

Alterações cognitivas na esquizofrenia: conseqüências funcionais e abordagens terapêuticas

Cognitive deficits in schizophrenia: functional consequences and therapeutic approaches

LUCIANA DE CARVALHO MONTEIRO¹, MÁRIO RODRIGUES LOUZÃ²

¹ Mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Neuropsicóloga do Serviço de Psicologia e Neuropsicologia do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).

² Doutor em medicina pela Universidade de Würzburg, Alemanha. Médico-assistente e coordenador do Projeto Esquizofrenia (Projesq) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).

Resumo

Contexto: Muitos pacientes com esquizofrenia apresentam prejuízos cognitivos significativos, especialmente em relação à memória, à atenção e ao funcionamento executivo. Esses prejuízos inevitavelmente têm um importante impacto sobre a conseqüência funcional da doença. **Objetivo:** Este artigo tem como foco os aspectos do funcionamento cognitivo na esquizofrenia, sua relação com as conseqüências funcionais e o efeito das medicações antipsicóticas sobre a cognição. **Método:** pesquisa de base de dados Medline/PubMed e Lilacs utilizando os termos esquizofrenia, cognição, neuropsicologia, desfecho, funcionamento, tratamento. **Resultados:** Apesar de um grande número de pesquisas descrever alterações cognitivas na esquizofrenia, ainda não há uma concordância em relação ao padrão desses déficits. Contudo, alterações cognitivas têm apresentado correlação significativa com o nível de prejuízo funcional. Os antipsicóticos de segunda geração parecem ter um impacto positivo na cognição, entretanto, o significado dessa melhora cognitiva no desempenho funcional e social dos pacientes ainda não é claro. Os resultados na área de reabilitação neuropsicológica, apesar de discretos, mostram-se promissores. **Conclusão:** A habilidade dos antipsicóticos de segunda geração de melhorar domínios específicos da cognição varia com o padrão de alterações apresentado por esses pacientes. Assim, estratégias para melhorar a cognição de pacientes com esquizofrenia incluem o uso dos antipsicóticos de segunda geração em associação com as abordagens de reabilitação neuropsicológica.

Monteiro, L.C.; Louzã, M.R. / *Rev. Psiq. Clín.* 34, supl 2; 179-183, 2007

Palavras-chave: Déficits cognitivos, esquizofrenia, conseqüência funcional, antipsicóticos, reabilitação neuropsicológica.

Abstract

Background: Many patients with schizophrenia have severe impairments in cognitive functions, especially in memory, attention and executive functions. These impairments inevitably have an important impact on the functional outcome of the disorder. **Objective:** This article focuses on aspects of cognitive function in schizophrenia, their relationship to functional outcome and the effect of antipsychotics on cognition. **Method:** Research on databases such as Medline/PubMed and Lilacs using the terms schizophrenia, cognition, neuropsychology, outcome, functioning, treatment. **Results:** Even though a great number of studies report cognitive impairments in schizophrenia, there is no agreement in relation to the pattern of these deficits. Nevertheless, cognitive impairments have a significant correlation with functional handicaps. Second generation antipsychotics seem to have a positive impact in cognition, although the meaning of this improvement on social and functional performance of the patients is not clear. Neuropsychological rehabilitation shows discrete, though promising, results. **Conclusion:** The ability of second generation antipsychotics to improve specific domains of cognition vary as does the pattern of deficits of the patients. Thus, strategies to improve cognition in schizophrenia include the use of second generation antipsychotics associated with neuropsychological rehabilitation.

Monteiro, L.C.; Louzã, M.R. / *Rev. Psiq. Clín.* 34, supl 2; 179-183, 2007

Key-words: Cognitive deficits, schizophrenia, functional outcome, antipsychotics, neuropsychological rehabilitation.

