

CLARISSA DE ROSALMEIDA DANTAS

**PSICOPATOLOGIA DOS SINTOMAS NEGATIVOS DA
ESQUIZOFRENIA:
SÍNDROMES DEFICITÁRIA E NÃO-DEFICITÁRIA**

CAMPINAS

2011

CLARISSA DE ROSALMEIDA DANTAS

**PSICOPATOLOGIA DOS SINTOMAS NEGATIVOS DA
ESQUIZOFRENIA:
SÍNDROMES DEFICITÁRIA E NÃO-DEFICITÁRIA**

*Tese de doutorado apresentada à Pós-graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas, para a obtenção do título de Doutor em
Ciências Médicas, área de concentração em Saúde Mental.*

ORIENTADOR: PROF. DR. CLÁUDIO EDUARDO MÜLLER BANZATO

CAMPINAS

2011

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecária: Rosana Evangelista Poderoso – CRB-8ª / 6652

D235p Dantas, Clarissa de Rosalmeida
Psicopatologia dos sintomas negativos da esquizofrenia: síndromes deficitária e não-deficitária. / Clarissa de Rosalmeida Dantas. -- Campinas, SP : [s.n.], 2011.

Orientador : Cláudio Eduardo Müller Banzato
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Esquizofrenia. 2. Psicopatologia. 3. Cognição. 4. Testes neuropsicológicos. I. Banzato, Cláudio Eduardo Müller. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em Inglês: The psychopathology of schizophrenia's negative symptoms: schizophrenia with and without the deficit syndrome

Keywords: • Schizophrenia
• Psychopathology
• Cognition
• Neuropsychological tests

Titulação: Doutor em Ciências Médicas
Área de Concentração: Saúde Mental

Banca examinadora:

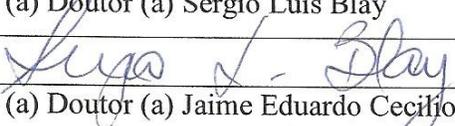
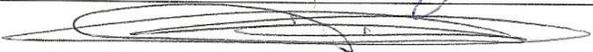
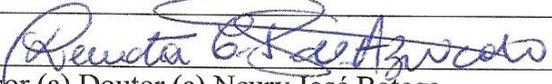
Prof. Dr. Cláudio Eduardo Müller Banzato
Prof. Dr. Sérgio Luis Blay
Prof. Dr. Jaime Eduardo Cecílio Hallak
Prof. Dr. Neury José Botega
Prof. Dr. Renata Cruz Soares de Azevedo

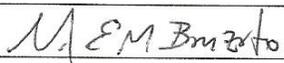
Data da defesa: 25.03.2011

Banca examinadora de Tese de Doutorado

Clarissa de Rosalmeida Dantas

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Claudio Eduardo Muller Banzato

Membros:
Professor (a) Doutor (a) Sérgio Luis Blay

Professor (a) Doutor (a) Jaime Eduardo Cecilio Hallak

Professor (a) Doutor (a) Renata Cruz Soares de Azevedo

Professor (a) Doutor (a) Neury José Botega

Professor (a) Doutor (a) Claudio Eduardo Muller Banzato


Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 25/03/2011

*Aos meus queridos Ricardo e Rodrigo,
pela alegria nossa de cada dia.*

AGRADECIMENTOS

A realização da pesquisa que originou a presente tese foi possível graças ao apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processo N^o 08/09488-8) e à colaboração de muitas pessoas. Gostaria de estender meus agradecimentos a todos que contribuíram para este trabalho, aqui representados por: Sônia Bianchini, coordenadora, Vanessa Modolo, psiquiatra, e toda a equipe do CAPS Integração, verdadeiros parceiros neste projeto; Karina Diniz Oliveira, psiquiatra que, sempre tão solícita, viabilizou a extensão da pesquisa ao CAPS “Toninho”; Bruno Gimenez e Paula Teixeira Fernandes pesquisadores comprometidos e assíduos na realização das avaliações neuropsicológicas; Nádia Simão e Ani Keuchguerian pelo acolhimento aos pacientes e familiares entrevistados no ambulatório de psiquiatria do HC-Unicamp; e Cleide Aparecida Moreira Silva, por suas valiosas disponibilidade e presteza no apoio técnico estatístico.

Pacientes e familiares cederam tempo e energia para participarem desta pesquisa. Tenho para com eles uma dívida e desejo que sua participação neste trabalho possa de alguma forma, ainda que muito indireta, reverter-se em benefício, se não para eles próprios, para outras pessoas com dificuldades semelhantes.

Agradeço a confiança depositada em mim pelos professores Sérgio Luis Blay, Neury José Botega, Paulo Dalgarrondo, Florindo Stella e Renata Cruz Soares de Azevedo.

Sou profundamente grata ao Cláudio Banzato por motivos que ultrapassam, em larga medida, mesmo aqueles que o melhor dos professores daria a seus alunos. A dedicação com que orientou a realização deste trabalho, o incentivo constante e o apoio decisivo em momentos críticos, que tão generosamente tem me proporcionado desde que nos conhecemos, são apenas alguns dentre esses tantos motivos.

SUMÁRIO

	PÁG.
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	15
LISTA DE QUADROS	17
LISTA DE TABELAS	19
RESUMO	21
ABSTRACT	23
1. INTRODUÇÃO	25
1.1 Apresentação da tese	25
1.2 Esquizofrenia	28
1.2.1 Breve histórico do conceito	31
1.2.2 Dimensões sintomatológicas	36
Comprometimento cognitivo	37
Sintomas negativos	39
1.2.3 Subtipos de esquizofrenia	42
1.2.4 Síndrome deficitária da esquizofrenia	46
2. OBJETIVOS	51
3. MÉTODOS	53
3.1 Tradução e adaptação do SDS	53
3.2 Estudo comparativo entre pacientes com e sem síndrome deficitária	53
3.2.1 Locais de seleção dos pacientes	53
3.2.1 Seleção dos pacientes	54
3.2.2 Procedimentos	55
Avaliação psicopatológica	56
Avaliação neuropsicológica	66
3.2.3 Análises estatísticas	73
4. RESULTADOS	77
4.1. Confiabilidade entre avaliadores	77
4.2. Descrição da amostra	78

4.3	Análise fatorial da avaliação neuropsicológica	84
4.4	Artigos	86
4.4.1	Artigo 1: <i>Deficit and nondeficit schizophrenia: boundaries in question</i>	88
4.4.2	Artigo 2: <i>Insight controlled for cognition in deficit and nondeficit schizophrenia</i>	94
4.5	Resultados adicionais	103
4.5.1	Outras comparações entre os grupos de pacientes	103
4.5.2	Correlações entre sintomas negativos, outras dimensões psicopatológicas e desempenho cognitivo	108
4.5.3	Correlações entre desempenho cognitivo global e gravidade de sintomas psicopatológicos	110
5.	DISCUSSÃO	113
5.1	Deficitários versus não-deficitários	117
5.1.1	Variáveis sócio-demográficas e de história psiquiátrica	117
5.1.2	Variáveis psicopatológicas	120
5.1.3	Desempenho neuropsicológico	128
5.2	Não-deficitários duvidosos	136
6.	CONCLUSÕES	143
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	147
8.	APÊNDICES	
	Apêndice 1 - Capítulo " <i>Cognition in schizophrenia: an introduction for the clinician</i> "	165
	Apêndice 2 - Roteiro para a Síndrome Deficitária	203
	Apêndice 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	209
	Apêndice 4 - Entrevista – Dados Sócio-Demográficos e Clínicos	213
	Apêndice 5 - Artigo " <i>Raising awareness of values in the recognition of negative symptoms of schizophrenia</i> "	217
9.	ANEXOS	
	Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa - Faculdade de Ciências Médicas - Unicamp	225
	Anexo 2 - Autorização da Secretaria Municipal de Saúde - Prefeitura	227

Municipal de Campinas

Anexo 3 - Parecer da Comissão de Ética Médica do Serviço de Saúde Dr. Cândido Ferreira	229
Anexo 4 - Autorização da editora Elsevier para utilização dos artigos	231

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CCPG	Comissão Central de Pós-Graduação
CDSS	Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease</i>
CID10	Código Internacional de Doenças – 10 ^a . Versão
CNPq	<i>Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico</i>
CPG	Comissão de Pós-Graduação
DP	Desvio padrão
DS	<i>Deficit Syndrome</i>
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4 ^a . Revisão
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
MEEM, MMSE, MINI-MENTAL	Mini-Exame do Estado Mental
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>
SANS	<i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
SD	Síndrome Deficitária
SDS	<i>Schedule for the Deficit Syndrome</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TFCR, RCFT	Teste de Figuras Complexas de Rey
TFV, VTF	Tarefas de Fluência Verbal
TMT	<i>Trail Making Test</i>
TNB	Teste de Nomeação de Boston
TTA	Teste de Trilhas A
TTB	Teste de Trilhas B
UKU	<i>Ugvalg for Kliniske Undergelser</i> - Escala UKU de Efeitos Colaterais

WAIS	Escala Wechsler de Inteligência
WAIS-III	Escala Wechsler de Inteligência - Versão III

LISTA DE QUADROS

	<i>PÁG.</i>
Quadro 1 – Critérios diagnósticos para a Síndrome Deficitária	45
Quadro 2 – Instrumentos utilizados na avaliação psicopatológica	57
Quadro 3 – Instrumentos utilizados na avaliação neuropsicológica	66

LISTA DE TABELAS

		PÁG.
Tabela 1	Coeficientes de confiabilidade entre avaliadores para os instrumentos utilizados na avaliação psicopatológica	78
Tabela 2	Características sócio-demográficas dos pacientes incluídos no estudo	79
Tabela 3	Dados clínicos e de história psiquiátrica dos pacientes que completaram as avaliações	80
Tabela 4	Outros diagnósticos para os quais os pacientes incluídos no estudo preencheram critérios	81
Tabela 5	Escore nas escalas de avaliação psicopatológica	82
Tabela 6	Escore obtidos pelos pacientes nos testes neuropsicológicos	83
Tabela 7	Medidas de adequação dos dados para análise fatorial	84
Tabela 8	Análise fatorial dos testes neuropsicológicos: cargas fatoriais	85
Tabela 9	Comunalidades referentes ao modelo com um fator para o conjunto dos testes neuropsicológicos	86
Artigo 1		
Table 1	<i>Sociodemographic and clinical characteristics of deficit, ambiguous nondeficit and nondeficit groups</i>	91
Artigo 2		
Table 1	<i>Sociodemographic and clinical characteristics of deficit and</i>	99

nondeficit groups

Tabela 10	Comparação entre pacientes deficitários e não-deficitários de certeza quanto à frequência de antecedentes psiquiátricos	103
Tabela 11	Comparação entre deficitários, não-deficitários duvidosos e não-deficitários de certeza quanto aos psicofármacos em uso e quanto ao local de tratamento	106
Tabela 12	Comparação entre deficitários, não-deficitários duvidosos e não-deficitários de certeza quanto ao desempenho em testes neuropsicológicos	107
Tabela 13	Correlações entre o escore total na SANS e escores totais nas demais escalas de avaliação psicopatológica	109
Tabela 14	Correlações entre o escore total na SANS e os escores nos testes neuropsicológicos	110
Tabela 15	Correlações entre o escore do Fator Cognitivo e a gravidade de sintomas psicopatológicos	111
Apêndice 1		
<i>Table 1</i>	<i>Comparison between MATRICS' and CNTRICS' features</i>	176

A Síndrome Deficitária (SD) da esquizofrenia, um subtipo definido pela presença de sintomas negativos proeminentes, persistentes e primários, hipoteticamente representa uma doença específica, distinta das formas não-deficitárias da esquizofrenia. **Objetivos:** Identificar, em uma amostra brasileira, diferenças sócio-demográficas, de história psiquiátrica, psicopatológicas, de qualidade de vida e de desempenho cognitivo entre pacientes com e sem SD. **Métodos:** Categorizamos 85 pacientes esquizofrênicos quanto à presença da SD utilizando a versão brasileira do *Schedule for the Deficit Syndrome* (SDS). Aqueles que apresentavam sintomas negativos proeminentes e persistentes cuja natureza primária ou secundária não pôde ser estabelecida, usualmente seriam classificados como “não-deficitários” segundo as regras do SDS, mas foram categorizados em um grupo chamado “não-deficitários duvidosos”. Para a avaliação de sintomas positivos, negativos e depressivos, de insight e de qualidade de vida foram utilizadas as escalas: BPRS, SAPS, SANS, Calgary de Depressão, Roteiro para a Avaliação do Insight – Versão Expandida (SAI-E) e Escala de Qualidade de Vida (QLS). De forma independente foram aplicados os testes neuropsicológicos: MINI-MENTAL; as subescalas Raciocínio Matricial, Vocabulário, Símbolos, Completar Figuras e Dígitos da WAIS; Trilhas A e B; Teste de Nomeação de Boston; Figuras Complexas de Rey e Tarefas de Fluência Verbal. Uma análise fatorial das variáveis neuropsicológicas gerou um modelo com um único fator que explicou 56,2% da variância observada, denominado “fator cognitivo”. Escores fatoriais foram calculados e comparados entre os três grupos. **Resultados:** Satisfizeram critérios para a SD, 29 pacientes (34,2%), 12 pacientes foram categorizados como não-deficitários duvidosos (14,1%) e 44 como “não-deficitários de certeza” (51,8%). Comparados aos não-deficitários de certeza, pacientes deficitários eram significativamente mais inativos, tinham maior tempo de doença mental, maior gravidade de psicopatologia geral e de sintomas negativos, pior qualidade de vida e pior desempenho cognitivo global (avaliado pelo escore do “fator cognitivo”) e

em tarefas de fluência verbal. Pacientes deficitários tenderam a apresentar pior insight, mas tal tendência desapareceu quando a análise foi controlada pelo escore do “fator cognitivo”. Comparados a pacientes não-deficitários de certeza, não-deficitários duvidosos eram significativamente mais inativos, apresentavam menor escolaridade, início da doença mais precoce, maior número de hospitalizações, maior gravidade de psicopatologia geral e de sintomas negativos, pior qualidade de vida e pior desempenho em tarefas de fluência verbal. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos deficitários e não-deficitários duvidosos em relação a qualquer uma das variáveis estudadas.

