) esta perturbação desenvolve-se no final da adolescência, início da idade adulta e afeta mais de 21 milhões de pessoas em todo o mundo. Em Portugal, a esquizofrenia é uma das principais causas de internamento (Direção-Geral da Saúde, 2013), estimando-se que seja uma doença que afeta 40 a 60 mil portugueses (Silva, Negreiro, Silva, & Vicente, 2013).

Sendo considerada como uma das perturbações psiquiátricas mais incapacitantes (Mueser & McGurk, 2004), a esquizofrenia envolve uma série de défices a nível cognitivo, comportamental e emocional, sendo que estes têm um grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos em variadas áreas do funcionamento do indivíduo, mais concretamente, ao nível do funcionamento ocupacional (e.g. trabalho e desempenho académico), social e relacional (e.g. interação com os outros) e ainda, ao nível do autocuidado (e.g. higiene) (APA, 2013; Schizophrenia Society of Canada [SSC], 2012).

Para efeitos do presente trabalho, a definição de esquizofrenia basear-se-á nos critérios de diagnóstico propostos na classificação da Associação Americana de Psiquiatria, 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais APA (2013), segunda a qual a esquizofrenia é caracterizada essencialmente por 5 domínios de sintomas: **(1)** delírios; **(2)** alucinações; **(3)** discurso desorganizado; **(4)** comportamento desorganizado ou catatónico – que eram anteriormente designados de sintomas positivos; e, **(5)** sintomas negativos (diminuição da expressão emocional e volição, alergia, anedonia e a falta de interesse por atividades sociais).

No entanto, nem todos os indivíduos experienciam os mesmos sintomas da doença, devido ao carácter sintomatológico heterogéneo da doença, cuja expressão clínica pode variar de pessoa para pessoa e entre culturas (APA, 2013; British Columbia Schizophrenia Society [BCSS], 2008).

Neste sentido, a esquizofrenia é caracterizada por três fases: **(1)** a fase prodrómica, que é fase anterior ao início da perturbação propriamente dita, caracterizada por um período de deterioração no funcionamento e no aumento dos sintomas positivos e negativos; **(2)** a fase aguda ou ativa, caracterizada pela presença de sintomas mais severos e extremos, onde a presença dos sintomas positivos é mais proeminente; e, por último, **(3)** a fase residual, onde os sintomas se tornam menos severos, uma vez que existe uma diminuição dos sintomas

positivos e negativos, ainda que estes últimos persistam por um maior período de tempo. Estas fases são experienciadas sequencialmente e repetidamente, levando a que a vida das pessoas seja marcada por variadas disrupções imprevisíveis nas suas vidas (Pratt, Gill, Barret, & Roberts, 2007).

Apesar desta definição não incluir como critério a presença do défice cognitivo que tem vindo a ser considerado como uma característica fundamental da esquizofrenia, este é considerado uma característica central à perturbação – muitas vezes presente antes do início da perturbação – (Becker et al., 2010; Nielson, 2001) que tem um impacto no funcionamento, interferindo desta forma, no comportamento e no estilo de vida (Pratt et al., 2007), havendo a necessidade de uma intervenção e reabilitação adequada.

Com base na investigação realizada nas últimas décadas, foi possível identificar quais os domínios cognitivos que se encontram mais deficitários em pessoas com diagnóstico de esquizofrenia, nomeadamente: processamento de informação visual, atenção/vigilância, memória de trabalho, memória a curto prazo e aprendizagem, funcionamento executivo, velocidade de processamento, percepção e cognição social (Golberg & Green, 2002; Kuperberg & Heckers, 2000; Mohamed et al., 1999; Nuechterlein et al., 2004).

A maior parte das pessoas com esquizofrenia apresenta declínio no funcionamento em pelo menos alguns destes domínios (Savla et al., 2008), sendo que o défice do desempenho global em provas de avaliação rondam os 1,5 e 2 desvios-padrão (DP) abaixo dos resultados esperados para a população normativa (Bilder et al., 1995) podendo existir uma diferenciação, com resultados até 3 desvios-padrão abaixo do esperado, relativamente à aprendizagem verbal e memória (Saykin et al., 1991; Saykin et al., 1994). O estudo de Bozikas, Kosmidis, Kiosseoglou, e Karavatos (2006) que procurou perceber a existência de défices nas diversas áreas cognitivas, demonstrou que pessoas com esquizofrenia (N=70) – em comparação com o grupo de controlo saudável (N=42) –, apresentam défices 1 DP abaixo nos domínios da atenção, memória de trabalho, fluência e velocidade psicomotora; 2,5 DP abaixo ao nível da memória não-verbal; e, mais de 3 DP ao nível das funções executivas, memória verbal e capacidade visuoespacial.

No entanto, à semelhança do que acontece na expressão clínica desta doença, também se encontra uma enorme heterogeneidade no “perfil” de disfunção cognitiva, como também no que respeita à severidade que varia entre défices ligeiros e défices do tipo demenciais (Heaton et al., 2001; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Wykes & Reeder, 2005)

Segundo Green (1996), o nível do declínio cognitivo presente no indivíduo é um forte preditor para o nível de independência ou incapacidade funcional, comparativamente com a

gravidade da perturbação em si, uma vez que, competências verbais, concentração e funcionamento executivo são consistentemente relacionadas com atividades de vida diária e com competências sociais. Mais concretamente, as pessoas com défices cognitivos apresentam frequentemente dificuldades em memorizar informação, concentrarem-se, prestar atenção e resolver problemas, tendo um grande impacto na vida independente e na qualidade de vida das pessoas, uma vez que estas são competências fundamentais para que no dia-a-dia consigamos realizar, por exemplo, tarefas domésticas, trabalhar, estudar e, ainda nos relacionarmos com os outros (Medalia & Revheim, 2002).

Além disto, diversos estudos têm demonstrado a existência de associações entre o nível de comprometimento cognitivo com fatores como idade de início da perturbação, a severidade dos sintomas e género (Krysta et al., 2013; Nieuwenstein, Aleman, & Haan, 2001; Rajji & Mulsant, 2009).

Assim, no que concerne à idade de início da perturbação, esta é vista como um factor de pior prognóstico (APA, 2013), sendo que vários estudos têm revelado existir uma relação entre a idade de início da perturbação e a função cognitiva. Ou seja, indivíduos com uma idade de início de perturbação precoce aparecem com maiores níveis de comprometimento cognitivo do que aqueles que têm um início da perturbação mais tardia (Rajji & Mulsant, 2009; Kao & Liu, 2010; Tuulio-Henriksson, Partonen, Suvisaari, Haukka, & Lonnqvist, 2004; van der Werf, Kohler, Verkaaik, Verhey, & Van Os, 2012).