Alterações cognitivas na esquizofrenia

A cognição pode ser definida como um conjunto de capacidades que habilitam os seres humanos a desempenhar uma série de atividades no âmbito pessoal, social e ocupacional, tais como: concentrar-se na leitura de um livro, aprender novas informações, solucionar problemas, realizar escolhas, manter uma conversa, entre outras. O prejuízo dessas capacidades já era apontado por Kraepelin (1896) e Bleuler (1911) como a característica central da esquizofrenia e, desde essa época, o interesse pelo curso e extensão dos prejuízos vem sendo amplamente estudado (Sharma e Antonova, 2003).

Os déficits cognitivos, segundo os estudos conduzidos no primeiro episódio com pacientes não-tratados, parecem ser prévios ao desenvolvimento da doença. Num estudo de revisão realizado por Torrey (2002) sobre pacientes nunca tratados com medicação antipsicótica, os achados neuropsicológicos indicaram déficits de memória e de aprendizagem, atenção, abstração, linguagem, funcionamento executivo e velocidade psicomotora. Os resultados dos pacientes nunca tratados, comparados aos dos pacientes medicados previamente, foram similares.

Segundo O'Carroll (2000), as alterações neuropsicológicas, que já são observadas logo no primeiro episódio psicótico, parecem sugerir prejuízos quanto ao neurodesenvolvimento. No entanto, ainda não há um consenso sobre o curso do declínio ao longo da doença, pois alguns estudos sugerem uma estabilidade das alterações cognitivas. Ainda assim, esses dados estão longe de ser conclusivos, indicando a necessidade de estudos longitudinais que possam esclarecer tal questão.

Em um estudo de metanálise, Fioravanti *et al.* (2005) revisaram 1.275 artigos, publicados entre 1990 e 2003, e selecionaram 113 estudos (4.365 pacientes e 3.429 controles) nos quais foram investigados cinco domínios cognitivos específicos: QI, memória, linguagem, funções executivas e atenção.

Em todas essas áreas, os pacientes com esquizofrenia apresentaram pior desempenho nos testes neuropsicológicos quando comparados aos do grupo-controle. Pior performance cognitiva também foi observada em relação à memória verbal e funções executivas em parentes não afetados de indivíduos com esquizofrenia por intermédio de uma metanálise que compreendeu 37 estudos (1.639 parentes e 1.380 controles), ratificando a idéia de que tais prejuízos podem refletir uma predisposição para a doença, ou seja, um endofenótipo para a esquizofrenia (Sitskoorn *et al.*, 2004).

A idéia de que essas alterações são prévias ao aparecimento da doença também ganha consistência com os estudos realizados junto a grupo de alto risco para psicose, ou seja, pessoas que ainda não apresentaram a doença, apesar de já manifestarem alguns dos sintomas característicos do transtorno ou fatores de risco. Tais estudos mostram uma performance pior dessa popula-

ção nos testes neuropsicológicos quando comparados aos da população normal (Hawkins *et al.*, 2004; Niendam *et al.*, 2006).

Apesar de um grande número de pesquisas descrever alterações cognitivas na esquizofrenia, ainda não há uma concordância em relação aos aspectos qualitativos e quantitativos desses déficits. Dificuldades com relação às diferenças na escolha das amostras e aos instrumentos de avaliação e interpretação dos resultados levam, com frequência, a conclusões divergentes sobre o assunto (O'Carroll, 2000; Fioravanti *et al.*, 2005). Há ainda controvérsias quanto à questão global dos déficits em relação aos prejuízos específicos, uma vez que muitos estudos mostram alterações neuropsicológicas em vários domínios cognitivos, o que ainda não nos permite afirmar que há um padrão de déficits cognitivos na esquizofrenia (Joyce e Roiser, 2007).

Contudo, performances menos eficientes, em torno de 1,5 a 2,0 desvios-padrão abaixo da população normal, observados nas áreas da atenção, funções executivas, *working memory*, memória e aprendizagem verbal, parecem ser consistentes na maioria dos estudos. Esses déficits também foram considerados os preditores mais solidificados do sucesso ou fracasso nos diferentes aspectos da consequência funcional da esquizofrenia (Peuskens *et al.*, 2005).