Conclusões: As características encontradas no grupo deficitário em relação ao não-deficitário de certeza são consistentes com vários dos fatores associados à SD relatados na literatura, mas devem ser interpretadas à luz da própria definição e dos procedimentos para diagnóstico da SD e da preponderância de sintomas negativos neles implicada. Dentre tais características, o pior funcionamento cognitivo global parece ser um importante mediador da relação entre SD e manifestação do insight. As diferenças significativas observadas entre pacientes não-deficitários duvidosos e não-deficitários de certeza apontam limitações da categorização dicotômica de pacientes esquizofrênicos quanto à presença da SD e apóiam a incorporação de uma concepção dimensional da sintomatologia deficitária da esquizofrenia em avaliação clínica e pesquisa.

ABSTRACT

Deficit Schizophrenia (DS), a putative subtype defined by the presence of prominent, persistent and primary negative symptoms, has been proposed to represent a disease distinct from other forms of schizophrenia. **Objective:** to compare patients with and without DS regarding demographic variables, psychiatric history, psychopathology severity, insight, quality of life and cognitive performance. **Methods:** We studied 85 schizophrenic outpatients who were assessed for the presence of DS by the *Schedule for the Deficit Syndrome* (SDS). Patients who presented persistent negative symptoms that could not be unequivocally judged as either primary or secondary were categorized into a “ambiguous nondeficit” group. According to the SDS's instructions, such patients would be usually assigned as nondeficit. Patients' symptoms severity was assessed with BPRS, SAPS, SANS and Calgary Depression Scale for Schizophrenia. Insight was assessed with the Schedule for the Assessment of Insight – Expanded Version and quality of life with Heinrich's Quality of Life Scale. Cognitive performance was assessed using the tests: MMSE; the subscales Matrix Reasoning, Vocabulary, Digit Symbol, Picture Completion and Digit Spam of the Wechsler Adult Intelligence Scale - III; Trail Making Tests A and B; The Boston Naming Test; Rey Complex Figure Test and Verbal Fluency Tasks. A factor analysis was performed in order to reduce neuropsychological variables to a smaller set of data. It yielded a model with a single factor (named “cognitive factor”) accounting for 56.2% of variance. Factorial scores were calculated and compared across groups. **Results:** Criteria for the DS were met by 29 (34.1%) patients, 12 (14.1%) patients were categorized as ambiguous nondeficit and 44 (51.8%) as definite nondeficit. Compared to the definite nondeficit group, deficit patients were significantly more inactive; they had longer illness duration, and presented more severe global psychopathology and more severe negative symptoms. Deficit patients had worse quality of life, worse global cognitive

performance (“cognitive factor” scores) and worse verbal fluency. We found a tendency to poorer insight in the deficit group. However, such tendency disappeared when analysis was controlled for global cognition. Compared to the definite nondeficit group, the ambiguous nondeficit patients were significantly more inactive, had lower schooling, earlier onset of illness, and more previous hospitalizations. Relative to definite nondeficit, ambiguous nondeficit patients presented significantly more severe global psychopathology and more severe negative symptoms, worse quality of life, and worse performance on verbal fluency tasks. No significant difference was found between the ambiguous nondeficit group and the deficit one. **Conclusions:** We found differences between deficit and definite nondeficit patients that are consistent with reported features of the DS. However, such differences should be interpreted with caution, as they might be, at least in part, determined by DS definition and diagnostic procedures, and by the severity of negative symptoms associated with DS. Worse cognitive performance might be an important mediator of deficit symptomatology and insight. The differences between ambiguous nondeficit and definite nondeficit groups might raise doubts about the dichotomous categorization of schizophrenic patients into deficit or nondeficit groups and they support recent suggestions that deficit may be conceived as a dimension.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação da tese

A pesquisa que originou a presente tese integra um projeto mais amplo de estudo dos sintomas negativos da esquizofrenia, intitulado “Psicopatologia dos sintomas negativos da esquizofrenia”. Financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processo FAPESP Nº 08/09488-8), o projeto coordenado pelo orientador deste doutorado, Cláudio E. M. Banzato, professor associado do Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (FCM-Unicamp), contou ainda com a participação de outros pesquisadores ligados à FCM-Unicamp: Erika Fernandes Costa Pellegrino, graduanda em medicina e aluna de iniciação científica da FCM-Unicamp; Bruno Raposo Barros, mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, área de concentração em saúde mental, Paula Teixeira Fernandes, psicóloga e pesquisadora associada ao Departamento de Neurologia e Li Li Min, professor associado do Departamento de Neurologia.

O projeto geral, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-Unicamp (parecer CEP Nº 734/2008 em anexo: Anexo 1), propunha desde a tradução e adaptação para uso no Brasil de instrumentos de avaliação de sintomas negativos e de categorização de pacientes esquizofrênicos quanto à presença da Síndrome Deficitária (definida por sintomas negativos proeminentes, persistentes e primários), passando pela exploração das associações entre

sintomas negativos, qualidade de vida dos pacientes e sobrecarga familiar; até a comparação entre pacientes com e sem síndrome deficitária quanto ao volume de estruturais cerebrais específicas.

Esta tese abrange especificamente o estudo da síndrome deficitária através da comparação entre pacientes deficitários e não-deficitários quanto a variáveis sócio-demográficas e clínicas e quanto ao desempenho neurocognitivo. Testamos ainda as próprias regras de categorização de pacientes esquizofrênicos quanto à presença da síndrome, através do estudo, em separado, de um terceiro grupo de pacientes: aqueles que apresentavam sintomas negativos proeminentes e persistentes, cuja natureza primária ou secundária não pôde ser definida.

A tese está estruturada de acordo com a INFORMAÇÃO CCPG -002/06, da Comissão Central de Pós-Graduação da Unicamp, que faculta ao orientador, com a aprovação da Comissão de Pós-Graduação (CPG) da Unidade, incluir em capítulos ou apêndices da tese, cópias de artigos de autoria ou co-autoria do candidato já publicados ou submetidos para publicação em revistas científicas, redigidos no idioma exigido pelo veículo de divulgação.

No primeiro capítulo, segue a esta apresentação, uma revisão de literatura que não pretende ser exaustiva, nem sequer sistemática, mas tão somente fornecer um panorama das pesquisas e discussões que deram origem a este trabalho e com as quais ele dialoga. Uma revisão mais extensa enfocando comprometimento cognitivo na esquizofrenia, redigida para constituir um capítulo de livro internacional, foi incluída como apêndice da tese (Apêndice 1).

O segundo capítulo apresenta os objetivos que nortearam o recorte da pesquisa mais ampla que constitui o tema desta tese e os objetivos específicos de um dos artigos incluídos no capítulo “Resultados”.

Em comunicado de 15/09/2009 da CPG-FCM, definiu-se que os capítulos “Métodos” e “Resultados” poderiam ser substituídos pelos artigos derivados da pesquisa. Entretanto, optamos por manter como terceiro capítulo uma descrição mais detalhada dos métodos empregados neste trabalho, a qual não é possível no espaço restrito dos artigos científicos.

No quarto capítulo, “Resultados”, apresentamos uma descrição da amostra geral seguida por dois artigos redigidos em inglês. O primeiro, “*Deficit and nondeficit schizophrenia: boundaries in question*” é uma carta ao editor publicada *online* pela *Schizophrenia Research*, em 04 de fevereiro de 2011. O segundo, “*Insight controlled for cognition in deficit and nondeficit schizophrenia*”, é uma comunicação breve publicada *online* também pela *Schizophrenia Research*, em 25 de fevereiro de 2011 (uma cópia da autorização da editora Elsevier para inclusão dos artigos na tese impressa e na versão eletrônica disponível no Banco de Teses da Universidade encontra-se no Anexo 4). Encerramos o capítulo com resultados adicionais, complementares àqueles que constituem os artigos.

No quinto capítulo buscamos ampliar e integrar a discussão dos resultados apresentados no corpo da tese e em cada artigo, e por fim, no sexto capítulo apresentamos as conclusões gerais do trabalho.

1.2 Esquizofrenia

A esquizofrenia está entre as 20 principais causas globais de incapacidade, segundo relatório da Organização Mundial de Saúde (1), e entre as dez principais causas globais de anos vividos com doença para ambos os sexos, em todas as idades.

A mortalidade entre pessoas com esquizofrenia, embora existam diferenças entre países, é universalmente aumentada – cerca de duas vezes mais alta do que a esperada em uma população geral de idade e gênero similares (2) – e sua expectativa de vida é reduzida em aproximadamente 15 a 20 anos (3). Cerca de 10% do excesso de mortalidade associado à esquizofrenia são atribuíveis ao maior risco de acidentes, e um quarto, às taxas mais altas de suicídio. Estima-se que 5% das pessoas com esquizofrenia morram por suicídio e que um terço faça pelo menos uma tentativa de suicídio ao longo da vida (4).

Ainda que individualmente o comprometimento funcional associado à esquizofrenia seja muito variável, o risco de desemprego e de tornar-se morador de rua é significativamente maior entre esquizofrênicos (3). A severidade dos sintomas, entre outros fatores, afeta a qualidade de vida do paciente, tanto percebida subjetivamente, quanto avaliada objetivamente (5). Familiares também têm sua qualidade de vida afetada e referem maiores sobrecargas subjetiva e objetiva que familiares de pacientes com outras doenças crônicas (6). O estigma associado à condição persiste, apesar de esforços para representá-la junto ao público em geral como “uma doença como outra qualquer” (7), e contribui para o custo individual, familiar e social da esquizofrenia.

Estudos sobre o impacto social e econômico da esquizofrenia ainda são incipientes, mas apontam para um elevado custo econômico associado à condição, tanto em termos de gastos diretos, quanto de perda de produtividade (8).

Epidemiologia

Dados de 55 estudos de incidência da esquizofrenia, conduzidos em 33 países e publicados entre 1965 e 2001, foram revisados em uma meta-análise recente que pôs em questão algumas noções bem estabelecidas sobre a epidemiologia da esquizofrenia (9), tais como a de que a esquizofrenia incide igualmente em homens e mulheres e em diferentes sociedades (10). A incidência mediana obtida naquela meta-análise (9) foi de 15,2 casos novos por uma população de 100.000, por ano (com intervalo de confiança de 80% de 8 a 43 por 100.000, por ano). Encontrou-se uma variabilidade considerável na incidência de esquizofrenia (maior que cinco vezes) entre os diferentes locais e maiores incidências associadas a sexo masculino, migração e urbanicidade (9).

Uma revisão sistemática de 188 estudos de 46 países (11) gerou estimativas de prevalência para esquizofrenia mais baixas do que as estabelecidas até então (10), mas confirmou a noção da existência de bolsões de baixa e de alta prevalência. A prevalência pontual mediana encontrada naquela meta-análise foi de 4,6 por 1000 pessoas (intervalo de confiança de 80% de 1,9 a 10,0/1000) e a prevalência mediana ao longo da vida foi de 4,0 por 1000 pessoas (intervalo de confiança de 80% de 1,6 a 12,1/1000). Maior prevalência de

esquizofrenia esteve associada à migração, mas diferentemente do que se verifica para a incidência, não houve diferenças de prevalência entre ambientes urbanos e rurais, nem entre homens e mulheres, e há maior prevalência em países mais desenvolvidos comparados a países menos desenvolvidos, e em classes sócio-econômicas mais baixas, comparadas a classes mais altas dentro de uma mesma sociedade (10, 11).

Um estudo epidemiológico realizado no Brasil, relatado por Mari (12) (2001), encontrou prevalência de esquizofrenia de 5,7 por 1000 homens e 3,6 por 1000 mulheres.

O risco médio de desenvolver de esquizofrenia ao longo da vida é 0,7% (10). Em desacordo com a idéia prévia de que tal risco era igual para homens e mulheres, estudos recentes apontam para um risco relativo homens-mulheres de cerca de 1,4 (9, 13).

Diversos fatores de risco ambientais, cuja exata relevância permanece indeterminada, têm sido associados, com maior ou menor consistência, ao desenvolvimento da esquizofrenia: migração e urbanicidade (9), idade paterna avançada quando da concepção, má nutrição ou infecção materna no primeiro ou segundo trimestre de gestação, complicações obstétricas e perinatais, nascimento durante o fim do inverno ou começo da primavera (efeito mais forte quanto maior a latitude e a intensidade do inverno), uso de *cannabis* durante a adolescência (10).

Mais de dois terços dos casos de esquizofrenia ocorrem esporadicamente, mas ter um membro afetado na família aumenta substancialmente o risco de desenvolver a doença (10) e tal risco cresce na medida em que aumenta a

afinidade genética com o familiar afetado (14). Quem tem um gêmeo dizigótico, ou outro parente de primeiro grau afetado, sofre um risco relativo para a esquizofrenia de 9 a 18, quem tem um gêmeo monozigótico afetado apresenta um risco relativo de 50 a 70 (10, 14). Fatores genéticos isolados e a interação genes-ambiente determinam, em conjunto, 80% da suscetibilidade ao desenvolvimento da doença.

As bases genéticas da esquizofrenia têm sido objeto de intensa investigação, mas o que se pode concluir até o momento é que não há um locus genético único que possa explicar uma parcela substancial da herdabilidade da doença e um grande número de genes de suscetibilidade candidatos podem contribuir para o risco genético para a esquizofrenia (10).

1.2.1 Breve histórico do conceito

A definição de esquizofrenia passou por diversas transformações ao longo do século XX, tornando-se mais abrangente em determinados momentos, ou mais restritiva em outros, sob a influência de fatores como: modelos de doença prevalentes, dados de pesquisa emergentes, tratamentos disponíveis e preocupações clínicas preponderantes em cada período (3).

O conceito atual de esquizofrenia deve tributo aos trabalhos de autores como Kraepelin (15), Bleuler (16), Jaspers (17) e Schneider (18). Reconhecendo a heterogeneidade de manifestações clínicas associadas à esquizofrenia, todos esses autores buscaram identificar características essenciais ou definidoras da doença, e ao mesmo tempo explicar sua diversidade de expressões (19).