Além disto, a idade de início da perturbação aparece também relacionada com o género, sendo que os homens tendem a ter um início mais precoce, um pior ajustamento pré mórbido, mais sintomatologia negativa, baixo desempenho escolar e défices cognitivos proeminentes (APA, 2013; Castle, Abel, Takei, & Murray, 1995; Han et al., 2012;). Posto isto, os homens têm demonstrado piores desempenhos nas provas neuropsicológicas, comparativamente às mulheres, demonstrando assim maiores prejuízos ao nível da cognição global (Goldstein et al., 1998; Han et al., 2012; Leung & Chue, 2000; Schaefer, Giagrande, Weinberg, & Dickinson, 2013; Talreja, Shah, & Kataria, 2013; Zhang et al. 2014).

Por fim, é consensual a existência de uma associação entre a severidade das duas grandes categorias de sintomas (positivos e negativos) e o grau de prejuízo cognitivo (Basso, Nasrallah, Olson, & Bornstein, 1998; Berman et al., 1997; Bozikas, Kosmidis, Kioperlidou, & Karavatos, 2004; Brébion et al., 2013; Rodríguez-Sánchez et al., 2008; Santosh, Roy, & Kundu, 2013). Segundo estes estudos os sintomas negativos estão relacionados com as funções executivas, como também com a memória, atenção (Bozikas et al., 2004; Santosh et al., 2013) e fluência verbal (Berman et al., 1997; Santosh et al., 2013). Já no que respeita aos

sintomas positivos, estes aparecem associados com a atenção (Berman et al., 1997), velocidade de processamento, memória semântica (Bozikas et al. 2004), velocidade psicomotora e fluência verbal (Santosh et al., 2013).

Mais concretamente, no que diz respeito à velocidade de processamento, esta refere-se a um processo cognitivo básico que permite o processamento da informação e desempenhar tarefas cognitivas simples e fluentemente, como a identificação de um item ou uma simples discriminação (Fry & Hale, 2000; Torio, 2014). Para avaliar a capacidade de velocidade de processamento recorre-se, geralmente, a tarefas de codificação de símbolos e dígitos, sendo que em alguns casos também se recorre a tarefas de fluência verbal cronometradas (Nuechterlein et al., 2004). Ao longo dos anos, alguns estudos têm estudado com maior pormenor o impacto que a velocidade de processamento tem ao nível dos restantes domínios cognitivos, bem como ao nível do funcionamento diário dos indivíduos. Assim sendo, estes têm demonstrado que a velocidade é uma domínio cognitivo que assume um papel central, uma vez que tem influencia ao nível da memória, como também na capacidade funcional das pessoas (Bowie et al., 2008; Dickinson, Ramsey, & Gold, 2007; Ojeda, Peña, Sánchez, Elizagárate, & Ezcurra, 2008; Rodríguez-Sánchez, Crespo-Favorro, González-Blanch, Pérez-Iglesias, & Vázquez-Barquero, 2007).

Posto isto, uma vez que os défices no funcionamento cognitivo são dimensão importante da esquizofrenia e considerando a forte relação que têm com o funcionamento diário, é importante que estes sejam considerados no âmbito da avaliação, uma vez que esta se constitui como base para o planeamento da intervenção junto destes doentes (Savla et al., 2008).

Do mesmo modo, tornou-se necessário desenvolver propostas de intervenção farmacológica e psicológica para reabilitar os défices existentes no funcionamento cognitivo destes doentes (Marder & Fenton, 2004). No entanto, para que fosse possível perceber o perfil cognitivo de cada pessoa, assim como avaliar a eficácia das propostas que foram sendo desenvolvidas, tornou-se necessário desenvolver uma bateria que permitisse uma avaliação padronizada para utilização no estudo do impacto dos novos tratamentos que tinham como objetivo reduzir os défices cognitivos (Nuechterlein et al., 2004; Savla et al., 2008; Vakil, 2012).

O projeto *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS), promovido pela *Food and Drug Administration* e o *Institute of Mental Health* dos EUA, teve como objetivo desenvolver uma bateria consensual para avaliação neuropsicológica em pessoas com esquizofrenia, com vista a avaliar a eficácia de

intervenções farmacológicas e psicológicas na melhoria do funcionamento cognitivo. A *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (MCCB) que daí resultou avalia sete domínios cognitivos, sendo eles: (1) velocidade de processamento, (2) atenção/vigilância, (3) memória de trabalho, (4) memória e aprendizagem verbal, (5) memória e aprendizagem visual, (6) funcionamento executivo (raciocínio e resolução de problemas), e (7) a cognição social (Green et al., 2004).

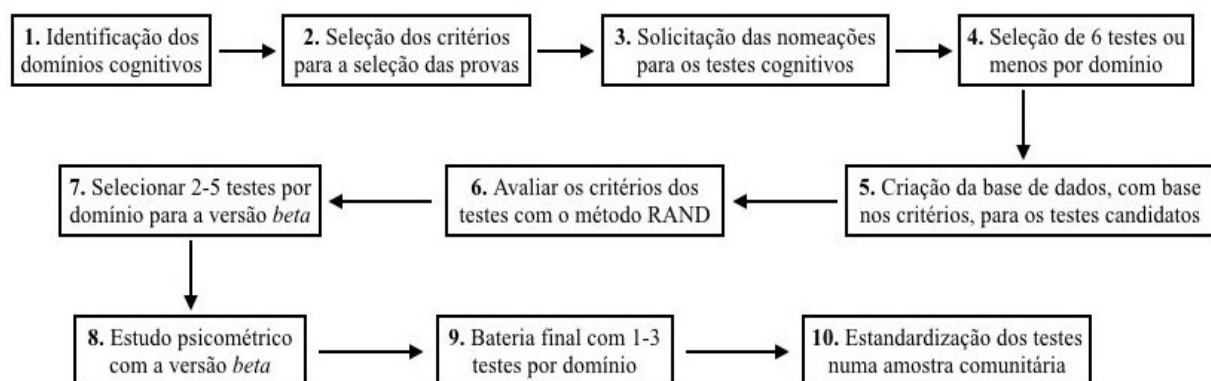
O processo de desenvolvimento envolveu 10 etapas disponíveis na Figura 1 e descritas mais detalhadamente de seguida.

Assim sendo, primordialmente foram realizadas - pela Comissão Neurocognitiva da MCCB -, diversas conferências onde eram abordadas questões fundamentais relativamente à cognição na esquizofrenia no sentido de acordar, em primeiro lugar, quais os domínios a serem avaliados, e em segundo, os critérios a ser tidos em conta na seleção e admissão das provas de avaliação (Green et al., 2004; Marder & Fenton, 2004).

A seleção dos domínios cognitivos partiu da análise da literatura existente acerca dos domínios cognitivos com a finalidade de identificar aqueles domínios que estão frequentemente presentes na esquizofrenia e que são relativamente independentes uns dos outros (Nuechterlein et al., 2014). Destas análises concluiu-se que seriam os sete domínios, mencionados anteriormente, a serem avaliados na MCCB.