Consequências funcionais

Assim como os prejuízos cognitivos, os prejuízos funcionais também são observados tanto no início da doença, como na população de alto risco para psicose, com impacto significativo sobre as atividades da vida diária. Em contraste com o curso episódico dos sintomas psicóticos, as consequências funcionais tendem a ser estáveis por longo tempo em praticamente todos os pacientes, independentemente da gravidade do quadro (Sharma e Antonova, 2003; Niendam *et al.*, 2006).

Na última década, o interesse em investigar a relação entre os prejuízos cognitivos e funcionais na esquizofrenia vem crescendo, o que foi viabilizado por meio de estudos neuropsicológicos. Neste sentido, os instrumentos neuropsicológicos têm sido utilizados para correlacionar os déficits cognitivos com o grau de incapacitação interpessoal e ocupacional relacionado à doença (Green, 1996; Addington e Addington, 1999; Adad *et al.*, 2000). Apesar da diversidade de alterações cognitivas encontradas na esquizofrenia, sabe-se que apenas um número restrito de déficits cognitivos apresenta correlação significativa com o nível de prejuízo funcional, assim, somente alguns déficits foram considerados preditores.

Green (1996) selecionou três áreas como representativas de um bom nível funcional: funcionamento social, funcionamento ocupacional e vida independente. Atividades que envolviam a avaliação dessas três áreas

foram relacionadas com o desempenho dos pacientes com esquizofrenia nos testes neuropsicológicos.

Os resultados indicaram correlação entre:

- funcionamento social e memória declarativa e vigilância;
- funcionamento ocupacional e funções executivas, memória declarativa, memória operacional e vigilância;
- vida independente e funções executivas, memória declarativa e memória operacional.

Resultados similares foram encontrados no estudo realizado por Addington e Addington (1999).

Prejuízos da memória declarativa, atenção (vigilância), memória operacional e das funções executivas têm implicações importantes para a vida diária. O bom funcionamento social, ocupacional e a maior autonomia requerem do indivíduo, a cada momento, a habilidade para aprender novas informações e para usá-las de forma adaptativa como, por exemplo, para lembrar nomes de novos conhecidos, eventos para compartilhar com um amigo, prestar atenção e acompanhar o curso de uma conversa, aprender novas tarefas no trabalho, fazer compras, entre outras atividades.

Neste sentido, os déficits cognitivos podem também ser considerados como um índice limite para a aquisição de novas habilidades (Sharma e Antonova, 2003).

Abordagem medicamentosa dos déficits cognitivos

Duas estratégias medicamentosas têm sido utilizadas para abordagem dos déficits cognitivos na esquizofrenia. A primeira envolve o uso de medicamentos que melhoram a cognição ("cognition enhancers"), os quais atuam em diferentes sistemas de neurotransmissão. Vários estudos foram realizados com agonistas dopaminérgicos, agonistas alfa-2 adrenérgicos, inibidores da acetilcolinesterase e agentes serotoninérgicos, entre outros. Muitos dos estudos são abertos ou então constituem relatos de casos ou séries de casos, havendo poucos

estudos randomizados, duplo-cegos. Os resultados são ainda conflitantes, embora se denote a necessidade de mais estudos comparativos, utilizando baterias neuropsicológicas padronizadas.

Há ainda a dificuldade de lidar com os efeitos adversos desses medicamentos, que eventualmente podem piorar o quadro psicótico (Harvey e McClure, 2006; Bowie e Jaga, 2007).

A segunda estratégia envolve o uso de antipsicóticos que, de todo modo, são utilizados para tratar o quadro agudo da doença, bem como para evitar recaídas no tratamento de manutenção.

Os antipsicóticos de primeira geração parecem apresentar um discreto benefício quanto à cognição na esquizofrenia. Mishara e Goldberg (2004) fizeram uma metanálise de estudos, comparando o efeito cognitivo de antipsicóticos de primeira geração e placebo, e observaram um tamanho de efeito de 0,22. Os autores não observaram correlação entre dose do antipsicótico e efeito cognitivo, tampouco entre sintomatologia e efeito cognitivo. Eles chamam a atenção para uma série de limitações metodológicas dos estudos incluídos na metanálise, as quais poderiam comprometer a interpretação dos resultados.