Kraepelin (15) foi o primeiro a descrever, sob a denominação *dementia praecox*, o quadro clínico que conhecemos hoje por esquizofrenia. A definição kraepeliniana de “demência precoce” tendia a ser politética, isto é, o autor descreveu uma ampla gama de anormalidades de percepção, atenção, memória, pensamento, linguagem, volição e afeto, bem como delírios e alucinações, nenhuma das quais deveria necessariamente estar presente em cada caso particular. Entretanto, ao tentar estabelecer uma visão geral do quadro clínico psíquico da “demência precoce”, Kraepelin enfatizava dois grupos principais de transtornos que caracterizavam a doença: “a perda da unidade interna das atividades do intelecto, da emoção e da vontade em si mesmas, e entre umas e outras” (15, p.88); e “um enfraquecimento daquelas atividades emocionais que permanentemente formam as fontes principais da volição” (15, p.87), em decorrência do qual

... a atividade mental e o instinto para a ocupação se silenciam. O resultado desta parte do processo mórbido é o embotamento emocional, a falha de atividades mentais, a perda do domínio sobre a vontade, do esforço e da capacidade para a ação independente. A essência da personalidade é, deste modo destruída, a melhor e a mais preciosa parte de seu ser é dela arrancada, como Griesinger certa vez o expressou. Com a aniquilação da vontade pessoal, a possibilidade de um desenvolvimento mais amplo, a qual é inteiramente dependente da atividade da volição, é perdida. (15, p.87. Tradução da autora.)

Bleuler (16), que cunhou o termo “esquizofrenia”, tentou definir a síndrome nomoteticamente, isto é, ele descreveu o que considerava serem sintomas

patognomônicos (sintomas que deveriam estar presentes em cada caso particular). Para Bleuler, os sintomas fundamentais da esquizofrenia seriam: perdas da continuidade das associações, da resposta afetiva, da atenção e da vontade, ambivalência e autismo – em geral sintomas atualmente denominados “sintomas negativos”. Alucinações, delírios, sintomas catatônicos – manifestações conjuntamente denominadas “sintomas positivos” atualmente – eram considerados pelo autor como sintomas acessórios e inespecíficos, podendo até mesmo estar ausentes.

Os termos “sintomas positivos” e “sintomas negativos” têm em John Hughlings Jackson uma de suas fontes mais reconhecidas (19). Entretanto, antes de Jackson, já em 1858, Sir John Russel Reynolds (20) utilizou tais termos em referência a sintomas neurológicos. Para Reynolds sintomas neurológicos positivos e negativos refletiriam, respectivamente, “excesso ou negação de propriedades vitais”. Sintomas positivos incluíam não apenas espasmos clônicos e movimentos anormais, mas também alucinações e delírios paranóides e seriam comportamentos anormais “superimpostos”. Sintomas negativos incluíam perda da sensação, paralisia e coma (21).

Integrando os princípios fundamentais de Herbert Spencer, “evolução” e “dissolução”, a um modelo hierárquico de função cerebral, com localização cortical das funções superiores, Jackson aplicou a distinção de sintomas negativos e positivos a tanto transtornos neurológicos quanto a transtornos mentais (22). No modelo jacksoniano, sintomas negativos, como a perda da volição ou o embotamento afetivo, decorreriam diretamente de lesões (dissolução) de centros

corticais superiores. Sintomas positivos, por sua vez, resultariam da excitação de arranjos nervosos saudáveis, hierarquicamente inferiores, liberados do controle inibitório de arranjos superiores. Jackson acreditava que delírios e alucinações eram fenômenos de liberação, considerando-os assim, sintomas positivos (22). Embora os mecanismos causais específicos propostos por Jackson não sejam mais aceitos, a categorização dos sintomas da esquizofrenia em “negativos” e “positivos” ainda é amplamente adotada em seu aspecto descritivo.

Ao longo dos anos 1960 e 1970, sintomas positivos passaram a ser vistos como manifestações centrais da esquizofrenia (19). A influência das idéias de Kurt Schneider entre psiquiatras de língua inglesa foi crítica para essa mudança de ênfase (19). Schneider (18), tal como Bleuler, tentou identificar sintomas que seriam fundamentais à esquizofrenia. Influenciado pelo trabalho de Jaspers (17), que acreditava que a essência da psicose era a experiência de fenômenos inacessíveis à compreensão empática imediata das pessoas “normais”, Schneider considerava a perda das fronteiras entre o “eu” e o “não-eu” e a perda do senso de autonomia pessoal como componentes-chave da esquizofrenia. Assim, manifestações como “inserção de pensamento” e delírios de ser controlado por forças exteriores eram vistos por Schneider como “sintomas de primeira ordem”, que teriam especial relevância diagnóstica.

Sintomas schneiderianos, e sintomas positivos de modo geral, têm preeminência entre os critérios diagnósticos para esquizofrenia dos sistemas de classificação mais amplamente utilizados na atualidade, CID10 (23) e DSM-IV (24), refletindo as preocupações com precisão e confiabilidade diagnósticas que

orientaram o surgimento e o desenvolvimento desses sistemas classificatórios – tais sintomas são essencialmente um fenômeno tipo “tudo ou nada”, relativamente mais fáceis de serem definidos e reconhecidos (19). Entretanto, nas últimas décadas, outras dimensões da sintomatologia esquizofrênica voltaram a despertar grande interesse, especialmente sintomas negativos e cognitivos associados à esquizofrenia, entre outras razões, por seu grande impacto funcional na vida dos pacientes (25) e por sua resposta insatisfatória aos tratamentos psicofarmacológicos disponíveis até o momento (26).

A idéia de que o construto “esquizofrenia” não corresponde a uma doença singular, mas sim, a um conglomerado de doenças e síndromes fenotipicamente similares – com antecedentes já no trabalho de Bleuler, que fazia referência ao “grupo das esquizofrenias” – também voltou a ganhar força nas duas últimas décadas (3, 27, 28). Tal noção de esquizofrenia é corroborada pela diversidade de fatores etiológicos e fisiopatológicos que têm sido associados à sua manifestação (29, 30), bem como pela grande variabilidade individual em termos de sintomas apresentados, curso longitudinal e desfecho.

Ao longo desta tese, o termo “doença” frequentemente será utilizado em referência à esquizofrenia, mas não para denotar uma entidade nosológica única, e sim, no sentido adotado por Tandon e colaboradores (29), para enfatizar uma concepção de esquizofrenia como manifestação relacionada a anormalidades cerebrais, ainda que sua etiologia e fisiopatologia específicas (ou as de possíveis doenças individuais compreendidas pela síndrome) ainda não possam ser estabelecidas.

1.2.2 Dimensões sintomatológicas

A esquizofrenia é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas que é variável ao longo do curso da doença, e de um indivíduo afetado para outro. Um grande número de estudos sobre a sintomatologia da esquizofrenia, com diferentes populações de pacientes psicóticos, instrumentos de avaliação e técnicas de análise fatorial, (31, 32, 33) corrobora, com algumas variações entre si, o agrupamento dos sintomas esquizofrênicos nas seguintes dimensões (3):

a) **sintomas positivos** – delírios, alucinações, e outras alterações do teste de realidade, cujo surgimento, geralmente na adolescência ou começo da vida adulta, marca o início formal da esquizofrenia;

b) **sintomas negativos** – empobrecimento da expressão e da experiência emocionais (embotamento afetivo); empobrecimento do pensamento (alogia) que pode ser inferido a partir do discurso do paciente, com restrição da fluência e uso de poucas palavras, por exemplo; disfunção da socialização, indiferença ou ausência de desejo de ter contato social (associabilidade); diminuição da capacidade de vivenciar/experimentar emoções agradáveis (anedonia) e disfunção da motivação, redução da iniciativa, do interesse e da persistência nas atividades (avolição) (34);

c) **déficits cognitivos** – o comprometimento de funções cognitivas é altamente prevalente na esquizofrenia (3) e distingue pacientes esquizofrênicos de controles normais com robustez (isto é, com um tamanho de efeito de aproximadamente 1) (35).

d) **sintomas de desorganização** – desorganização do pensamento, com alterações de forma que variam desde discretas tangencialidade e circunstancialidade até a total desagregação do pensamento, e do comportamento;

e) **sintomas de humor** – sintomas depressivos são comuns na esquizofrenia, surgem em qualquer fase da doença e podem ser parte integral do processo mórbido esquizofrênico, uma reação ao desenvolvimento de insight, ao qual têm sido freqüentemente associados (36), manifestações de um transtorno depressivo maior comórbido, ou ainda, podem refletir efeitos adversos de antipsicóticos;

f) **manifestações motoras** – anormalidades na natureza e extensão da atividade psicomotora que podem variar de maneirismos e estereotípias até o padrão motor profundamente alterado observado nos estados catatônicos.

A seguir, nos deteremos sobre duas das dimensões da sintomatologia da esquizofrenia: comprometimento cognitivo e sintomas negativos.

Comprometimento cognitivo

Déficits cognitivos são altamente prevalentes entre pacientes com esquizofrenia (37). Geralmente estão presentes já na fase pré-mórbida da doença (38), tendem a piorar por volta do surgimento dos sintomas positivos (39) e a estabilizar-se ao longo do curso da doença (40).

Familiares de pacientes esquizofrênicos (41) e pessoas com quadros do espectro da esquizofrenia (42) também apresentam comprometimento cognitivo

quando comparados a grupos-controle, o que dá apoio à idéia de que pelo menos alguns déficits cognitivos específicos estão relacionados à suscetibilidade genética à esquizofrenia (41).

O comprometimento cognitivo na esquizofrenia é substancialmente de natureza generalizada (43), mas déficits em domínios cognitivos específicos como memória, atenção, controle executivo e cognição social, parecem ser especialmente relevantes (44). Déficits de cognição social parecem ter um importante papel como preditores de desfecho funcional em esquizofrenia, mediando as associações entre outros domínios cognitivos e funcionamento global (25).

Enquanto as dimensões cognitiva e negativa da sintomatologia esquizofrênica apresentam várias características em comum (45), as correlações entre severidade de sintomas positivos e cognitivos em estudos transversais tendem a não ser significativas (46, 47), e em estudos longitudinais, sintomas positivos são preditores pobres de comprometimento cognitivo ulterior (3, 48). A dissociação entre as dimensões cognitiva e positiva da esquizofrenia dá apoio à hipótese de que diferentes mecanismos cerebrais latentes originam cada um desses domínios (47).

Uma associação modesta, mas significativa, têm sido descrita entre sintomas de desorganização e comprometimento cognitivo, tanto global, quanto em domínios específicos (47, 49). Uma das hipóteses geradas a partir dessa associação é a de que déficits cognitivos tenham um papel causal em pelo menos

alguns componentes da dimensão de desorganização, como alterações formais do pensamento (44).

Estudos relatam consistentemente associações entre déficits cognitivos e comprometimento do insight na esquizofrenia (50, 51, 52). Insight é atualmente compreendido como um construto multidimensional (36, 53) e as dimensões do insight têm apresentado correlações diferenciais com domínios cognitivos específicos (52, 54). Funções executivas e metacognitivas (50, 54) têm sido particularmente correlacionadas ao insight pobre na esquizofrenia, mas em geral as correlações nos estudos que examinam a relação entre comprometimento cognitivo e de insight não se enquadram em qualquer padrão específico (53) e dado o caráter multifatorial do comprometimento do insight na esquizofrenia, é esperado que déficits cognitivos expliquem o insight pobre apenas em extensão limitada (50).

Uma revisão mais abrangente sobre comprometimento cognitivo na esquizofrenia foi publicada por nós como capítulo de livro e encontra-se disponível no Apêndice 1.

Sintomas negativos

A expressão de sintomas negativos pode ser secundária a diversos fatores ligados à esquizofrenia tais como privação ambiental, efeitos adversos de psicofármacos, depressão e sintomas positivos (por exemplo, a ideação paranóide pode ser determinante do isolamento social do paciente), ou ainda, os sintomas negativos podem ser intrínsecos à doença, ou seja, primários (55).

Sintomas negativos primários podem surgir em todas as fases evolutivas da esquizofrenia e frequentemente são detectáveis ainda no período pré-morbido da doença (38, 56). São encontrados, de forma atenuada, também em pessoas em risco para o desenvolvimento da esquizofrenia, em quadros do espectro esquizofrênico (57, 58), e em familiares de pacientes, nos quais a presença de manifestações mais brandas de sintomas negativos está correlacionada à manifestação dessa dimensão sintomatológica no familiar acometido (58, 59).

A gravidade da sintomatologia negativa é um importante preditor de pior prognóstico (60), estando freqüentemente associada à pior qualidade de vida (61, 62), pior funcionamento social (63, 64), piores relações interpessoais e pior desempenho laboral (60). A relevância clínica de tais associações aumenta na medida em que dados disponíveis têm indicado que os antipsicóticos de segunda geração não atingiram as expectativas iniciais de que seriam um tratamento eficaz na redução de sintomas negativos primários (26, 65).

Resultados convergentes de estudos de análise fatorial dão apoio empírico à noção de que sintomas negativos representam uma dimensão específica dentro da sintomatologia da esquizofrenia (66). Entretanto essa distinção é mais nítida em relação a alguns domínios que a outros. A independência entre sintomas negativos e sintomas positivos é apoiada por estudos que investigam, transversal ou longitudinalmente, as associações entre as duas dimensões sintomatológicas, ou que comparam os grupos de sintomas enquanto preditores de desfecho funcional (66, 67). Já a distinção em relação a alguns sintomas de humor e a sintomas cognitivos é muito menos clara. Anedonia, desmotivação e apatia, por

exemplo, também estão presentes na depressão e a distinção clínica pode ser especialmente difícil.

As dimensões negativa e cognitiva da esquizofrenia apresentam várias similaridades. Tanto sintomas negativos quanto déficits cognitivos associados à esquizofrenia podem ser considerados “sintomas precoces”, uma vez que frequentemente estão presentes nas fases pré-mórbida e prodrômica da doença (38, 56), e compartilham um curso similar (39, 68). Além disso, ambas as dimensões são preditoras de piores desfechos social e vocacional, ainda que correlações diferenciais entre sintomas negativos, déficits cognitivos e funcionamento na vida diária tenham sido identificadas (69). Quando sintomas negativos e cognitivos são considerados simultaneamente, comprometimento cognitivo parece ser um preditor mais forte de desfechos de “vida-real” que sintomas negativos (70).

Em estudos transversais, a severidade dos déficits cognitivos é modesta mas significativamente correlacionada à severidade dos sintomas negativos (47, 49), e em estudos longitudinais (45, 71) verifica-se um padrão de correlações significativas em cada avaliação sucessiva, mas pouca correlação ao longo do tempo, sendo sintomas negativos pobres preditores de comprometimento cognitivo ulterior (71).