Figura 1

Etapas para o desenvolvimento *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (Adapt. de Nuechterlein & Green, 2006)



No que concerne ao processo de seleção e admissão das provas de avaliação que iriam constituir a bateria, foram acordados, ao longo destas conferências, aqueles que seriam os critérios que permitiriam otimizar a bateria para ensaios clínicos e que, de igual modo, seriam sensíveis à mudança cognitiva num curto período de tempo. Posto isto, concluíram que estes

critérios seriam: **(1)** grande fiabilidade teste-reteste; **(2)** grande utilidade como uma medida repetida; **(3)** relação com o resultado funcional; **(4)** tolerabilidade e praticabilidade (Nuechterlein & Green, 2006).

Seguidamente, tendo em conta estes quatro critérios, foram seleccionados mais de 90 provas de avaliação cognitiva, sendo posteriormente eliminadas de acordo com os critérios mencionados anteriormente, sendo que as provas que existiam inicialmente foram reduzidas para 36. Posteriormente, foi criada uma base de dados onde contemplava as 36 provas, resultando numa versão *beta* da bateria com as 20 provas mais promissoras ao nível dos 5 critérios estipulados. Por último, com vista a seleção da versão final, foi efetuado um estudo psicométrico desta versão *beta*, sendo seleccionados as 10 provas que melhor cumpriam os critérios propostos. Como se pode verificar na Tabela 1., à exceção da velocidade de processamento e da memória de trabalho, todos os domínios são avaliados com um simples teste (Nuechterlein & Green, 2006).

Tabela 1

Provas que constituem a *MATRICES Consensus Battery* (Adapt. de Nuechterlein & Green, 2006)

Domínio	Prova de avaliação
Velocidade de processamento	<i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia</i> (BACS): Symbol Coding (Keefe, 1999)
	<i>Category Fluency: Animal Naming</i> (Spreen & Strauss, 1998)
	<i>Trail Making Test: Part A</i> (TMT; Army individual Test Battery”, 1944)
Atenção/Vigilância	<i>Continuous Performance Test – Identical Pairs</i> (CPT-IP; Cornblatt, Risch, Faris, Friedman, & Erlenmeyer-Kimling, 1988)
Memória de trabalho (Não verbal)	<i>Wechsler Memory Scale® – Third Edition</i> (WMS®–III): Spatial Span (Wechsler, 1997)
	<i>Letter-Number Span</i> (LNS; Gold, Carpenter, Randolph, Goldberg, & Weinberger, 1997)
Aprendizagem verbal	<i>Hopkins Verbal Learning Test™ –Revised</i> (HVLt-R™; Brandt & Benedict, 2001)
Aprendizagem visual	<i>Brief Visuospatial Memory Test – Revised</i> (BVMT-R™; Benedict, 1997)
Raciocínio e resolução de problemas	<i>Neuropsychological Assessment Battery®</i> (NAB®): Mazes (White & Stern, 2003)
Cognição social	<i>Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test</i> (MSCEIT™): Managing Emotions (Mayer et al., 2002)

Findo todo este processo de selecção de provas, deu-se a última fase do seu desenvolvimento, que consistiu na standardização da bateria, uma vez que este conjunto de provas nunca teriam sido utilizadas no seu conjunto. Posto isto, realizou-se um estudo com uma amostra comunitária e estratificada por género, idade e educação com vista ao estabelecimento dos níveis cognitivos gerais das pessoas (Nuechterlein & Green, 2006).

No que respeita às características psicométricas da bateria e à sua eficácia, diversos estudos têm demonstrado que a versão final da MCCB se trata de uma medida sensível na avaliação dos domínios cognitivos que se propõe a avaliar e que o grupo clínico apresenta 2,5 desvio-padrão abaixo do grupo de controlo (Keefe et al., 2011; Kern et al., 2011). Além disto, tem demonstrando uma excelente fiabilidade teste-reteste, bons resultados quanto ao efeito da prática, utilidade como medida repetida com uma pequena variabilidade entre domínios e que aparece fortemente relacionada como uma medida que nos permite prever a capacidade funcional da pessoa (Keefe et al., 2011).

Dito isto, a MCCB já foi traduzida e adaptada para 20 países (Matrics Assessment Inc., 2015), sendo o instrumento de referência, em estudos que tem como aspeto central a avaliação da cognição na esquizofrenia.

Apesar de estar a ser desenvolvida uma versão portuguesa da MCCB, esta está a ser realizada com população brasileira, o que condiciona a sua utilização em Portugal. O projeto onde se insere este estudo pretende ser o primeiro contributo para a adaptação e validação da MCCB para a população portuguesa, considerando a sua importância tanto a nível clínico, uma vez que esta é uma ferramenta importante no apoio ao planeamento de intervenções psicológicas e farmacológicas e na avaliação da eficácia das mesmas, bem como ao nível da investigação, permitindo efetuar estudos de largo espectro e comparar resultados, por exemplo, da população portuguesa com outros países.

Finalizando, o presente estudo pretende contribuir para o processo de validação da MCCB ao contexto português e tem como objetivo, descrever o funcionamento cognitivo ao nível da velocidade de processamento, assim como perceber quais as diferenças da velocidade de processamento entre pessoas com diagnóstico de esquizofrenia e controlos saudáveis.

II. MÉTODO

O presente estudo insere-se num projeto de investigação que tem como objetivo contribuir para o processo de adaptação e validação da *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (MCCB) para a população portuguesa. A MCCB é uma bateria de avaliação do funcionamento cognitivo de pessoas com esquizofrenia. Posto isto, o presente estudo procura centrar-se num dos domínios avaliados pela MCCB – a velocidade de processamento, tendo como objetivo descrever e compreender as diferenças de desempenho em pessoas com diagnóstico de esquizofrenia e em controlos saudáveis.

2.1. Amostra

A amostra é constituída por 40 pessoas, 20 pertencentes a um grupo clínico (10 homens e 10 mulheres) e 20 pertencentes a um grupo de controlo saudável (10 homens e 10 mulheres), com idades compreendidas entre os 20-59 anos, sendo que a média de idades é de 30.93 anos (DP=10.88) e a média de anos escolaridade de 12.40 (DP=3.90), como se pode verificar na Tabela 2.

A presente amostra trata-se de uma amostra não probabilística por conveniência, com o critério de inclusão de diagnóstico clínico de esquizofrenia efetuado pelo médico psiquiatra para o grupo clínico e ausência de perturbação psiquiátrica para o grupo de controlo saudável.