Os antipsicóticos de segunda geração têm sido extensivamente estudados quanto aos seus efeitos na cognição de portadores de esquizofrenia. Muitos dos estudos são duplo-cegos, comparativos a antipsicóticos de primeira geração, especialmente o haloperidol. Outros estudos referem-se à substituição (*switching*) de um antipsicótico de primeira geração para um de segunda geração. De um modo geral, os antipsicóticos de segunda geração têm um efeito benéfico, melhorando o desempenho dos pacientes em várias áreas cognitivas (Figura 1) (Harvey e Keefe, 2001; Woodward *et al.*, 2005).

Os resultados mostram um efeito positivo, variável conforme a dimensão cognitiva que está sendo avaliada. Alguns estudos mostram também diferenças de ação nos mais diversos domínios cognitivos entre os antipsicóticos utilizados (Figura 2). Tais diferenças

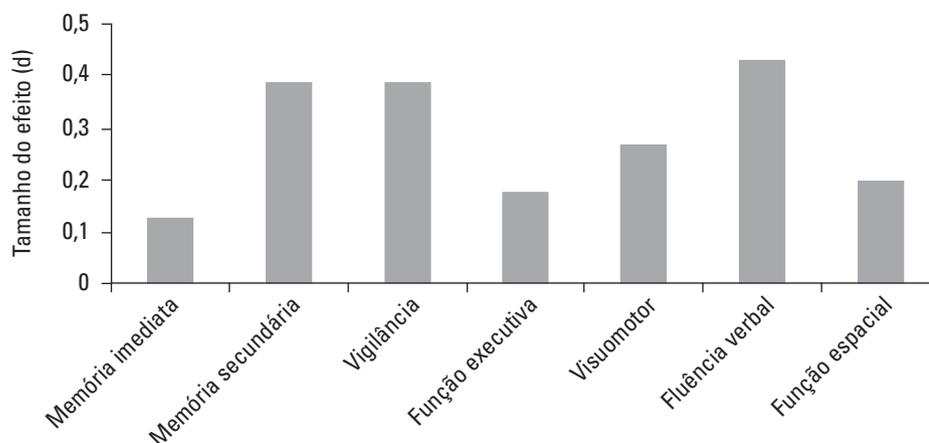


Figura 1. Efeito dos antipsicóticos de segunda geração na cognição na esquizofrenia. Adaptado de Harvey e Keefe, 2001.