Até o presente momento, os estudos apóiam principalmente dois modelos de conceitualização das relações observadas entre sintomas negativos e déficits cognitivos: o primeiro deles propõe que cada uma dessas dimensões sintomatológicas teria uma etiologia própria, mas que estaria de alguma forma

relacionada à da outra dimensão; e o segundo modelo propõe que as dimensões sintomatológicas se distinguiriam uma da outra completamente, em termos etiológicos, e que as correlações observadas entre ambas seriam determinadas por questões relacionadas à definição dos construtos e aos instrumentos de avaliação utilizados, ou ainda, seriam correlações indiretas dadas através de outros aspectos da doença, resultando em alguns desfechos distais comuns (45).

1.2.3 Subtipos de Esquizofrenia

A heterogeneidade clínica da esquizofrenia tem historicamente levado clínicos e pesquisadores a buscar identificar subtipos, ou doenças específicas dentro da síndrome, desde que esta foi descrita por Kraepelin em 1896, sob o nome de *dementia praecox*.

Os subtipos clássicos da esquizofrenia remontam ao século XIX, são categóricos e definidos principalmente pela sintomatologia predominante no momento da avaliação (72). Hebefrenia, catatonia, demência paranóide e esquizofrenia simples formavam o “grupo das esquizofrenias” de Bleuler e foram mantidas na classificação da CID-10 acrescidas de mais três subtipos: depressão pós-esquizofrenia e esquizofrenias residual e indiferenciada. O DSM-IV descreve cinco subtipos de esquizofrenia: paranóide, desorganizada, catatônica, indiferenciada e residual.

Na ausência de um padrão-ouro, a validade dos subtipos de esquizofrenia tem sido avaliada por critérios tais como: utilidade na identificação de pacientes que compartilhem fatores de risco ou marcadores de vulnerabilidade biológica e

na previsão do curso da doença, da resposta a tratamentos, do desfecho clínico ou de psicopatologia familiar associada (73). Os subtipos clássicos da esquizofrenia apresentam estabilidade temporal moderada e são mais úteis como preditores de prognóstico quando a categorização é estabelecida depois de vários anos do que quando feita no começo da doença; e apresentam validade inconsistente em relação a domínios como agregação familiar, funcionamento neuropsicológico, e metabolismo cerebral (72).

A distinção entre sintomas positivos e sintomas negativos está na base de propostas mais recentes de distinção de subtipos de esquizofrenia.

T.J. Crow (74, 75) postulou dois tipos de esquizofrenia. O Tipo I seria caracterizado por: sintomas positivos, início agudo, boa resposta ao tratamento com neurolépticos, déficit cognitivo ausente, aumento de receptores dopaminérgicos como provável processo patológico subjacente, e curso da doença reversível. O Tipo II seria caracterizado por: sintomas negativos, início precoce e insidioso, déficit cognitivo geralmente presente, perda celular e alterações estruturais cerebrais como prováveis processos patológicos subjacentes, e curso da doença possivelmente irreversível. Uma das limitações dos subtipos propostos por Crow foi a indefinição entre considerar as várias características definidoras ou priorizar sintomas negativos persistentes no estabelecimento de critérios de classificação de pacientes para aplicação em pesquisa (28).

A presença ou ausência de sintomas negativos é apenas um dos atributos que constituem a tipologia de Crow, e suas “esquizofrenias Tipo I e Tipo II” não

são sinônimos das “esquizofrenias positiva e negativa” da subdivisão proposta por Andrassen e Olsen (76), a qual, baseada exclusivamente na avaliação transversal da sintomatologia apresentada pelos pacientes esquizofrênicos classifica sua doença como “Esquizofrenia Positiva” quando sintomas positivos são parte proeminente do quadro clínico e nenhum dos sintomas negativos (utilizando as mesmas definições da *Scale for the Assessment of Negative Symptoms - SANS*: alergia, embotamento afetivo, avolição-apatia, anedonia-associabilidade, e déficit atencional) está presente em grau acentuado; “Esquizofrenia Negativa” quando sintomas negativos são proeminentes e sintomas positivos (alucinações, delírios, alterações formais positivas do pensamento, comportamento bizarro) não estão presentes em grau acentuado; e “Esquizofrenia Mista” quando o paciente não atende os critérios para um dos subtipos precedentes. A relação inversa entre sintomas negativos e sintomas positivos, pressuposta nos subtipos de Andreassen e Olsen, não foi confirmada por estudos subseqüentes de análise fatorial da sintomatologia da esquizofrenia (27).

Carpenter e colaboradores (55) propuseram outro subtipo de esquizofrenia definido pela presença de sintomas negativos: a Síndrome Deficitária (SD). Pacientes esquizofrênicos com a SD manifestam o que os autores sugerem chamar de “sintomas deficitários”: sintomas negativos persistentes e primários ou idiopáticos, isto é, não atribuíveis a fatores tais como: bradicinesia induzida por uso de neurolépticos, anedonia depressiva, e isolamento social decorrente de ideação paranóide, entre outros. Um paciente com SD pode apresentar variação na intensidade dos sintomas deficitários ao longo do tempo, além de sintomas

negativos secundários sobrepostos, mas um núcleo de sintomas negativos primários e persistentes deve estar sempre presente durante os períodos de estabilização clínica, ainda que, eventualmente, possa não ser detectado durante os episódios de exacerbação dos sintomas positivos. Os critérios para a SD (55) estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para a Síndrome Deficitária (55)

1. Pelo menos dois dos seis sintomas negativos seguintes devem estar presentes:
 - a. Afeto restrito
 - b. Espectro emocional diminuído
 - c. Pobreza de discurso (falta de espontaneidade e fluência verbal)
 - d. Restrição de interesses
 - e. Senso de propósito diminuído
 - f. Impulso social diminuído
2. Alguma combinação de dois ou mais dos sintomas negativos listados acima esteve presente nos 12 meses precedentes e sempre esteve presente durante períodos de estabilidade clínica (incluindo estados psicóticos crônicos). Esses sintomas podem ou não ser detectáveis durante episódios transitórios de desorganização psicótica aguda ou de descompensação.
3. Os sintomas negativos acima são primários, ou seja, não são secundários a fatores outros que não o processo mórbido. Tais fatores incluem:
 - a. ansiedade
 - b. efeito de medicação
 - c. desconfiança (e outros sintomas psicóticos)
 - d. retardo mental
 - e. depressão
4. O paciente preenche os critérios do DSM* para esquizofrenia.

* Critérios da versão corrente do DSM

O *Schedule for the Deficit Syndrome* (SDS) (77) é um instrumento especificamente desenvolvido para operacionalizar critérios para sintomas deficitários, permitindo a categorização dos pacientes esquizofrênicos quanto à presença ou ausência da SD – até o momento, o único com confiabilidade e validade estabelecidas. Tal categorização depende do julgamento clínico baseado em informações sobre a observação longitudinal dos pacientes e não apenas na avaliação transversal da sintomatologia.

Uma tradução do SDS foi utilizada no Brasil por Avrichir (78) em um estudo sobre a associação entre sintomas negativos e qualidade de vida em pacientes com esquizofrenia refratária e super-refratária, mas não há relato do processo de adaptação ou de validação do SDS para uso no Brasil, e os autores não chegaram a divulgar a tradução utilizada.

1.2.4 Síndrome Deficitária da esquizofrenia

Pacientes com SD representam um grupo menor que o de pacientes com sintomas negativos clinicamente significativos avaliados através de instrumentos como a SANS, que incluem tanto sintomas primários quanto secundários, persistentes ou transitórios. Atualmente estima-se que a prevalência da SD seja por volta de 15% entre pacientes esquizofrênicos em primeiro episódio, e 25 a 30% em populações com esquizofrenia mais crônica (79).

Diferenças significativas entre pacientes com esquizofrenia deficitária e aqueles com esquizofrenia não-deficitária têm sido apontadas em uma série de estudos (79, 80, 81) e duas hipóteses principais buscam explicá-las: a de que as

formas deficitária e não-deficitária da esquizofrenia seriam uma mesma doença, da qual a SD representaria um extremo no *continuum* de gravidade; e a hipótese alternativa de que a SD representaria uma doença específica, separada da forma não-deficitária de esquizofrenia (79).

O diagnóstico da SD é bastante estável longitudinalmente (68, 82, 83) e está associado a um alto risco de prognóstico pobre e incapacitações de longo prazo (68).

Pacientes com SD, ao que os estudos indicam, mais freqüentemente são homens (84), tendem a apresentar início da doença mais precoce (85,86) e mais insidioso (68), pior funcionamento anterior ao surgimento de sintomas positivos (68, 82, 86, 87) e um risco familiar aumentado para esquizofrenia (88, 89, 90). Diferentemente do que é observado para a esquizofrenia em geral, o nascimento no verão é um fator de risco para a forma deficitária (87, 91).

Em estudos de famílias, pacientes deficitários têm mais frequentemente história familiar de esquizofrenia quando comparados a pacientes não-deficitários, (84, 85) e quando há mais de um membro afetado na família, a concordância na categorização deficitário/não-deficitário entre os membros afetados é significativa (88, 89). Ainda são relativamente poucos os estudos genéticos envolvendo a SD e, em geral, não têm sido encontradas diferenças entre pacientes esquizofrênicos com e sem SD (92, 93, 94), mas um estudo (95) relatou associação entre o gene da neuroregulina 1 (NRG1), envolvido na neurotransmissão glutamatérgica e no neurodesenvolvimento, à forma não-deficitária, mas não à forma deficitária da esquizofrenia.

Comparados a pacientes esquizofrênicos não-deficitários, pacientes com SD apresentam mais sinais neurológicos leves (*neurological soft signs*) (85, 87), e maior comprometimento na integração sensorial que, acredita-se, está relacionada ao funcionamento cerebral frontal e parietal (96).

Em estudos de desempenho neuropsicológico, pacientes esquizofrênicos com SD apresentam um desempenho global pior que pacientes não-deficitários. Vários desses estudos sugerem um comprometimento específico de funções associadas aos lobos frontais e parietais (85, 97, 98, 99, 100), mas uma meta-análise recente encontrou poucas evidências de um déficit seletivo, embora tenha confirmado que pacientes com a forma deficitária são globalmente mais comprometidos em termos neuropsicológicos (101).

A associação entre sintomas negativos da esquizofrenia e alterações estruturais cerebrais como dilatação ventricular e anormalidades pré-frontais tem sido relatada na literatura, mas os achados não são consistentes (102), talvez em parte devido à heterogeneidade dos sintomas negativos em sua definição mais ampla. Surpreendentemente, estudos de neuroimagem estrutural têm mostrado dilatação ventricular em pacientes esquizofrênicos não-deficitários comparados a controles normais, mas não em pacientes com a SD; do mesmo modo, redução volumétrica pré-frontal foi encontrada em pacientes não-deficitários, enquanto as mesmas áreas não diferenciaram pacientes deficitários de controles normais (103). Por outro lado, foi relatado que pacientes esquizofrênicos deficitários teriam volume de lobo temporal direito significativamente menor que pacientes não deficitários (104). Embora não sejam reproduzidos consistentemente (79), os

achados de neuroimagem são desfavoráveis à idéia de que a Síndrome Deficitária seja o extremo em um *continuum* de severidade da esquizofrenia.

Se a hipótese de que a SD constitui uma doença específica for válida, as implicações para pesquisas genéticas, neuropatológicas e de neuroimagem, bem como para as classificações nosográficas em psiquiatria, são profundas. Ainda que as pesquisas sobre a SD tenham se intensificado nos últimos dez anos (81), resultados de estudos que apóiam tal hipótese necessitam de reprodução ou refutação por parte de grupos de pesquisa ao redor do mundo, uma vez que trabalhos realizados pelo grupo de Maryland, nos Estados Unidos, ligado a Carpenter e seus colaboradores ainda constituem boa parte dos estudos sobre o tema até o momento (79). Uma iniciativa interessante nesse sentido é o estudo multicêntrico realizado na Itália (85) no qual a maioria dos achados prévios referentes às diferenças entre pacientes com e sem SD em relação a características pré-mórbidas, psicopatológicas e neuropsicológicas foram confirmados.

Não conseguimos identificar, até o momento, qualquer estudo realizado no Brasil acerca da categorização de pacientes quanto à SD. Tendo em vista esta lacuna, o presente estudo foi idealizado.

2. OBJETIVOS

2.1 Gerais

- Verificar, em uma amostra brasileira de pacientes esquizofrênicos, a existência de diferenças sócio-demográficas (idade, gênero, escolaridade, situação quanto a vínculos conjugais, situação quanto ao trabalho) de história psiquiátrica (idade ao início dos sintomas, tempo de doença mental, número de internações), psicopatológicas (gravidade geral da sintomatologia, sintomas positivos, negativos e depressivos, e insight), de qualidade de vida e de desempenho cognitivo entre pacientes com e sem Síndrome Deficitária.

2.2 Específicos de cada artigo

- **Artigo 1:** Verificar se o grupo de pacientes com sintomas negativos proeminentes e persistentes cuja natureza primária ou secundária permanece duvidosa ("não-deficitários duvidosos") assemelha-se mais aos pacientes que atendem aos critérios para a Síndrome Deficitária ("deficitários") ou ao grupo de pacientes sem sintomas negativos proeminentes, ou ainda, com sintomas negativos que sejam proeminentes, mas transitórios e/ou secundários ("não-deficitários de certeza"), quanto a dados de história psiquiátrica e quanto a características sócio-demográficas e psicopatológicas, e desempenho cognitivo global.
- **Artigo 2:** Comparar pacientes "deficitários" e "não-deficitários de certeza" quanto ao insight, tendo desempenho cognitivo como variável de controle.

3. MÉTODOS

3.1 Tradução e adaptação do SDS

A autorização para a tradução e adaptação para o português, bem como para utilização neste estudo, do SDS foi obtida do autor principal da escala, Dr. Brian Kirkpatrick, através de comunicação por e-mail.

O desenvolvimento da versão brasileira do SDS deu-se nas seguintes etapas: a) elaboração de uma tradução inicial pela aluna (C.R.D.); b) revisão da tradução inicial em reuniões do grupo de pesquisa (com a participação de C.E.M.B., B.R.B. e E.F.C.P., além de C.R.D.) e elaboração de uma versão brasileira provisória; c) elaboração, a partir da versão provisória, de duas retrotraduções independentes por profissionais bilíngues da área de saúde, sem contato prévio com o instrumento original, contratados para tal tarefa; d) avaliação, em grupo, de equivalência semântica através da comparação entre cada uma das retro-traduções e a versão original do instrumento, e da comparação do sentido geral dos itens das traduções com o dos itens da versão original; e) revisão da versão provisória e elaboração de uma versão brasileira final, o Roteiro para a Síndrome Deficitária (Apêndice 2).