Tabela 2

Caracterização da Amostra

	Género				Idade		Escolaridade	
	M	%	F	%	M	DP	M	DP
Grupo clínico	10	25	10	25	40.95	10.59	10.20	3.30
Grupo de controlo	10	25	10	25	38.90	11.32	14.60	3.19
Total (N=40)	20	50	20	50	39.93	10.88	12.40	3.90

Legenda: Masculino (M); Feminino (F); Média (M); Desvio-padrão (DP)

2.2. Instrumentos

A MCCB é constituída por dez provas de avaliação neuropsicológicas que avaliam o desempenho em sete domínios cognitivos, sendo eles: (1) velocidade de processamento; (2) atenção/vigilância; (3) memória de trabalho (verbal e não-verbal); (4) aprendizagem visual; (5) aprendizagem visual; (6) raciocínio e resolução de problemas; (7) cognição social, nos

quais as pessoas com diagnóstico de esquizofrenia apresentam um funcionamento deficitário. No entanto, uma vez que o presente estudo se foca apenas no domínio da velocidade de processamento será descrito, de seguida, apenas as três provas que a constituem, sendo elas:

2.2.1. *Trail Making Test: Parte A* (TMT-A; Army Individual Test Battery, 1944)

O *Trail Making Test* – Parte A é uma prova de papel e lápis breve e cronometrado que tem como objetivo avaliar a velocidade de processamento através da *scanning* visual e da capacidade grafo-motora. Nesta prova, é solicitado à pessoa que una, o mais rapidamente possível, um conjunto de números consecutivos – numerados do 1 ao 25 –, que se encontram dispostos irregularmente numa folha de papel (Nuechterlein & Green, 2006).

Para a cotação do TMT-A, é contabilizado apenas o número de segundos em que a pessoa completou a prova, sendo que o tempo limite da prova é de 300 segundos, não sendo permitido contabilizar o tempo excedente quando assim acontece (Nuechterlein & Green, 2006).

2.2.2. *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Symbol Coding* (BACS; Keefe, 1999)

O presente subteste da BACS é uma prova de papel e lápis cronometrada em que a velocidade de processamento é avaliada através da capacidade de recordar um conjunto de pares de símbolos e números. Nesta prova, a velocidade visuomotora assume o principal determinante para o desempenho da mesma. Assim sendo, esta prova procura que o respondente preencha, em 90 segundos, o maior número de algarismos correspondentes a cada um dos símbolos.

No que respeita à cotação da prova *Symbol Coding*, é subtraído o número de respostas incorretas pelo número total de respostas completadas pela pessoa (Nuechterlein & Green, 2006).

2.2.3. *Category Fluency: Animal Naming* (Spreen & Strauss, 1998)

O teste de fluência verbal que constitui a MCCB é uma prova oral que procura avaliar a velocidade de produção espontânea de palavras de uma dada categoria. Mais

especificamente, nesta prova o respondente tem de produzir o maior número de nomes de animais que conseguir, durante 60 segundos.

Para a cotação do *Animal Naming*, é atribuído 1 ponto a cada animal evocado. Nesta prova são contabilizadas respostas relacionadas com Homens (e.g., humano, homem, homem Neandertal), nomes de animais já extintos (e.g., dinossauro), bem como nomes de animais que são de raças diferentes ou da mesma espécie (e.g. “cão, *cocker spaniel*, *golden retriever*”). No entanto, nomes de animais de fantasia, como por exemplo “dragão”, não são contabilizados (Nuechterlein & Green, 2006).

Por último, para a **caracterização da amostra** foi utilizado o questionário sociodemográfico constituinte da MCCB, onde são contemplados dados referentes ao género, idade, grau de escolaridade (do próprio e dos pais) e lateralidade.

2.3. Procedimentos de Recolha de Dados

Para proceder à recolha dos dados, foram pedidas autorizações à “*MATRICES Assessment Inc.*” e às entidades proprietárias de cada uma das provas para que a MCCB pudesse ser utilizada em contexto português. Além disto, foram também pedidas autorizações à Comissão Nacional de Proteção de Dados e aos Conselhos Éticos das Instituições.

Finda esta fase, num primeiro momento foi realizada, por dois técnicos, a tradução de todas as provas, seguida da retradução por outros dois técnicos, tendo sido esta, alvo de aprovação por todos os proprietários das mesmas. De seguida, procedeu-se à constituição das equipas para a recolha de dados que tiveram formação para a implementação de todo o protocolo de avaliação da MCCB.

No que concerne ao momento da recolha de dados propriamente dita, estes foram recolhidos em quatro instituições que prestam cuidados em saúde mental da zona Norte do país. Nestes momentos, foi fornecido a todos os participantes, no início da avaliação, um consentimento informado que contemplava: informações acerca da instituição responsável pelo estudo, os objetivos subjacentes, a descrição do processo de recolha de dados e a garantia do anonimato e confidencialidade dos dados. Posto isto, no momento da administração da bateria, foram seguidas todas as regras estabelecidas no protocolo da MCCB. Mais concretamente, o conjunto de testes foi aplicado pela sua ordem, individualmente e numa única sessão com a duração média de 70 a 90 minutos, efetuando-se uma pausa sempre que o utente e/ou técnico considerassem necessário.

2.4. Procedimento de Análise de Dados

Para a análise dos dados, todas as provas foram devidamente cotadas e inseridas numa base de dados desenvolvida para o efeito. Dado isto, a análise e tratamento dos dados foi realizada através do software IBM SPSS 20 (*Statistical Package for the Social Sciences*).

Uma vez que estamos perante variáveis intervalares, procedeu-se num momento anterior ao tratamento estatístico à análise dos dados quanto à normalidade da distribuição das mesmas, bem como da homogeneidade da variâncias quando necessário. Posto isto, constatou-se que nem todas as medidas preenchiam estes pressupostos, recorrendo neste caso a testes não-paramétricos e a testes paramétricos quando os pressupostos estavam assegurados. Mais concretamente, de forma a perceber qual o perfil e as diferenças ao nível da velocidade de processamento entre os dois grupos que constituem a amostra, procedeu-se ao *Teste t para amostras independentes* e ao *Teste de Mann-Whitney*.

Como já foi mencionado anteriormente, o domínio da velocidade de processamento da MCCB é constituída por três provas (TMT-A, BACS, *Fluency*). Posto isto, os valor da pontuação T para o domínio da velocidade de processamento que será apresentado no ponto seguinte (Cf. Tabela 6), deriva de um composto das pontuações brutas obtidas nas três provas que, inicialmente, são introduzidas no programa de cotação da MCCB, sendo posteriormente convertidas em pontuações T.

III. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados descritos de seguida serão apresentados para cada uma das provas que integram a avaliação da velocidade de processamento da MCCB, de acordo com o tipo de procedimento utilizado.

Assim sendo, no que diz respeito ao desempenho no TMT-A, presente na tabela 3, podemos concluir que existem diferenças significativas entre o grupo clínico e grupo de controlo saudável ao nível do tempo total (em segundos) para concluir a tarefa proposta pelo TMT-A, $U=82.000$, $p = .001$. Deste modo, podemos verificar que os indivíduos do grupo clínico demoram, em média, mais tempo para concluir a tarefa proposta (aproximadamente 26 segundos) em comparação com o grupo de controlo saudável (aproximadamente 15 segundos).