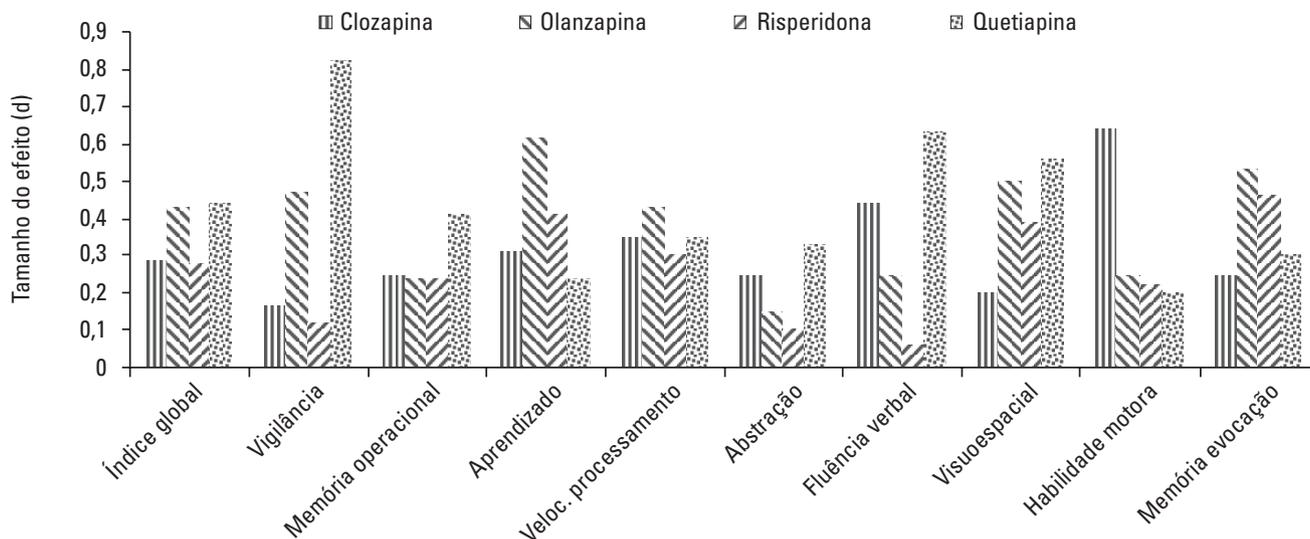


Figura 2. Alterações cognitivas em estudos com diferentes antipsicóticos de segunda geração. Adaptado de Woodward *et al.* 2005.

ainda precisam ser mais bem estudadas e ainda não constituem indicação diferencial para o uso deste ou daquele antipsicótico diante de um paciente com um determinado déficit cognitivo específico.

De um modo geral, admite-se, atualmente, que os antipsicóticos de segunda geração têm um impacto positivo na cognição, conforme mensuração por testes neuropsicológicos. O significado dessa melhoria cognitiva no desempenho funcional e social dos pacientes ainda não se revela claro, embora alguns estudos demonstrem que, juntamente com outras abordagens, os antipsicóticos de segunda geração podem contribuir para um melhor desempenho cognitivo dos pacientes, facilitando as abordagens psicossociais.

Reabilitação neuropsicológica

Ao longo de várias décadas, o prejuízo funcional da doença tem sido basicamente tratado por intermédio dos programas de reabilitação psicossociais (Kurtz *et al.*, 2001), que objetivam especificamente o treino de habilidades sociais, ocupacionais, autocuidado e vida independente amparado por técnicas comportamentais. Contudo, os resultados nesta área têm sido pouco expressivos, indicando que algum outro fator poderia estar interferindo nos efeitos dessas intervenções. Atualmente, os déficits cognitivos são reconhecidos como fatores centrais desses resultados.

Considerando o fato de que estes programas são baseados nos modelos de aprendizagem e de que os déficits cognitivos limitam a aquisição de novas informações e habilidades, pode-se supor que quanto mais graves forem os déficits cognitivos, principalmente aqueles relacionados à atenção, à memória e às funções executivas, menor é a chance de os pacientes com esquizofrenia se beneficiarem de tais programas. Além

disso, os sintomas negativos estão associados ao menor benefício das intervenções em reabilitação psiquiátrica (Sharma e Antonova, 2003).

Contudo, estudos experimentais com ênfase no treino cognitivo sistemático têm revelado alguns resultados positivos com pacientes esquizofrênicos (Kurtz *et al.*, 2001). Os autores revisaram e analisaram os estudos de reabilitação cognitiva em três áreas: funções executivas, atenção e memória. Os resultados indicaram que os pacientes obtiveram melhora na execução do teste de classificação de cartas (Wisconsin Card Sorting Test), observada por intermédio das mensurações de erros perseverativos, categorias completas e nível conceitual de respostas, tendo como base as intervenções específicas, como instruções ampliadas e reforço das contingências. Melhora da habilidade atencional e da memória foi observada por meio do treino de sustentação da atenção e procedimentos de codificação. Além disso, o treino dessas habilidades levou a uma melhora do reconhecimento dos sinais sociais.