3.2 Estudo comparativo entre pacientes com e sem Síndrome Deficitária

3.2.1 Locais de seleção dos pacientes

Os pacientes foram selecionados para o estudo em três locais diferentes:

a) Ambulatório de Psiquiatria do Hospital de Clínicas da Unicamp – serviço ambulatorial inserido em hospital geral universitário situado em Campinas, São Paulo.

b) Centro de Atenção Psico-social (CAPS) Integração – CAPS III, administrado diretamente pela Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura Municipal de Campinas (SMS-PMC), integra o Distrito de Saúde Noroeste de Campinas. A autorização da SMS-PMC para a realização da pesquisa nos CAPS sob sua administração encontra-se em anexo (Anexo 2).

c) CAPS Antônio da Costa Santos – CAPS III, administrado pelo Serviço Saúde Dr. Cândido Ferreira em convênio com a Prefeitura Municipal de Campinas, integra o Distrito de Saúde Sul de Campinas. O parecer da Comissão de Ética Médica do Serviço de Saúde Dr. Cândido Ferreira autorizando a realização da pesquisa nos CAPS sob sua administração encontra-se em anexo (Anexo 3).

3.2.1 Seleção dos pacientes

Foram selecionados pacientes em acompanhamento psiquiátrico em um dos três serviços listados acima, de acordo com os seguintes critérios:

a) Critérios de inclusão: idade maior ou igual a 18 e menor ou igual a 50 anos, sem distinção de gênero; escolaridade mínima de quatro anos completos; diagnóstico atual de esquizofrenia, segundo avaliação da equipe responsável pelo tratamento do paciente, tempo mínimo de doença mental de 12 meses e em período de relativa estabilidade clínica.

Julgamos a estabilidade clínica a partir de parâmetros tais como: ausência de internação psiquiátrica no mês anterior à entrevista; de mudanças recentes (30

dias prévios) no tratamento farmacológico e de reagudização de sintomas positivos ou de desorganização; e a partir da percepção da equipe de saúde mental responsável pelo tratamento, de familiares e do próprio paciente acerca daquele que seria seu melhor padrão de funcionamento psicossocial e de estado mental alcançado após a remissão de episódios psicóticos agudos.

b) Critérios de exclusão: retardo mental, história confirmada ou suspeita de acidente vascular cerebral progressivo, doença neurológica, presunção de sintomas neuropsiquiátricos secundários a doenças clínicas, diagnóstico de esquizofrenia não confirmado com a adoção dos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – Texto Revisado (24).

O tamanho amostral foi determinado de modo a possibilitar o estudo comparativo de volumetria cerebral em pacientes esquizofrênicos deficitários e não-deficitários proposto pelo Projeto Sintomas Negativos da Esquizofrenia. Com base em dados de literatura e na experiência do Laboratório de Neuroimagem da FCM-Unicamp, definiu-se que o grupo “deficitários” daquele estudo deveria contar com cerca de 30 pacientes. A seleção de participantes prosseguiu, buscando-se ativamente a inclusão de pacientes deficitários, até que tal número fosse alcançado.

3.2.2 Procedimentos

Todos os pacientes selecionados foram informados sobre a pesquisa e convidados a participar do estudo, comparecendo às dependências do

Ambulatório de Psiquiatria do HC-Unicamp¹ em data e horário definidos, preferencialmente acompanhados de familiar ou cuidador com quem tivessem convivência próxima e que estivesse apto a complementar informações fornecidas pelo próprio paciente.

Já no ambulatório os pacientes eram solicitados a ler (ou ouvir a leitura de) o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 3) e assiná-lo, e a seguir encaminhados para uma das duas etapas de avaliação (intercaladas por um intervalo para descanso e lanche): a avaliação psicopatológica e a avaliação neuropsicológica.

Avaliação psicopatológica

Os instrumentos utilizados na avaliação psicopatológica e suas respectivas referências bibliográficas estão listados no Quadro 2, na ordem em que eram aplicados, e são descritos em seguida.

¹ Durante 2009 e 2010, quatro consultórios nas dependências do Ambulatório de Psiquiatria do HC-Unicamp foram disponibilizados exclusivamente para os procedimentos de avaliação de pacientes da pesquisa nas tardes de sexta-feira, período durante o qual não acontecia atendimento psiquiátrico no ambulatório.

Quadro 2 – Instrumentos² utilizados na avaliação psicopatológica

1. **Entrevista - Dados sócio-demográficos e clínicos**
2. **Inventário de Tratamento Farmacológico**
3. **Escala UKU de Efeitos Colaterais**, subescalas **Efeitos Colaterais Psíquicos** e **Efeitos Colaterais Neurológicos** (105)
4. **Mini International Neuropsychiatric Interview Plus (M.I.N.I. Plus)** (106, 107)
5. **Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)** (108, 109)
6. **Teste do Desenho do Relógio (CDT)** (110)
7. Versão brasileira da **“Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)”** (111)
8. Versão brasileira da **“Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)”** (112)
9. **Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia (CDSS)** (113, 114)
10. **Roteiro para a síndrome deficitária (SDS)** (77)
11. **Roteiro para Avaliação do Insight – Versão Expandida (SAI-E)** (53, 115)
12. **Escala de Qualidade de Vida (QLS)** (116)

a) **Entrevista - Dados Sócio-demográficos e Clínicos:** entrevista semi-estruturada para coleta de dados sócio-demográficos e de história psiquiátrica, tais como: idade, gênero, situação quanto a vínculos conjugais, escolaridade, situação quanto ao trabalho, idade ao início dos sintomas, tempo de doença mental e número de internações psiquiátricas (Apêndice 4).

b) **Inventário de Tratamento Farmacológico:** roteiro, adaptado de Boscolo (117), para registro de informações relativas ao tratamento farmacológico atual (no momento da entrevista) e anterior. Inclui: nome genérico dos fármacos, dose, via de administração, tempo e padrão de uso.

² Mantivemos as siglas em inglês para os nomes dos instrumentos com o intuito de facilitar seu reconhecimento na leitura dos artigos que compõem o capítulo “Resultados”.

c) **Escala UKU de Efeitos Colaterais:** escala detalhada para a avaliação de efeitos colaterais medicamentosos. Selecionamos para aplicação apenas as subescalas Efeitos Colaterais Psíquicos (dez itens), Efeitos Colaterais Neurológicos (oito itens) e sete itens da subescala Outros Efeitos Colaterais (“Ganho de Peso”, “Perda de Peso”, “Amenorréia”, “Galactorréia”, “Ginecomastia”, “Aumento do desejo sexual” e “Diminuição do desejo sexual”) Utilizamos a tradução da *Ugvalg for Kliniske Undergelser* (UKU) (105) disponibilizada por Louzã Neto (118). Cada item apresenta uma descrição do efeito colateral a ser avaliado e âncoras para a atribuição de escores de zero (efeito colateral ausente ou de presença duvidosa) a três (efeito mais intenso ou grave). O escore total máximo da escala modificada é 75.

d) **Mini International Neuropsychiatric Interview Plus (M.I.N.I. Plus).** A versão brasileira do M.I.N.I. Plus (106, 107) foi adotada para confirmação do diagnóstico de esquizofrenia e identificação de outros transtornos mentais comórbidos.

e) **Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS).** Utilizamos a versão da BPRS de Bech et al. (108), traduzida e adaptada para o português por Zuardi et al. (109), que apresenta pontos de ancoragem para a atribuição de escores de zero (sintoma ausente) a quatro (sintoma presente em grau severo ou extremo) e, portanto, escore total máximo de 72.

e) **Teste do Desenho do Relógio (CDT):** instrumento de utilidade bem estabelecida para a avaliação de pacientes com demência, que apresenta sensibilidade não apenas a mudanças cognitivas globais, mas também em

habilidades visuoespaciais, praxia, atenção e funções executivas (110), cuja utilidade também na avaliação cognitiva preliminar de pacientes esquizofrênicos tem sido apontada por trabalhos recentes (119, 120). Administramos a forma “desenho-livre” do CDT na qual o paciente é instruído a desenhar, em um espaço em branco, um relógio com todos os números e com os ponteiros indicando “dez para as duas”. Os escores foram atribuídos de acordo com o método descrito por Sunderland et al. (121), variando de um (“Não houve iniciativa de desenho. Desenho não interpretável”) a dez (“Tarefa realizada plenamente correta”).

f) **Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)**. Um dos braços do Projeto Sintomas Negativos da Esquizofrenia foi a tradução e adaptação transcultural da SAPS (111) e da SANS (112), tema da dissertação de mestrado (em elaboração, no momento) de Bruno Raposo Barros. A versão brasileira da SAPS foi utilizada para avaliação de sintomatologia positiva. O instrumento é composto por quatro subescalas: “Alucinações” (seis itens), “Delírios” (12 itens), “Comportamento bizarro” (quatro itens) e “Transtorno formal positivo do pensamento” (oito itens). Os itens recebem escores de zero (sintoma ou manifestação ausente) a cinco (grave) e cada subescala é acrescida de um item de avaliação global, também pontuado de zero a cinco. O escore total do instrumento é a soma dos escores de avaliação global das subescalas, e desse modo, varia de zero a 20. O período considerado na avaliação foi os 30 dias que antecederam a entrevista.

g) **Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)**. A versão brasileira da SANS, desenvolvida no contexto do Projeto Sintomas Negativos da

Esquizofrenia, foi utilizada para uma avaliação aprofundada dos sintomas negativos da esquizofrenia. O instrumento é composto por seis subescalas: “Aplainamento ou embotamento afetivo” (seis itens), “Afeto Inapropriado” (item único), “Alogia” (quatro itens), “Avoliação-apatia” (três itens), “Anedonia-falta de sociabilidade” (quatro itens) e “Atenção” (dois itens). Os itens recebem escores de zero (sintoma ou manifestação ausente) a cinco (grave) e cada subescala, com exceção de “Afeto inapropriado”, é acrescida de um item de avaliação global, também pontuado de zero a cinco. As três primeiras subescalas avaliam manifestações presentes durante a entrevista, as subescalas “Avoliação-apatia” e “Anedonia-falta de sociabilidade” levam em consideração o padrão habitual de comportamento do paciente em um período definido (enfocamos os 12 meses que antecederam a entrevista), e para a subescala “Atenção” consideram-se tanto o comportamento habitual do paciente, quanto o desempenho em um teste de atenção durante a entrevista.

O escore total do instrumento é a soma dos escores de avaliação global das subescalas, variando de zero a 30. Não são estabelecidas distinções quanto à natureza primária ou secundária dos sintomas negativos avaliados.

Em uma conferência de especialistas para desenvolvimento de consenso sobre questões que pudessem interferir no desenvolvimento de tratamentos farmacológicos para os sintomas negativos da esquizofrenia, promovida pelo Instituto Nacional de Saúde Mental americano (National Institute of Mental Health – NIMH) em janeiro de 2005, a SANS foi apontada como a mais importante escala de avaliação de sintomas negativos disponível até então (34). Foi considerada o

instrumento a proporcionar uma avaliação mais abrangente e afinada aos conceitos atuais, ainda que alguns pontos falhos tenham sido ressaltados, especialmente a inclusão de itens que avaliam manifestações não consensualmente vistas como integrantes do domínio sintomas negativos, como déficit atencional e afeto inapropriado (34).

O treinamento na aplicação das escalas SAPS e SANS deu-se com a utilização vídeos e material escrito enviados pela autora principal das escalas, Dra. Nancy Andreasen.

f) **Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia (CDSS):** escala específica para avaliação de depressão em pacientes com esquizofrenia (113), composta por uma entrevista semi-estruturada distribuída em nove itens que recebem escore de zero (sintoma ausente) a três (maior gravidade). O escore total corresponde à soma dos escores dos itens, variando de zero a 27. O estudo de validação da versão brasileira do instrumento (114) identificou o escore seis como o ponto de corte com melhor equilíbrio entre sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo para o diagnóstico de episódio depressivo maior em pacientes esquizofrênicos.

g) **Roteiro para a Síndrome Deficitária (SDS).** O SDS não é uma escala psicométrica, mas um roteiro para o diagnóstico da síndrome deficitária da esquizofrenia (77). As informações são obtidas da entrevista com o paciente, mas também de outras fontes, como familiares e profissionais de saúde mental, conforme a necessidade.

O instrumento apresenta âncoras para a atribuição de escores de gravidade, que variam de zero a quatro, para os seis sintomas negativos listados no primeiro critério para a síndrome deficitária. Escore “zero” representa sintoma ausente; escore “um” indica que há algo não usual no paciente com relação ao aspecto avaliado, mas isso não chega a ser considerado indubitavelmente patológico; já escore “dois” indica que o paciente tem um claro comprometimento funcional na área avaliada; e “quatro” representa comprometimento severo. O “Critério 1” para a síndrome deficitária exige que pelo menos dois dos seis sintomas listados receba escore igual ou maior que dois. A seguir o entrevistador deve julgar se tais sintomas – aqueles com escore de gravidade igual ou maior que dois – são estáveis (Critério 2) e primários (Critério 3).

Para serem considerados estáveis, os sintomas negativos devem ter estado presentes nos 12 meses que precederam a entrevista e também em períodos de estabilidade clínica (remissão relativa ou funcionamento de base), ainda que possam não ser detectáveis durante episódios transitórios de desorganização psicótica aguda ou de desorganização. Por isso, para aumentarmos a fidedignidade do diagnóstico da síndrome deficitária estabelecemos tempo mínimo de doença mental de 12 meses e relativa estabilidade clínica como critérios de seleção de pacientes.

Quanto ao julgamento acerca da natureza primária ou secundária dos sintomas negativos, o SDS prioriza a homogeneidade da categoria “deficitários”, assim, em caso de razoável dúvida, o entrevistador é orientado a considerar o sintoma como secundário, eliminando da categoria “deficitários” pacientes que

apresentem importantes causas de sintomas negativos secundários tais como: sinais e sintomas depressivos significativos, sedação acentuada (é interpretada, no manual do SDS como sugestiva de acinesia induzida por neurolépticos) ou desorganização intensa e crônica do pensamento ou do comportamento.