Tabela 3.

Diferenças entre grupo de clínico e grupo de controlo quanto ao desempenho do *TMT-A*

	Grupo Clínico (<i>n= 20</i>) <i>Ordem Média</i>	Grupo de Controlo (<i>n= 20</i>) <i>Ordem Média</i>	<i>U</i>
Valor do TMT-A em segundos	26.40	14.60	82.000***

*** $p < .001$

No que concerne aos resultados referentes ao desempenho no BACS: *Symbol Coding* que se encontra apresentado na tabela 4, concluímos que existem diferenças significativas entre o grupo clínico e o grupo de controlo ao nível número de símbolos completados em 90 segundos, $U=43.000$, $p = .001$. Posto isto, podemos verificar que os indivíduos que constituem o grupo clínico têm um desempenho significativamente mais baixo (aproximadamente 13 símbolos em 90 segundos) comparativamente ao grupo de controlo saudável (28 símbolos em 90 segundos).

Tabela 4.

Diferenças entre grupo de clínico e grupo de controlo quanto ao desempenho do *BACS: Symbol Coding*

	Grupo Clínico (<i>n=20</i>) <i>Ordem Média</i>	Grupo de Controlo (<i>n=20</i>) <i>Ordem Média</i>	<i>U</i>
Número de símbolos BACS	12.65	28.35	43.000***

*** $p < .001$

Já no que respeita à última medida que constitui a velocidade de processamento da MCCB, a fluência verbal, presente na Tabela 5., podemos verificar que existem diferenças significativas entre o grupo clínico e de controlo no que respeita ao número total de palavras evocadas no tempo esperado, $t(38)= 4.80$, $p= .05$. Mais especificamente, podemos constatar que o desempenho do grupo de controlo é mais alto (evocação de 24 palavras em 60 segundos) comparativamente ao grupo clínico (evocação de 18 palavras em 60 segundos).

Tabela 5.

Diferenças entre grupo de clínico e grupo de controlo quanto ao desempenho do *Category Fluency: Animal Naming*

	Grupo Clínico (<i>n= 20</i>) <i>Média (DP)</i>	Grupo de Controlo (<i>n= 20</i>) <i>Média (DP)</i>	<i>T(38)</i>
Total palavras evocadas em 60 segundos	17.65 (3.13)	24 (4.91)	4.80*

* $p < .05$

Por fim, no que respeita ao valores apresentados na Tabela 6., que representa a soma dos valores obtidos em cada uma das provas que constituem a velocidade de processamento, podemos verificar que existem diferenças significativas relativamente à pontuação T entre ambos os grupos, $t(38)= 5.80$, $p= .05$. Desta forma, podemos concluir que os indivíduos que constituem o grupo clínico têm resultados T inferiores ao grupo de controlo, sugerindo a existência de maiores dificuldades neste domínio cognitivo comparativamente ao grupo de controlo.

Tabela 6.

Diferenças de pontuações T ao nível da velocidade de processamento entre grupo clínico e grupo de controlo

	Grupo Clínico (<i>n= 20</i>) <i>Média (DP)</i>	Grupo de Controlo (<i>n= 20</i>) <i>Média (DP)</i>	<i>T(38)</i>
Velocidade de Processamento - Pontuação T	26.35 (11.30)	45.60 (9.63)	5.80*

* $p < .05$

IV. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O presente estudo teve como objetivo perceber qual é o perfil cognitivo ao nível da velocidade de processamento em indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia e controles saudáveis, fazendo recurso às provas que integram a bateria consensual da MATRICS. À semelhança do que se tem tornado consensual, foram encontradas diferenças significativas, nas três provas que visam avaliar a velocidade de processamento, demonstrando que de forma geral, indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia têm resultados significativamente inferiores comparativamente com os indivíduos que constituem a amostra de controlo saudável.

Ao longo dos anos têm-se concluído que os défices cognitivos são uma característica central à doença da esquizofrenia e que estes têm uma forte influência no funcionamento de vida diária dos indivíduos (Mueser & McGurk, 2004; Pandina, Bilder, Turkoz, & Alphas, 2013).

Focando-nos concretamente no domínio da velocidade de processamento, alguns estudos têm concluído que este é um défice cognitivo que parece ser central - entre os restantes domínios normalmente presentes em pessoas com esquizofrenia -, uma vez que parece mediar outras variáveis cognitivas e ter impacto no funcionamento dos indivíduos (Bowie et al., 2008; Dickinson, Ramsey, & Gold, 2007; Ojeda et al., 2008; Rodríguez-Sánchez, Crespo-Favorro, González-Blanch, Pérez-Iglesias, & Vázquez-Barquero, 2007;). Mais especificamente, estudos têm demonstrado que a velocidade de processamento tem um papel bastante significativo ao nível da memória global (Brébion, Amador, Smith, & Gorman, 1998; Brébion et al., 2014; Brébion et al., 2000; Ojeda et al., 2008;) sendo que, quando a variável da velocidade de processamento é controlada - ou seja, quando esta assume um valor não deficitário - existem diferenças nos valores relativos à memória demonstrando assim a sua influência ao nível da memória (Brébion et al., 2000; Brébion et al., 1998). Além do impacto ao nível da memória, a velocidade de processamento parece também ter influência nos domínios da atenção e funcionamento executivo (Bowie et al., 2008; Rodríguez-Sánchez et al., 2007).

Já no que concerne ao impacto da velocidade de processamento no funcionamento global das pessoas com diagnóstico de esquizofrenia, esta parece ter um efeito direto na funcionalidade, podendo ser intensificado com a presença de baixos níveis de cognição social (Torio et al., 2014), memória, atenção e de sintomatologia negativa mais severa (Bowie et al., 2008; Dickinson, & Coursey, 2002; McDowd, Tang, Tsai, Wang, & Su, 2011).

Adicionalmente, a velocidade de processamento parece ser influenciada pela presença de sintomas positivos (Bozikas et al., 2004; Santosh et al., 2013), bem como pela dose de medicação (*chlorpromazine*), sendo que quanto maior a dose diária, maior o prejuízo cognitivo em tarefas de codificação (Knowles, David, & Reichenberg, 2010). No entanto, foi possível verificar após a exclusão dos efeitos causados pela medicação, existiam igualmente défices substanciais. Assim sendo, a diminuição da velocidade de processamento parece reduzir a capacidade de um indivíduo manter uma tarefa orientada a um dado objetivo, bem como o aumento da latência de resposta que pode ter um impacto ao nível das relações sociais (Keefe, & Harvey, 2012). Além disto, outros estudos têm evidenciado que défices ao nível da velocidade de processamento têm impacto ao nível das competências sociais, de trabalho e de vida diárias, que conseqüentemente impossibilita que as pessoas tenham um funcionamento comunitário diário ajustado (Bowie et al., 2008; Dickinson, & Coursey, 2002; McClure et al., 2007).