O modelo compensatório comumente utilizado na reabilitação médica tem sido considerado o mais apropriado para minimizar o impacto dos déficits cognitivos na vida diária (Bellack *et al.*, 1999). Assim, o emprego de estratégias compensatórias, como o uso de anotações e checagem e a utilização de pistas visuais, assim como o treino das habilidades cognitivas, podem contribuir de forma efetiva para a minimização das conseqüências funcionais dos déficits cognitivos na esquizofrenia.

Apesar de os resultados nessas áreas serem considerados promissores (Kurtz *et al.*, 2001; Peuskens *et al.*, 2005), uma série de questões continua em aberto, como aquelas relacionadas à sustentação dos ganhos obtidos por intermédio do programa de reabilitação cognitiva e à generalização desses ganhos para as outras atividades da vida diária. Além disso, a maioria dos estudos que

foram revisados e analisados continha amostras de pacientes crônicos, ou seja, com maior grau de prejuízo cognitivo e, conseqüentemente, maior sintomatologia negativa (Kurtz *et al.*, 2001). Neste sentido, o trabalho de reabilitação cognitiva poderia alcançar um efeito ainda maior com populações menos prejudicadas, como os pacientes de primeiro episódio ou então por meio da intervenção precoce na população de alto risco.

Referências

- Adad, M.A.; Castro, R.; Mattos, P. - Aspectos neuropsicológicos da esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 22 (supl. 1): 31-34, 2000.
- Addington, J.; Addington, D. - Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 25(1): 173-182, 1999.
- Bellack, A.; Gold, J.M.; Buchanan, R.W. - Cognitive rehabilitation for schizophrenia: problems, prospects, and strategies. *Schizophrenia Bulletin* 25 (2): 257-274, 1999.
- Bowie, C.R.; Jaga, K. - Methods for treating cognitive deficits in schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 7(3): 281-287, 2007.
- Fioravanti, M.; Carlone, O.; Vitale, B.; Cinti, M.E.; Clare, L. - A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology Review* 15(2): 73-95, 2005.
- Green, M.F. - What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry* 153: 321-330, 1996.
- Harvey, P.D.; Keefe, R.S. - Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 158(2): 176-184, 2001.
- Harvey, P.D.; McClure, M.M. - Pharmacological approaches to the management of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Drugs* 66(11): 1465-1473, 2006.
- Hawkins, K.A.; Addington, J.; Keefe, R.S.; Christensen, B.; Perkins, D.O.; Zipurksy, R. - Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. *Schizophr Res* 67(2-3): 115-112, 2004.
- Joyce, E.M.; Roiser, J.P. - Cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Current Opinion of Psychiatry* 20(3): 268-272, 2007.
- Kurtz, M.M.; Moberg, P.J.; Gur, R.C.; Gur, R.E. - Approaches to cognitive remediation of neuropsychological deficits in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Neuropsychology Review* 11(4): 197-210, 2001.
- Mishara, A.L.; Goldberg, T.E. - A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry* 55(10): 1013-1022, 2004.
- Niendam, T.A.; Bearden, C.E.; Johnson, J.K.; McKinley, M.; Loewy, R.; O'Brien, M. - Neurocognitive performance and functional disability in the psychosis prodrome. *Schizophrenia Research* 84: 100-111, 2006.
- O'Carroll R. - Cognitive impairment in schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment* 6:161-168, 2000.
- Peuskens, J.; Demily, C.; Thibaut, F. Treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia. - *Clinical Therapeutics* 27 (Suppl A): S25-S37, 2005.
- Sharma, T.; Antonova, L. - Cognitive function in schizophrenia deficits: functional consequences and future treatment. *Psychiatric Clinics of North America* 26: 25-40, 2003.
- Sitskoorn, M.M.; Aleman, A.; Ebisch, S.J.H.; Appels, M.C.M.; Kahn, R.S. - Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research* 71: 285-295, 2004.
- Torrey, E.F. Studies of individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medications: a review. *Schizophrenia Research* 58: 101-115, 2002.
- Woodward, N.D.; Purdon, S.E.; Meltzer, H.Y.; Zald, D.H. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 8(3): 457-472, 2005.