Adotamos uma abordagem alternativa sugerida pelo próprio manual do SDS para fins de pesquisa: a categorização de pacientes que atendem aos Critérios 1 e 2, mas cujos sintomas negativos não podem ter seu caráter primário satisfatoriamente assegurado, em um grupo “ambíguo”. Desse modo, categorizamos os pacientes avaliados com a utilização do SDS, em três grupos:

- a) “**deficitários**” – pacientes que atendiam a todos os critérios para a síndrome deficitária;
- b) “**não-deficitários duvidosos**” (em inglês optamos pela forma “*ambiguous nondeficit*”) – pacientes com sintomas negativos proeminentes e persistentes cujo caráter primário ou secundário não foi possível estabelecer com razoável certeza, e
- c) “**não-deficitários**” – pacientes que não apresentavam sintomas negativos proeminentes e/ou persistentes, ou ainda, que apresentavam sintomas com estas características, mas tais sintomas eram secundários a fatores outros.

O treinamento na aplicação do SDS deu-se inicialmente com estudo das orientações detalhadas contidas no manual do instrumento, e através de comunicação por e-mail com o autor principal do roteiro, que entre outros materiais escritos, enviou-nos uma lista de “Perguntas Frequentes sobre o SDS”.

Posteriormente tivemos a oportunidade de nos reunirmos pessoalmente com o Dr. Brian Kirkpatrick, durante o XXVII Congresso Brasileiro de Psiquiatria, em São Paulo, em novembro de 2009, para discutir questões relacionadas à aplicação da SDS.

f) **Roteiro para Avaliação do Insight – Versão Expandida (SAI-E):** instrumento constituído por 11 itens, desenvolvido especificamente para a avaliação do insight em pacientes psicóticos. Baseia-se em um conceito de insight que compreende três dimensões: percepção da doença (*awareness of illness*); capacidade de renomear experiências psicóticas como anormais e adesão ao tratamento (53). O escore total representa a soma dos escores dos itens e varia de zero a 28 (indica insight completo). A versão brasileira do SAI-E apresentou estrutura fatorial semelhante à do instrumento original e coincidente com as dimensões conceituais do insight adotadas (115).

g) **Escala de Qualidade de Vida (QLS):** entrevista semi-estruturada composta por 21 itens conceitualmente divididos em quatro categorias: a) funções intrapsíquicas, b) relações interpessoais, c) papéis instrumentais e d) objetivos e atividades comuns (116). Cada item é composto por uma breve descrição do parâmetro a ser avaliado, seguida de sugestões de perguntas a serem dirigidas ao paciente para a investigação do parâmetro e por fim uma escala de sete pontos (zero a seis) na qual pontuações mais altas indicam funcionamento normal ou saudável. A avaliação enfoca as quatro semanas que precedem a entrevista e é feita pelo entrevistador, resultando em uma medida de qualidade de vida objetiva.

O instrumento foi originalmente desenvolvido para avaliar manifestações da síndrome deficitária da esquizofrenia, mas tornou-se amplamente utilizado na avaliação de qualidade de vida (122). Embora exista uma sobreposição considerável entre os parâmetros avaliados pela QLS e os sintomas deficitários, há também importantes pontos de divergência. A QLS avalia o comprometimento de diversos aspectos da vida do indivíduo como desfecho final comum da esquizofrenia, em suas diferentes dimensões sintomatológicas, e das circunstâncias de vida a ela associadas. O julgamento sobre a natureza primária ou secundária dos sintomas negativos envolvidos não é um requisito, bem como não se avalia a persistência dos sintomas.

Adotamos a tradução da QLS disponibilizada por Marcolin e Ratzke (122) e como escore total a soma dos escores de cada item, variando de zero a 126 (indica melhor qualidade de vida). Há situações em que os itens 1 e/ou 12 não são aplicáveis. Nesses casos computamos como zero no cálculo do escore total, os escores de tais itens, por entendermos que se trata de situações nas quais a qualidade de vida está gravemente comprometida.

As avaliações psicopatológicas foram realizadas por dois dos pesquisadores, C.R.D. e B.R.B, ambos psiquiatras, e duravam em média 80 minutos. Para o estabelecimento da confiabilidade entre avaliadores da atribuição de escores para os diversos instrumentos utilizados, 37 pacientes foram avaliados simultaneamente pelos dois pesquisadores enquanto as entrevistas eram conduzidas por um deles e assistida pelo outro.

Avaliação neuropsicológica

Para a avaliação neuropsicológica foi composta uma bateria de testes validados para uso no Brasil, selecionados de modo a cobrir um conjunto amplo de processos cognitivos, acrescidos de um inventário para determinação de dominância lateral³.

Os testes utilizados na avaliação neuropsicológica, com suas respectivas referências bibliográficas, estão listados no Quadro 3 na ordem em que eram aplicados, e são descritos em seguida.

Quadro 3 – Testes utilizados na avaliação neuropsicológica

1. **Mini-Exame do Estado Mental** (123, 124)
2. **Inventário de Preferência Lateral de Edimburgo** (125, 126)
3. Subtestes da **Escala Wechsler de Inteligência - III (WAIS-III)** (127, 128)
 - a. **Vocabulário**
 - b. **Códigos**
 - c. **Completar Figuras**
 - d. **Raciocínio Matricial**
 - e. **Dígitos**
4. **Teste de Trilhas A e B** (129, 130)
5. **Teste de Nomeação de Boston** (131, 132)
6. **Teste das Figuras Complexas de Rey** (133, 134)
7. **Tarefas de fluência verbal** (135)
 - a. **Fluência semântica**
 - b. **Fluência fonológica**

³ O capítulo “Cognition in Schizophrenia: an introduction for the clinician” (Apêndice 1) discute métodos de avaliação cognitiva em esquizofrenia em uma sessão denominada “Cognitive Assessment”.

a) **Mini-Exame do Estado Mental (MEEM):** teste de rastreio de comprometimento cognitivo amplamente utilizado mundialmente, tendo sido traduzido e adaptado para uso em diversas línguas e países. Compreende 11 itens que avaliam: orientação temporal e espacial, memória imediata e de evocação, atenção e cálculo, praxia, linguagem e habilidades viso-espaciais. O escore total varia de zero a 30 (acerto completo em todas as tarefas).

Adotamos a versão brasileira de 1994 de Bertolucci e colaboradores com as pequenas modificações e orientações de utilização apresentadas por Brucki et al. (124).

b) **Inventário de Preferência Lateral de Edimburgo.** Para a determinação da dominância lateral utilizamos a versão brasileira abreviada (126) do instrumento, na qual se verifica que mão o paciente usa para realizar uma lista de dez atividades tais como escrever, acender um fósforo e usar uma tesoura, e ainda questiona-se qual o pé usado para chutar, que olho seria utilizado se a pessoa tivesse que escolher um só e qual o ouvido escolhido para uso do telefone.

c) **Escala Wechsler de Inteligência - III (WAIS-III).** A WAIS-III é a revisão mais recente (127) da Escala Wechsler de Inteligência, conhecido instrumento para a avaliação do nível de funcionamento intelectual global e determinação do quociente de inteligência (QI). É composta por 14 subtestes que podem ser agrupados de duas formas: a mais tradicional é o agrupamento em Escala Verbal e Escala de Execução, as quais geram os índices QI Verbal e QI de Execução, respectivamente; e a segunda forma de agrupamento – uma modificação

incorporada pela WAIS-III – é baseada na análise fatorial da escala e gera quatro índices fatoriais:

- **Compreensão Verbal** – é uma medida geral de habilidades verbais como fluência, capacidades de compreensão e raciocínio verbais, além de conhecimento verbal adquirido em oportunidades educacionais tanto formais quanto informais.
- **Memória de Trabalho** – avalia a habilidade de reter informação nova na memória de curto prazo, concentrar-se e manipular a informação para produzir um resultado ou processo de raciocínio.
- **Organização Perceptual** – é uma medida de raciocínio não-verbal e imediato. Avalia a capacidade de examinar um problema, utilizar habilidades visuo-motoras e visuo-espaciais, organizar idéias, criar soluções e testá-las.
- **Velocidade de Processamento** – avalia a capacidade de focalizar a atenção e fazer uma rápida varredura da informação visual, discriminando-a e ordenando-a. Requer persistência e planejamento e é também influenciada por motivação, capacidade de trabalhar sob pressão de tempo e coordenação motora.

Utilizamos a versão brasileira da WAIS-III (128) e selecionamos os seguintes subtestes entre os componentes de cada índice fatorial:

Vocabulário – neste subteste o indivíduo em avaliação é solicitado a fornecer uma definição a cada uma de 33 palavras. Cada definição recebe um escore de zero a três (definição plenamente satisfatória). O escore total varia de

zero a 66. O subtteste Vocabulário é um dos componentes do índice fatorial Compreensão Verbal e é o subtteste que mais se correlaciona à Escala Verbal.

Códigos – este subtteste, um dos dois componentes do índice fatorial Velocidade de Processamento, é composto por três tarefas: “codificação”, na qual depois de um breve treino, o examinando deve transcrever um código de números pareados a símbolos em um limite de tempo de 120 segundos; “aprendizagem incidental”, na qual o examinando recebe os números e deve lembrar os códigos correspondentes; e “recordação livre”, na qual se deve escrever o máximo número de símbolos recordados. A pontuação total máxima é de 133.

Completar figuras – neste subtteste uma figura é apresentada ao indivíduo e ele deve apontar ou nomear uma parte importante do desenho que está faltando. É um dos componentes do índice fatorial Organização Perceptual, e considerando-se a estruturação da WAIS-III em escalas Verbal e de Execução, é um dos subttestes mais correlacionados à Escala de Execução. O escore total máximo é 25.

Raciocínio matricial – este subtteste não existia em versões anteriores da WAIS e foi desenvolvido para aprimorar a avaliação do raciocínio fluido. Apresenta-se a uma matriz à qual falta um elemento e o examinando deve apontar, entre cinco opções de respostas, aquela que completa adequadamente a matriz. Esse procedimento é repetido com matrizes de complexidade crescente. Também é componente do índice Organização Perceptual e tem pontuação máxima de 26.

Dígitos – integra o fator Memória de Trabalho. O examinando deve repetir oralmente uma sequência de números. Na primeira fase do teste. “ordem direta” os números devem ser repetidos na mesma ordem em que foram ouvidos, na segunda fase, “ordem inversa”, os números devem ser repetidos na ordem inversa à que foi ouvida. Escore total máximo é 30.

Em todos os subtestes da WAIS-III utilizados, pontuação maior indica melhor desempenho cognitivo.

d) **Teste de Trilhas A e B** – Na primeira parte, o teste A (TTA), é apresentada uma folha com 25 círculos numerados, distribuídos ao acaso, que devem ser unidos em ordem crescente com uma linha contínua. Encerrado o teste A, realiza-se o teste B (TTB), no qual os círculos apresentam 13 números e 12 letras que devem ser unidos de forma intercalada, em ordem crescente e alfabética (1-A-2-B-3-C, etc.), por uma linha contínua (129, 130). Cada teste é precedido por um breve treinamento. O tempo de execução da tarefa é cronometrado. Quando um erro é cometido, é imediatamente apontado pelo examinador e o indivíduo é orientado a corrigi-lo, sem que se interrompa a cronometragem. O escore de cada teste corresponde ao tempo em segundos exigido para a realização da tarefa e os erros resultam em atraso. Não determinamos limite de tempo e quanto maior o escore, pior o desempenho cognitivo.

O Teste de Trilhas é considerado uma avaliação de habilidades atencionais, incluindo busca visual, seqüenciamento visuo-espacial e velocidade de processamento (136). Alguns aspectos do controle executivo, como

flexibilidade cognitiva, também têm um papel importante no desempenho na parte B do teste (137).

e) **Teste de Nomeação de Boston** (TNB) – teste amplamente utilizado para avaliação da habilidade de nomeação a partir da confrontação visual, a qual envolve processamento visuo-espacial (reconhecimento de elementos visuais como linhas, barras, pontos e curvas; e representação visual complexa e reconhecimento de objetos) e processamento verbal (acesso ao estoque semântico, conhecimento verbal adquirido) (138).

Adotamos a versão proposta *pele Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease* (CERAD) (132) para a forma curta do teste (131), já em uso no Brasil (139), na qual são apresentados desenhos de 15 objetos que o examinando deve nomear. Cada resposta correta, sem pistas, recebe um ponto. Desse modo, o escore máximo do teste é 15.

f) **Teste de Figuras Complexas de Rey** (TFCR) – teste desenvolvido há mais de sessenta anos (133) e ainda amplamente utilizado para a avaliação de habilidades construcionais visuo-espaciais e memória visual (140). O desempenho no teste envolve planejamento, uso de habilidades organizacionais e estratégias de solução de problemas, além de memórias perceptual, motora e episódica (140).

Adotamos a versão validada para uso no Brasil (134) da forma A do teste, que consiste em apresentar ao examinando uma figura complexa, geométrica e abstrata, composta por várias partes, e solicitar, em um primeiro momento, que copie a figura com o maior número de detalhes possíveis, e após três minutos, que desenhe a mesma figura sem vê-la novamente, a partir do que memorizou na

etapa anterior. Para cada desenho, são avaliadas a localização e a precisão de 18 elementos da figura, e a pontuação total máxima é de 36 pontos, que indica melhor desempenho.

g) **Tarefas de Fluência Verbal** – No teste de **fluência semântica** o examinando é solicitado a produzir o máximo de palavras pertencentes a uma determinada categoria em um intervalo de 60 segundos. Adotamos a categoria “animais”, que é a mais comumente utilizada (135). O escore foi o número de palavras admissíveis pronunciadas (nomes de animais extintos, imaginários ou mágicos são admitidos, mas nomes próprios dados a animais, não). No teste de **fluência fonológica**, o examinando é solicitado a produzir o máximo de palavras iniciadas com uma determinada letra, no intervalo de 60 segundos. Não são admitidos nomes próprios, conjuntos de palavras derivadas (por exemplo: para “casa, casinha, casarão” admite-se apenas uma palavra), ou conjugações de verbos.

Adotamos as letras F, A e S em sequência. Essa é a combinação mais frequentemente utilizada para teste de fluência fonológica e, em um estudo com população brasileira falante de português, mostrou-se comparável, em termos de facilidade de produção de palavras, ao uso das mesmas três letras para falantes de língua inglesa (141).