No que respeita a dados obtidos em estudos realizados com recurso à MCCB – realizados em Espanha e nos EUA –, podemos verificar que a pontuação geral obtida ao nível da velocidade de processamento não se encontra muito aquém dos resultados obtidos no presente estudo. Não obstante, o desempenho dos portugueses ao nível da velocidade de processamento são inferiores aos resultados encontrados nestes dois países (August, Kiwanuka, McMahon, & Gold, 2012; Rodriguez-Jimenez et al., 2012). Mais concretamente, no que respeita ao caso da validação da MCCB para a população espanhola, que utilizou uma amostra constituída apenas por controlos saudáveis (N=210), as pontuações T para a velocidade de processamento foram de em média 50.3 (DP=9.9) para os homens e de 49.7 (DP= 10.01) para as mulheres (Rodriguez-Jimenez et al., 2012). Relativamente aos EUA, com uma amostra constituída por um grupo de pessoas com diagnóstico de esquizofrenia (N=117) e por um grupo de controlo saudável (N=77), as pontuações T para a velocidade de processamento rondam, aproximadamente, a média dos 55 no grupo de controlo e de 35 para o grupo clínico (August et al., 2012).

No entanto, é de salientar que nestes estudos foram tidos em conta questões relativas à presença de outro tipo de sintomatologia psiquiátrica e ao resultado funcional, demonstrando no estudo dos EUA correlações significativas entre a sintomatologia negativa e a velocidade de processamento ($r_s = -0.31$, $p < 0.001$), bem como entre a velocidade de processamento e o desempenho vocacional (10.6 ± 2.5 , $p < 0.001$) (August et al., 2012). Já no caso da estandardização espanhola, foram tidas em conta questões relativamente à idade, género e

educação, sendo possível verificar diferenças entre os grupos (Rodriguez-Jimenez et al., 2012).

Posto isto, a não comparação do desempenho cognitivo com as questões do gênero, idade e educação, bem como com a possível presença de outro tipo de sintomatologia psiquiátrica, representa uma das grandes limitações deste estudo que se espera que estas sejam consideradas no momento da análise dos resultados globais do projeto em que se insere. Além disto, no que respeita às provas que constituem a medida de velocidade de processamento, foi possível identificar uma dificuldade transversal a algumas pessoas no desempenho da prova do “*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Symbol Coding (BACS)*”. Mais especificamente, algumas pessoas apresentavam queixas relativamente ao tamanho dos símbolos da folha de respostas como sendo demasiado pequenos, devendo então ser tido em conta no momento da sua validação o aumento da mesma.

Concluindo, os défices cognitivos na esquizofrenia têm sido amplamente estudados ao longo das últimas décadas, sendo utilizados uma grande diversidade de provas neuropsicológicas para avaliação dos mesmos. Tal heterogeneidade de medidas psicométricas para o mesmo propósito acaba por trazer diversos problemas na medida em que dificulta a compreensão e comparação dos resultados obtidos nos diversos estudos, pelo que este primeiro contributo para adaptação e validação da MCCB se apresenta como um importante passo para ultrapassar estas dificuldades, sendo necessários garantir a continuação do processo.

Por outro lado, esta constatação da presença de défices cognitivos em pessoas com diagnóstico de esquizofrenia deve ser considerado ao nível dos programas de reabilitação psicossocial no sentido de não comprometer o potencial de recuperação de cada pessoa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Psychiatric Association (5th Ed.). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders - Text Review. (DSM 5)*. Washington, DC: Author.
- Army Individual Test Battery (1944). *Manual of Directions and Scoring*. Washington, DC: Adjutant General's Office, War Department.
- August, S.M., Kiwanuka, J.N., McMahon, R.P., & Gold, J.M. (2012). The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Clinical and cognitive correlates. *Schizophrenia Research, 134*, 76-82. doi:10.1016/j.schres.2011.10.015
- Basso, M.R., Nasrallah, H.A., Olson, S.C., & Bornstein, R.A. (1998). Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 31(2-3)*, 99-111.
- Becker, H.E., Nieman, D.H., Wiltink, S., Dingemans, P.M., van der Fliert, J.R., Velthorst, E., de Haan, L., van Amelsvoort, T.A., & Linszen, D.H. (2010). Neurocognitive functioning before and after the first psychotic episode: does psychosis result in cognitive deterioration?. *Psychological Medicine, 40(10)*, 1599-1606. doi: 10.1017/S0033291710000048
- Bento, A., Carreira, M., & Heitor, M.J. (2001). Censo Psiquiátrico de 2001: Síntese dos Resultados Preliminares. Ministério da Saúde, Direção-Geral da Saúde. Disponível em: www.dgs.pt/documentos-e.../censo-psiquiatrico-de-2001-pdf.aspx
- Berman, I., Viegner, B., Merson, A., Allan, E., Pappas, D., & Green, A.I. (1997). Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 25(1)*, 1-10.
- Benedict, R.H.B. (1997). *Brief Visuospatial Memory Test-Revised*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Bilder, R.M., Bogerts, B., Ashtari, M., Wu, H., Alvir, J.M., Jody, D., Reiter, G., Bell, L., & Lieberman, J.A. (1995). Anterior hippocampal volume reductions predict frontal lobe dysfunction in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research, 17(1)*, 47- 58. doi: 10.1016/0920-9964(95)00028-K

- Bowie, C.R., Leung, W.W., Reichenberg, A., McClure, M.M., Patterson, T.L., Heaton, R.K., & Harvey, P.D. (2008). Predicting Schizophrenia Patients' Real-World Behavior with Specific Neuropsychological and Functional Capacity Measures. *Biological Psychiatry*, *63*, 505-511. doi:10.1016/j.biopsych.2007.05.022
- Bozikas, V.P., Kosmidis, M.H., Kiosseoglou, G., & Karavatos, A. (2004). Relationship Between Psychopathology and Cognitive Functioning in Schizophrenia. *Schizophrenia: Psychopathology and Cognition*, *45*(5), 392-400. doi: 10.1016/j.comppsy.2004.03.006
- Bozikas, V.P., Kosmidis, M.H., Kiosseoglou, G., & Karavatos, A. (2006). Neuropsychological profile of cognitively impaired patients with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, *46*(2), 136-143. doi: 10.1016/j.comppsy.2005.05.002
- Brandt, J., & Benedict, R.H.B. (2001). *The Hopkins Verbal Learning Test—Revised*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Brébion, G., Amador, X., Smith, M.J., & Gorman, J.M. (1998). Memory impairment and schizophrenia: the role of processing speed. *Schizophrenia Research*, *30*, 31-39.
- Brébion, G., Smith, M.J., Gorman, J.M., Malaspina, D., Sharif, Z., & Amador, X. (2000). Memory and schizophrenia: differential link of processing speed and selective attention with two levels of encoding. *Journal of Psychiatric Research*, *34*, 121-127.
- Brébion, G., Stephan-Otto, C., Huerta-Ramos, E., Usall, J., Olmo, M.P., Contel, M., Haro, J.M., & Ochoa, S. (2014). Decreased processing speed might account for working memory span deficit in schizophrenia, and might mediate the associations between working memory span and clinical symptoms. *European Psychiatry*, *29*, 473-478. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.02.009>
- Brébion, G., Villalta-Gil, V., Autonell, J., Cervilla, J., Dolz, M., Foix, A., Haro, J.M., Usall, J., Vilaplana, M., & Ochoa, S. (2013). Cognitive correlates of verbal memory and verbal fluency in schizophrenia, and differential effects of various clinical symptoms between male and female patients. *Schizophrenia Research*, *147*(1), 81-85. doi: 10.1016/j.schres.2013.03.014