As tarefas de fluência verbal envolvem memória semântica, memória verbal episódica, memória de trabalho, atenção, controle executivo e velocidade de processamento (135).

Os testes neuropsicológicos foram aplicados por um psicólogo devidamente habilitado, remunerado pelo serviço prestado. Posteriormente à aplicação, os testes eram revistos e a atribuição de escores supervisionada por uma das pesquisadoras do Projeto Sintomas Negativos da Esquizofrenia, Paula Teixeira Fernandes. A aplicação da bateria neuropsicológica levava cerca de 75 minutos.

Tendo em vista que o objetivo da pesquisa foi tão somente a comparação de pacientes esquizofrênicos com e sem síndrome deficitária quanto à cognição, não aplicamos os testes neurocognitivos a um grupo controle, de indivíduos sem esquizofrenia.

As avaliações psicopatológica e neuropsicológica ocorriam de forma independente, sem que os pesquisadores envolvidos em uma modalidade de avaliação tivessem conhecimento dos resultados da outra.

3.2.3 Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas com o apoio técnico da equipe de Bioestatística da Câmara de Pesquisa da FCM – UNICAMP. Os programas utilizados foram o *Statistical Analysis System (SAS) for Windows*, versão 9.2 (142), e o *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows*, versão 10.0 (143).

Para o estabelecimento da confiabilidade entre avaliadores na aplicação dos diversos instrumentos que compunham a avaliação psicopatológica, foi adotado o coeficiente de correlação intraclasse (CCI), com modelo *Two-way Random Effect* e definição de concordância absoluta, que permite julgar se os

avaliadores são intercambiáveis. Adotamos o coeficiente Kappa de Cohen para a avaliação da concordância entre os avaliadores na categorização dos pacientes quanto à síndrome deficitária com a utilização do Roteiro para a Síndrome Deficitária (SDS). Avaliamos tanto a forma de categorização usual, em "deficitários" e "não-deficitários", quanto a categorização alternativa em "deficitários", "não-deficitários duvidosos", e "não-deficitários".

Nos 37 casos em a avaliação psicopatológica foi realizada simultaneamente por dois examinadores, utilizamos para análises os escores atribuídos pelo avaliador que conduziu a entrevista.

Para a comparação entre os grupos “deficitários”, “não-deficitários duvidosos” e “não-deficitários” quanto a variáveis categóricas foram utilizados o teste do Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Para a comparação dos três grupos quanto a variáveis contínuas ou ordenáveis, foi utilizada a ANOVA com transformação por postos, seguida pelo teste de Tukey ou pelo teste de Tukey-Kramer para comparações múltiplas. Análises de covariância (ANCOVA) foram realizadas para controlar o efeito de co-variáveis nas comparações.

Para reduzirmos o número de variáveis geradas pela aplicação da bateria neuropsicológica a um conjunto menor de variáveis latentes, realizamos uma análise fatorial exploratória a partir dos escores obtidos nos seguintes testes: WAIS-Vocabulário, WAIS-Códigos, WAIS-Completar Figuras, WAIS-Raciocínio Matricial, WAIS-Dígitos, TNB, TFCR (apenas o escore da cópia), fluência verbal semântica, e fluência verbal fonológica (a soma dos escores para as três letras). O tamanho amostral em relação número de variáveis estudadas necessário à

realização uma análise fatorial de qualidade impôs a seleção de no máximo nove escores para inclusão na análise. A seleção foi feita de modo a manter a representatividade dos domínios cognitivos avaliados. A adequação dos dados para a análise fatorial foi avaliada com a *Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy (KMO-MSA)*. O método de extração adotado foi a Análise de Componentes Principais e o critério utilizado para a determinação do número de fatores foi o critério de Kaiser, isto é, a exclusão de fatores com autovalores menores que 1.

O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para testar as correlações entre escore total na SANS e escores em outras escalas de avaliação psicopatológica e em testes neuropsicológicos; e as correlações entre desempenho cognitivo e gravidade de sintomas psicopatológicos.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi 5%.

4. RESULTADOS

4.1 Confiabilidade entre avaliadores

O valor máximo que o Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI) assume é 1,0 no caso em que existe concordância perfeita nos escores atribuídos por cada avaliador para cada paciente (144). Valores acima de 0,70 são considerados indicativos de uma boa confiabilidade entre avaliadores. Observou-se uma excelente concordância na atribuição de escores entre os avaliadores para cada um dos instrumentos, com CCIs entre 0,79 e 0,94.

O coeficiente Kappa de Cohen assume valores de -1 (concordância menor que a encontrada ao acaso) a 1 (concordância perfeita). Valores abaixo de 0,40 indicam fraca concordância entre avaliadores, valores entre 0,61 e 0,80 indicam concordância substancial e valores iguais ou maiores que 0,81 indicam concordância excelente (145). Na utilização do SDS para a categorização dos pacientes quanto à síndrome deficitária, foi observada excelente concordância entre avaliadores, com coeficiente Kappa de 0,91, para a forma usual de categorização, em "deficitários" e "não-deficitários", para a categorização alternativa em três grupos, "deficitários", "não-deficitários duvidosos", e "não-deficitários", foi observada boa confiabilidade entre avaliadores, Kappa de 0,72.

A Tabela 1 apresenta os coeficientes de confiabilidade entre avaliadores para os instrumentos que compuseram a avaliação psicopatológica.

Tabela 1 – Coeficientes de confiabilidade entre avaliadores para os instrumentos utilizados na avaliação psicopatológica.

Instrumento	Coeficiente	Valor	IC (95%)
Escala UKU - modificada	CCI	0,92	0,85 – 0,96
Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)	CCI	0,87	0,77 – 0,93
Teste do Desenho do Relógio	CCI	0,94	0,89 – 0,97
“Scale for the Assessment of Positive Symptoms” (SAPS)	CCI	0,88	0,77 – 0,94
“Scale for the Assessment of Negative Symptoms” (SANS)	CCI	0,87	0,77 – 0,93
Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia	CCI	0,94	0,89 – 0,97
Roteiro para a síndrome deficitária (SDS)			
Categorização “deficitários” X “não-deficitários”	Kappa	0,91	–
Categorização em três grupos	Kappa	0,72	–
Roteiro para Avaliação do Insight			
Versão Expandida (SAI-E)	CCI	0,88	0,78 – 0,94
Escala de Qualidade de Vida	CCI	0,79	0,63 – 0,88

IC (95%) – Intervalo de confiança de 95%

CCI – Coeficiente de Correlação Intraclasse

4.2 Descrição da amostra

Foram selecionados para participar do estudo, entre maio de 2009 e agosto de 2010, 110 pacientes, dos quais 14 (seis homens e oito mulheres) definitivamente não quiseram participar da pesquisa, sete (cinco homens e duas mulheres) aceitaram integrar o estudo, mas repetidamente faltaram às avaliações agendadas, e um paciente compareceu à entrevista, mas não preencheu critérios do DSM-IV para esquizofrenia. Foram avaliados 88 pacientes, mas destes, três tiveram seus dados excluídos das análises: um paciente que completou apenas a avaliação psicopatológica, um paciente que completou apenas a avaliação

neuropsicológica e um paciente que completou ambas, mas teve a validade das avaliações comprometida por seu estado mental, marcado por intensa ansiedade. Entre os 85 pacientes incluídos no estudo, 29 foram categorizados como deficitários, 12 como não-deficitários duvidosos e 44 como não-deficitários de certeza.

A Tabela 2 apresenta características sócio-demográficas dos pacientes incluídos no estudo, e a Tabela 3, logo em seguida, apresenta dados clínicos e de história psiquiátricas desses pacientes.

Tabela 2 - Características sócio-demográficas dos pacientes incluídos no estudo ($n=85$).

Variável	Frequência % (n)	Média (DP)	Mediana	Mínimo - Máximo
Local de tratamento				
HC-UNICAMP	57,6 (49)			
CAPS Campinas	42,4 (36)			
Gênero masculino	72,9 (62)			
Idade (anos)		32,9 (8,4)	33	18 - 54
Vínculos conjugais				
Solteiros	84,7 (72)			
Casados/amasiados	4,7 (4)			
Separados	10,6 (9)			
Sem filhos	85,9 (73)			
Escolaridade (anos completos)		9,5 (3,3)	10	4 - 19
Inativos laboralmente	82,4 (70)			
Posição social (Índice de Posição Social de Hollingshead)				
Alta	-			
Média-alta	7,1 (6)			
Média	8,2 (7)			
Média-baixa	23,5 (20)			
Baixa	61,2 (52)			
Religião				
Católica	41,2 (35)			
Evangélica	35,3 (30)			
Outras	9,4 (8)			
Sem religião	14,1 (12)			

Tabela 3 – Dados clínicos e de história psiquiátrica dos pacientes que completaram as avaliações (n=85).

Variável	Frequência % (n)	Média (DP)	Mediana	Mínimo-Máximo
Idade de início dos sintomas (anos)		19,96 (5,86)	19	10 - 40
Tempo de doença mental (anos)		13,17 (8,41)	12	1 - 37
Teve internação psiquiátrica	85,9 (73)			
Número de internações psiquiátricas ^a		4,6 (5,7)	2	1 - 30
Tempo de internação na vida (meses) ^a		10,7 (18,3)	2,5	0,25 - 80,0
Teve experiência de internação involuntária	49,4 (42)			
Teve experiência de contenção física	54,1 (46)			
Subtipo de esquizofrenia				
Paranóide	80 (68)			
Indiferenciado	10,6 (9)			
Desorganizado	4,7 (4)			
Outro	4,7 (4)			
Tem diagnóstico de outro TM comórbido (ao longo da vida)	52,9 (45)			
Antipsicótico(s) em uso				
Primeira geração	15,3 (13)			
Segunda geração (exceto clozapina)	30,6 (26)			
Apenas clozapina	34,1 (29)			
Clozapina em associação	11,8 (10)			
Associação de gerações (exceto clozapina)	8,2 (7)			
Tabagismo atual	45,3 (34)			
Tem antecedente de tentativa de suicídio	27,1 (23)			
Risco atual de suicídio (avaliado com o M.I.N.I. Plus)				
Muito baixo	64,7 (55)			
Baixo	29,4 (25)			
Moderado/Alto	5,9 (5)			
Tem antecedentes familiares de psicose	47,1 (40)			
Tem antecedentes familiares de TM	60,0 (51)			

DP – Desvio padrão; TM – Transtorno mental

^a Entre pacientes que tiveram internação psiquiátrica (n=73)^b Avaliado com o M.I.N.I. Plus

Chama a atenção o fato de que 45,9% dos pacientes estavam em uso de clozapina, fosse como único antipsicótico ou em associação.

Mais de metade dos pacientes preencheu critérios diagnósticos para outros transtornos mentais comórbidos ao longo da vida, entre os quais episódio depressivo maior (identificado com o auxílio do M.I.N.I. Plus) foi o mais freqüente. A Tabela 4, a seguir, apresenta as freqüências de outros transtornos mentais comórbidos.

Tabela 4 – Outros diagnósticos para os quais os pacientes incluídos no estudo preencheram critérios (n=85)

Diagnóstico	Frequência (n)
Episódio Depressivo	
Atual	2,4% (2)
Prévio	29,4% (25)
Transtornos mentais decorrentes do uso de álcool	
Dependência de álcool (últimos 12 meses)	1,2% (1)
Dependência ou abuso de álcool (anterior aos últimos 12 meses)	8,2% (7)
Transtornos mentais decorrentes do uso de SPA	
Dependência ou abuso de SPA (últimos 12 meses)	2,4% (2)
Dependência de SPA (anterior aos últimos 12 meses)	15,3% (13)
Fobia específica	2,4% (2)
Transtorno obsessivo-compulsivo	1,2% (1)
Transtorno alimentar não especificado	1,2% (1)

A Tabela 5, a seguir, apresenta os escores totais médios obtidos pelos pacientes nas escalas de avaliação psicopatológica.

Tabela 5 – Escores nas escalas de avaliação psicopatológica ($n=85$).

Escola de avaliação psicopatológica	Varição possível para o escore total	Média (DP)	Mediana	Mínimo - Máximo
Escola UKU (modificada)	0 - 75	7,4 (4,41)	7,0	0 - 21
BPRS	0 - 72	9,73 (6,08)	9,0	0 - 27
SAPS	0 - 20	5,02 (3,9)	5,0	0 - 17
SANS	0 - 30	10,41 (6,64)	10,0	0 - 28
Calgary	0 - 27	1,68 (2,77)	0,0	0 - 12
RAI-E	0 - 28	14,65 (7,18)	14,25	0 - 28
Escola de Qualidade de Vida	0 - 126	57,26 (27,73)	56,0	7 - 108

DP- Desvio padrão

Os escores médios obtidos pelos pacientes nos testes neuropsicológicos estão apresentados na Tabela 6, a seguir.

Tabela 6 – Escores obtidos pelos pacientes nos testes neuropsicológicos ($n=85$).

Teste neurocognitivo	Pontuação máxima	Média (DP)	Mediana	Mín. – Máx.
Teste do Desenho do Relógio ^a	10	7,2 (2,6)	8,0	1 - 10
Mini Exame do Estado Mental	30	23,8 (4,6)	24,0	4 - 30
Escala Wechsler de Inteligência (WAIS)				
Raciocínio Matricial	26	9,4 (6,1)	8,0	0 - 24
Vocabulário	66	23,3 (11,8)	22,0	0 - 57
Códigos	133	32,0 (14,3)	31,0	0 - 75
Dígitos				
Ordem direta	16	10,0 (3,0)	10,0	5 - 16
Ordem inversa	14	4,2 (2,2)	4,0	0 - 9
Total	30	14,2 (4,7)	14,0	5 - 24
Completar Figuras	25	12,1 (6,1)	13,0	0 - 24
Teste de Trilhas A (segundos)	Quanto menor, melhor	78,8 (63,9)	62,0	12 - 544
Teste de Trilhas B (segundos)	Quanto menor, melhor	168,8 (98,4)	142,0	9 - 549
Teste de Nomeação de Boston	15	13,1 (2,3)	14,0	2 - 15
Figura Complexa de Rey				
Cópia	36	24,9 (10,8)	29,0	0 - 36
Percentil cópia		29,4 (38,2)	10,0	0 - 100
Memória	36	8,7 (9,0)	6,0	0 - 29
Percentil memória		11,7 (24,3)	0,0	0 - 90
Tarefas de fluência verbal				
	Quanto maior, melhor			
Semântica (animais)		11,2 (3,2)	12,0	4 - 19
Fonológica				
Letra F		7,7 (4,0)	8,0	0 - 15
Letra A		7,3 (3,4)	7,0	0 - 15
Letra S		6,8 (3,5)	7,0	0 - 16
Total		21,7 (9,7)	22,0	0 - 45

DP – Desvio padrão; Mín.– mínimo; Máx.– máximo

^a Este teste integrava a avaliação psicopatológica.