- British Columbia Schizophrenia Society [BCSS]. (2008). *Basic facts About Schizophrenia*. Disponivel em: http://www.bcss.org/documents/pdf/basic_facts_about_schizophrenia.pdf
- Castle, D.J., Abel, K., Takei, N., & Murray, R.M. (1995). Gender Differences in Schizophrenia: Hormonal Effect or Subtypes?. *Schizophrenia Bulletin*, *21(1)*, 1-12
- Cornblatt, B.A., Risch, N.J., Faris, G., Friedman, D., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1988). The Continuous Performance Test, Identical Pairs Version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Research*, *26*, 223–238.
- Dickinson, D., & Coursey, R.D. (2002). Independence and overlap among neurocognitive correlates of community functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *56*, 161-170.
- Dickinson, D., Ramsey, M.E., & Gold, J.M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *64(5)*, 532–542.
- Fry, A.F., & Hale, S. (2000). Relationships among processing speed, working memory, and fluid intelligence in clindren. *Biological Psychology*, *54*, 1-34.
- Gold, J.M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T.E., & Weinberger, D.R. (1997). Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *54*, 159–165.
- Golberg, T., & Green, M. (2002). Neurocognitive Functioning in Patients with Schizophrenia: An Overview. Em K. Davis, D. Charney, J. Coyle, & C. Nemeroff, *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress* (pp. 657-668). Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins.
- Goldstein, J.M., Seidman, L.J., Goodman, J.M., Koren, D., Lee, H., Weintraub, S., & Tsuang, M.T. (1998). Are There Sex Differences in Neuropsychological Functions Among Patients With Schizophrenia?. *The American Journal of Psychiatry*, *155(10)*, 1358-1364.

- Green, M. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?. *American Journal of Psychiatry*, 153(3), 321-330. doi:10.1176/appi.pn.2014.6a4
- Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Gold, J.M., Barch, D.M., Cohen, J., Essok, S., Fenton, W.S., Frese, F., Goldberg, T.E., Heaton, R.K., Keefe, R.S.E., Kern, R.S., Kraemer, H., Stover, E., Weinberger, D.R., Zalcman, S., & Marder, S.R. (2004). Approaching a Consensus Cognitive Battery for Clinical Trials in Schizophrenia: The NIMH-MATRICES Conference to Select Cognitive Domains and Test Criteria. *Society of Biological Psychiatry*, 56(5), 301-307. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.06.023
- Han, M., Huang, X., Chen, D.C., Hui, L., Liu, H., Kosten, T.R., Zhang, X.Y. (2012). Gender differences in cognitive function of patients with chronic schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 39(2), 358-363. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.07.010
- Heaton, R.K., Gladsjo, J.A., Palmer, B.W., Kuck, J., Marcotte, T.D., & Jeste, D.V. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58(1), 24-31. doi:10.1001/archpsyc.58.1.24.
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426 – 445.
- Kao, Y., & Liu, Y. (2010). Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, 10(63), 1-11. doi: 10.1186/1471-244X-10-63
- Keefe, R.S.E. (1999). *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*. Durham, NC: Duke University Medical Center.
- Keefe, R.S.E., & Harvey, P.D. (2012). Cognitive Impairment in Schizophrenia. In, A.M., Geyer, & Gross, G. (Eds.), *Handbook of Experimental Pharmacology: Novel Antischizophrenia Treatments* (pp. 11-37). Berlin: Springer.
- Keefe, R., Fox, K., Harvey, P., Cucchiaro, J., Siu, C., & Loebel, A. (2011). Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophrenia Research*, 125(2-3), 161-168. doi: 10.1016/j.schres.2010.09.015

- Kern, R.S., Gold, J.M., Dickinson, D., Green, M.F., Nuecherlein, K.H., Baade, L.E., Keefe, R.S.E., Mesholam-Gately, R., Seidman, L.J., Lee, C., Sugar, C.A., & Marder, S.R. (2011). The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: results from MATRICS psychometric and standardization study. *Schizophrenia Research*, *126*(1-3), 124-131. doi: 10.1016/j.schres.2010.11.008
- Knowles, E.E.M., David, A.S., & Reichenberg, A. (2010). Processing Speed Deficits in Schizophrenia: Reexamining the Evidence. *American Journal Psychiatry*, *167*, 828–835.
- Kraepelin, E. (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. Huntington: Cambridge University Press.
- Krysta, K., Murawiec, S., Klasik, A., Wiglusz, M.S., Krupka-Matuszezyk, I. (2013). Sex-specific differences in cognitive functioning among schizophrenic patients. *Psychiatria Danubina*, *25*(2), 244-246.
- Kuperberg, G., & Heckers, S. (2000). Schizophrenia and cognitive function. *Cognitive neuroscience*, *10*(2), 205-210.
- Leung, A. & Chue, P. (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *101*(401), 3-38. doi: 10.1111/j.0065-1591.2000.0ap25.x
- Marder, S., & Fenton, W. (2004). Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *72*(1), 5-9. doi: 10.1016/j.schres.2004.09.010
- Matrics Asessment Inc. (2015). Languages. Disponível em: <http://www.matricsinc.org/>
- Mayer, J.D., Salovey, P., & Caruso, D.R. (2002). *Mayer–Salovey–Caruso Emotional Intelligence Test*. Toronto: MHS Publishers.
- Medalia, A. & Revheim, N. (2002). *Dealing with Cognitive Dysfunction Associated with psychiatric disabilities: A handbook for families and friends of individuals with psychiatric disorders*. New York: The New York State Office of Mental Health Family Liasion Bureau

- McClure, M.M., Bowie, C.R., Patterson, T.L., Heaton, R.K., Weaver, C., Anderson, H., Harvey, P.D. (2007). Correlations of functional capacity and neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: Evidence for specificity of relationships?. *Schizophrenia Research*, 89, 330-338. doi:10.1016/j.schres.2006.07.024
- McDowd, J., Tang, T.C., Tsai, P.C., Wang, S.Y., & Su, C.Y. (2011). The association between verbal memory, processing speed, negative symptoms and functional capacity in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 187, 329-334. doi:10.1016/j.psychres.2011.01.017
- Mohamed, S., Paulsen, S., O'Leary, D., Arndt, S., & Andreasen, N. (1999). Generalized Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56(8), 749-754. doi: 10.1001/archpsyc.56.8.749
- Mueser, K.T., McGurk, S.R. (2004). Schizophrenia. *The Lancet*, 363(9442), 2063-2072. doi:10.1016/S0140-6736(04)17182-1
- Nielson, R.E. (2011). Cognition in schizophrenia – a systematic review. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 8(1-2), 43-48. doi: 10.1016/j.ddstr.2011.09.004
- Nieuwenstein, M.R., Aleman, A., Haan, E.H.F. (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *Journal of Psychiatric Research*, 35(2), 119-125.
- Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Green, M.F., & Heaton, R.K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72(1), 29-39.
- Nuechterlein, K.H., & Green, M.F. (2006). *MCCB: MATRICS Consensus Cognitive Battery – Manual*. Los Angeles: Matrics Assessment Inc.
- Ojeda, N., Peña, J., Sánchez, P., Elizagárate, E., & Ezcurra, J. (2008). Processing speed mediates the relationship between verbal memory, verbal fluency, and functional outcome in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 101, 225-233.
- Pandina, G., Bilder, R., Turkoz, I., & Alphas, L. (2013). Identification of clinically meaningful relationships among cognition, functionality, and symptoms in subjects with

- schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, 143(2-3), 312-318. doi: 10.1016/j.schres.2012.11.031
- Pratt, C., Gill, K., Barret, N., & Roberts, M. (2007). *Psychiatric Rehabilitation*. London: Elsevier Academic Press.
- Rajji, T.K., & Mulsant, B.H. (2009). Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 195(4), 286-293. doi: 10.1192/bjp.bp.108.060723
- Rodriguez-Jimenez, R., Bagney, A., Garcia-Navarro, C., Aparicio, A.I., Lopez-Anton, R., Moreno-Ortega, M., Jimenez-Arriero, M.A., Santos, J.L., Lobo, A., Kern, R.S., Green, M.F., Nuechterlein, K.H., & Palomo, T. (2012). The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Co-norming and standardization in Spain. *Schizophrenia Research*, 134, 279-284. doi:10.1016/j.schres.2011.11.026
- Rodríguez-Sánchez, J.M., Crespo-Favorro, B., González-Blanch, C., Pérez-Iglesias, R., & Vázquez-Barquero, J.L. (2007). Cognitive Dysfunction in first-episode psychosis: the processing speed hypothesis. *British Journal of Psychiatry*, 191(51), 107-110. doi: 10.1192/bjp.191.51.s107
- Rodríguez-Sánchez, J.M., Crespo-Facorro, B., González-Blanch, C., Pérez-Iglesias, R., Álvarez-Jiménez, M., Martínez, O., & Vázquez-Barquero, J.L. (2008). Cognitive Functioning and Negative Symptoms in First Episode Schizophrenia: Different Patterns of Correlates. *Neurotoxicity Research*, 13(2,3), 227-235.
- Santosh, S., Roy, D.D., & Kundu, P.S. (2013). Psychopathology, Cognitive Function, and Social Functioning of Patients with Schizophrenia. *East Asian Archives of Psychiatry*, 23(2), 65-70.
- Savla, G., Moore, D., & Palmer, B. (2008). Cognitive Functioning in Schizophrenia. In K. Mueser, D. Jeste, K. Mueser, & D. Jeste (Eds.), *Clinical Handbook of Schizophrenia*. New York: The Guilford Press.
- Saykin, A.J., Gur, R.C., Gur, R.E., Mozley, P.D., Mozley, L.H., Resnick, S.M., Kester, D.B., & Stafiniak, P. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia: Selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, 48(7), 618– 624. doi: 10.1001/archpsyc.1991.01810310036007

- Saykin, A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E., Kester, D.B., Mozley, L.H., Stafiniak, P., & Gur, R.C. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51(2), 124–131. doi: 10.1001/archpsyc.1994.03950020048005
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D.R., Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world. *Schizophrenia Research*, 150(1), 42-50. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.009
- Schizophrenia Society of Canada [SCC]. (2012). *Learning about Schizophrenia: Rays of Hope A Reference Manual for Families & Caregivers*. Disponível em: http://www.schizophrenia.ca/docs/Rays_of_Hope_4th_edition.pdf
- Silva, C., Negreiro, F., Silva, T., & Vicente, V. (2013). Editorial: Esquizofrenia. *Eurotrials, Consultores Científicos*. Disponível em: http://www.eurotrials.com/wp-content/uploads/2014/02/publicacao_ficheiro_197_1.pdf
- Spreen, O., & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
- Talreja, B.T., Shah, S., & Kataria, L. (2013). Cognitive function in schizophrenia and its association with socio-demographics factors. *Industrial Psychiatry Journal*, 22(1), 47-53.
- Torio, I., Bagny, A., Dompablo, M., Campillo, M.J., Garcia-Torresano, J., Jimenez-Arriero, M.A., Palomo, T., & Rodriguez-Jimenez, R. (2014). Neurocognition, social cognition and functional outcome in schizophrenia. *The European Journal of Psychiatry*, 28(4), 201-211.
- Tuulio-Henriksson, A., Partonen, T., Suvisaari, J., Haukka, J., & Lonnqvist, J. (2004). Age at onset and cognitive functioning in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 185, 215-219. doi: 10.1192/bjp.185.3.215
- Vakil, E. (2012). Neuropsychological assessment: Principles, rationale, and challenges. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(2), 135-150. doi: 10.1080/13803395.2011.623121

- van der Werf, M., Kohler, S., Verkaaik, M., Verhey, F., & Van Os, J. (2012). Cognitive functioning and age at onset in non-affective psychotic disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *126*(4), 274-281. doi: 10.1111/j.1600-0447.2012.01873.x
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Memory Scale* (3rd ed.). San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- White, T., & Stern, R.A. (2003). *Neuropsychological Assessment Battery*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Wykes, T. & Reeder, C. (2005). *Cognitive Remediation Therapy for Schizophrenia*. London: Routledge.
- World Health Organization [WHO] (2014). *Schizophrenia*. Disponível em: http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/
- Zhang, X.Y., Chen, D., Tan, Y., Tan, S., Wang, Z., Yang, F., Xiu, M., Hui, L., Lv, M., Zunta-Soares, G.B., & Soares, J.C. (2014). Gender differences in association of cognition with BDNF in chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, *48*, 136-146. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.06.004