4.3 Análise fatorial da avaliação neuropsicológica

A adequação dos dados para a análise fatorial foi avaliada com a *Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy (KMO-MSA)*. Valores acima de 0,70 para essa medida são considerados razoáveis para a análise. A Tabela 7 apresenta as medidas de adequação dos dados de cada variável e do total da amostra, as quais ficaram todas acima de 0,85.

Tabela 7 – Medidas de adequação dos dados para análise fatorial

Variável	KMO-MSA
WAIS-Vocabulário	0,930
WAIS-Códigos	0,899
WAIS-Completar Figuras	0,905
WAIS-Raciocínio Matricial	0,898
WAIS-Dígitos	0,879
Teste de Nomeação de Boston	0,897
Teste de Figuras Complexas de Rey	0,879
Fluência verbal semântica	0,861
Fluência verbal fonológica	0,865
Geral	0,896

KMO-MSA: *Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy*

A análise fatorial dos testes neuropsicológicos gerou um modelo com um único fator que explica 56,2% da variância total dos dados, o qual denominamos “Fator Cognitivo”.

As cargas fatoriais, que são parâmetros que expressam as covariâncias entre cada variável original e cada fator. A Tabela 8 apresenta as cargas fatoriais da análise fatorial dos testes neuropsicológicos.

Tabela 8 – Análise fatorial dos testes neuropsicológicos: cargas fatoriais

Variável	“Fator Cognitivo” – cargas fatoriais
WAIS-Vocabulário	0,734
WAIS-Códigos	0,720
WAIS-Completar Figuras	0,849
WAIS-Raciocínio Matricial	0,821
WAIS-Dígitos	0,690
Teste de Nomeação de Boston	0,752
Teste de Figuras Complexas de Rey	0,800
Fluência verbal semântica	0,581
Fluência verbal fonológica	0,768

Porcentagem da variância explicada pelo fator: 56,2%

As comunalidades são índices que expressam a proporção da variabilidade de cada variável explicada pela solução fatorial encontrada. O valor máximo da comunalidade, portanto, é 1,0, verificado no caso de a variabilidade da medida ser integralmente explicada pelo modelo fatorial. A Tabela 9 apresenta as comunalidades referentes ao modelo com um fator para o conjunto dos testes neuropsicológicos.

Tabela 9 – Comunalidades referentes ao modelo com um fator para o conjunto dos testes neuropsicológicos

Variável	Comunalidades
WAIS-Vocabulário	0,538
WAIS-Códigos	0,518
WAIS-Completar Figuras	0,721
WAIS-Raciocínio Matricial	0,674
WAIS-Dígitos	0,476
Teste de Nomeação de Boston	0,566
Teste de Figuras Complexas de Rey	0,641
Fluência verbal semântica	0,337
Fluência verbal fonológica	0,590

Os escores fatoriais para o “Fator Cognitivo” foram calculados e comparados entre os três grupos: “deficitários”, “não-deficitários duvidosos” e “não-deficitários de certeza”.

4.4 Artigos

O primeiro artigo, “*Deficit and nondeficit schizophrenia: boundaries in question*”, apresenta resultados da comparação entre os três grupos de pacientes esquizofrênicos, “deficitários”, “não-deficitários duvidosos” e “não-deficitários de certeza”, quanto a variáveis sócio-demográficas: idade, gênero, situação quanto a vínculos conjugais, escolaridade e situação quanto ao trabalho; história psiquiátrica: idade ao início da doença, tempo de doença mental e número de hospitalizações; variáveis psicopatológicas: gravidade de sintomatologias positiva (tal como avaliada pelo escore total da SAPS), negativa (escore total da SANS) e depressiva (escore total da Calgary), e insight (escore total da SAI-E); qualidade

de vida (escore total da QLS); e desempenho cognitivo global, dado pelo “Fator Cognitivo”.

No artigo seguinte, *“Insight controlled for cognition in deficit and nondeficit schizophrenia”*, trabalhamos apenas com os grupos “deficitários” e “não-deficitários”, os quais foram comparados quanto a: idade, gênero, situação quanto a vínculos conjugais, escolaridade, situação quanto ao trabalho; gravidade de sintomatologias positiva (escore total da SAPS), negativa (escore total da SANS) e depressiva (escore total da Calgary); insight (escore total da SAI-E); e desempenho cognitivo global, dado pelo “Fator Cognitivo”. Vale notar que, embora as médias e frequências observadas em cada grupo sejam necessariamente aquelas já descritas no primeiro artigo para as mesmas variáveis, por tratar-se da comparação entre apenas dois grupos, há diferenças nos testes estatísticos empregados e, conseqüentemente, nos valores de p obtidos.

4.4.1 Artigo 1

Deficit and nondeficit schizophrenia: boundaries in question

Schizophrenia Research (2011). Doi:10.1016/j.schres.2010.12.019

Clarissa R. Dantas^a *, MD, MsC

Bruno R. Barros^a, MD

Paula T. Fernandes^b, PhD

Li M. Li^b, MD, PhD

Claudio E. M. Banzato^a, MD, PhD

^aDepartment of Psychiatry, Medical School

University of Campinas (UNICAMP)

^bDepartment of Neurology, Medical School

University of Campinas (UNICAMP)

***Corresponding author**

Clarissa R. Dantas

Department of Psychiatry

Medical School, University of Campinas (UNICAMP)

R. Tessália Vieira de Camargo, 126

Cidade Universitária Zeferino Vaz - Barão Geraldo

Campinas – São Paulo – Brazil

ZIP Code: 13083-887

Telephone/FAX: +55-19-3521.7206

E-mail: dantascr@gmail.com

Dear editors,

Deficit schizophrenia has been proposed to represent a homogeneous disease separate from other, nondeficit, forms of schizophrenia (Kirkpatrick et al., 2001). This putative subtype is defined by the presence of at least two out of six negative symptoms: restricted affect, diminished emotional range, poverty of speech, curbing of interests, diminished sense of purpose and diminished social drive. Those symptoms must be enduring and primary, i.e., not secondary to factors such as depression, drug effect and psychotic symptoms (Carpenter Jr, et al., 1988).

The Schedule for the Deficit Syndrome (SDS) (Kirkpatrick et al., 1989) is considered the golden standard instrument for the categorization into deficit and nondeficit forms. According to the SDS's instructions, cases in which the secondary nature of negative symptoms cannot be ruled out must be assigned as nondeficit. There are no published data, to the best of our knowledge, taking this ambiguous group separately and comparing it with definite deficit and nondeficit ones. We think that such comparison could work as an interesting test for the categorization itself.

We studied 85 outpatients with schizophrenia (according to DSM-IV diagnostic criteria) who were categorized into deficit/nondeficit syndrome groups by the SDS. Patients who presented persistent negative symptoms that could not be unequivocally judged as either primary or secondary to other factors were categorized into a group named "ambiguous nondeficit". Patients' symptoms severity (positive, negative and depressive symptoms) was assessed with SAPS, SANS and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS). Insight was assessed with the Schedule for the Assessment of Insight – Expanded Version (SAI-E) (Kemp and David, 1997) and quality of life was assessed with the Quality of Life Scale (QLS) (Heinrichs et al., 1984). Independently and blinded for the psychopathological assessment and deficit/nondeficit categorization, patients were cognitively assessed with a comprehensive battery of neuropsychological tests comprising: the MMSE; the subscales Matrix Reasoning, Vocabulary, Digit Symbol, Picture Completion and Digit Span of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS); Trail

Making Tests (TMT) A and B; The Boston Naming Test; Rey Complex Figure Test and Verbal Fluency Tasks (VFT).

The research was approved by the Committee of Ethics in Research of the UNICAMP Medical School, Brazil. An Informed Consent Term was obtained from all the participants enrolled in the study.

Chi-square analyses and Fisher's exact test were used to investigate group differences between deficit, ambiguous nondeficit and nondeficit groups for categorical variables. Analyses of variance (ANOVA on ranks) were used to assess differences for continuous or ordinal variables, followed by Tukey's test or Tukey-Kramer test for localization of differences. ANOVA on ranks was also adopted to control for the effect of covariates. A principal components factor analysis was performed in order to reduce neuropsychological variables to a smaller set of data. It yielded a model with a single factor accounting for 56.2% of variance, which we named "cognitive factor". Factorial scores were then calculated and compared across groups.

Criteria for the deficit syndrome of schizophrenia were met by 29 (34.1%) patients, 12 (14.1%) patients were categorized as ambiguous nondeficit and 44 (51.8%) as definite nondeficit. Sociodemographic and clinical characteristics of the three groups are presented and compared in Table 1.

The ambiguous nondeficit group is characterized by the severity of overall psychopathology (highest scores of SAPS and CDSS, high score of SANS) and lowest schooling, earliest onset of illness, and highest number of hospitalizations. This group rated in the intermediary range regarding quality of life (QLS) and insight (SAI-E) and had the worst cognitive performance groups at a first analysis. Interestingly, the ambiguous group differed significantly only from the nondeficit one. In several aspects they are very similar to the deficit group. Positive psychopathology and depression were the main factors for not assigning these patients to the deficit group, as stipulated by SDS.

Table 1 - Sociodemographic and clinical characteristics of deficit, ambiguous nondeficit and nondeficit groups

	Deficit (n= 29)	Ambiguous nondeficit (n=12)	Nondeficit (n=44)	p	p
Age, years	34.4 ± 9.3	32.0 ± 5.4	32.2 ± 8.5	0.630 ^a	
Gender, male	24 (82.8%)	10 (83.3%)	28 (63.6%)	0.135 ^b	
Relationship status, never married	27 (93.1%)	10 (83.3%)	35 (79.6%)	0.440 ^c	
Years of education	8.7 ± 4.0	7.5 ± 3.1	10.3 ± 3.2	0.015 ^{a,d}	
Working status, inactive	27 (93.1%)	12 (100%)	31 (70.5%)	0.010 ^b	
Age at illness onset	19.1 ± 4.3	16.9 ± 3.3	21.4 ± 6.9	0.029 ^{a,d}	
Duration of schizophrenia	15.8 ± 9.5	15.0 ± 5.7	11.0 ± 7.8	0.027 ^{a,e}	
Number of hospitalizations	4.4 ± 5.3	8.2 ± 9.1	2.6 ± 3.8	0.019 ^{a,d}	
SAPS score	5.1 ± 3.8	8.1 ± 4.8	4.2 ± 3.4	0.030 ^{a,d}	0.184 ^g
SANS score	15.8 ± 4.5	14.3 ± 6.5	5.8 ± 4.0	< 0.001 ^{a,f}	< 0.001 ^{g, f}
CDSS score	2.0 ± 2.8	2.7 ± 3.4	1.2 ± 2.5	0.049 ^{a,e}	0.060 ^g
SAI-E score	12.6 ± 6.6	14.4 ± 6.7	16.0 ± 7.5	0.169 ^a	0.276 ^g
QLS score	37.9 ± 18.4	41.5 ± 21.0	74.3 ± 23.4	< 0.001 ^{a,f}	< 0.001 ^{g,f}
“Cognitive factor”	- 0.41 ± 1.0	- 0.61 ± 1.1	0.42 ± 0.8	0.001 ^{a,f}	0.0486 ^{h,e}

^a ANOVA on ranks followed by Tukey test for localization of differences

^b Chi-squared

^c Fisher’s exact test

^d Difference between ambiguous nondeficit and nondeficit groups

^e Difference between deficit and nondeficit groups

^f Differences between deficit and nondeficit groups; nondeficit and ambiguous nondeficit groups

^g ANOVA on ranks controlled for years of education, age at illness onset and duration of the disease followed by Tukey test for localization of differences

^h ANOVA on ranks controlled for years of education, age at illness onset and duration of the disease followed by Tukey-Kramer test for localization of differences

Those findings should be interpreted with caution as the possibility that the lack of differences between deficit and ambiguous nondeficit be due to the smaller group sizes cannot be ruled out. However they might raise doubts about the rules of categorization of

SDS given the fact that a group in many aspects closer to the deficit one is categorized as nondeficit, which can possibly account, to some extent, for conflicting results about differences between the deficit/nondeficit groups (Kirkpatrick and Galderisi, 2008). Although they are preliminary, our results are in line with recent suggestions that deficit may be better conceived as a dimension rather than a dichotomous basis for categorization of two subgroups of schizophrenia (Tandon et al., 2009) and that the distinction between primary and secondary negative symptoms may not be of utmost importance (Kirkpatrick et al., 2006). Future studies could further test the categorization by comparing the deficit and nondeficit groups after assigning the ambiguous cases successively to one group and then to the other.

Acknowledgement

The authors would like to thank Cleide Aparecida Moreira Silva for her kind assistance with the statistical analyses. Funding for this study was provided by FAPESP (grant 08/09488-8).

References

- Carpenter Jr, W.T., Heinrichs, D.W., Wagman, A.M.I., 1988. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 145, 578-83.
- Heinrichs, D.W., Hanlon, T.E., Carpenter, W.T., 1984. The quality of life scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr. Bull.*, 10, 388-398.
- Kemp, R., David, A., 1997. Insight and compliance. In: Blackwell (Ed.), *Compliance and the treatment alliance in serious mental illness*. Hardwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 61–86.
- Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., McKenny, P.D., Alphas L.D., Carpenter Jr, W.T., 1989. The Schedule for the Deficit Syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 30, 119-124.

Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., Ross, D.E., Carpenter Jr, W.T., 2001. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58, 165-171.

Kirkpatrick, B., Fenton, W.S., Carpenter Jr, W.T., Marder, S.R., 2006. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr, Bull.* 32(2): 214-9.

Kirkpatrick, B., Galderisi, S., 2008. Deficit schizophrenia: an update. *World Psychiatry* 7, 143-147.

Tandon, R., Nasrallah, H.A. Keshavan, M.S., 2009. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr. Res.* 110 (1-3), 1-23.

4.4.2 Artigo 2

Insight controlled for cognition in deficit and nondeficit schizophrenia

Schizophrenia Research (2011). Doi:10.1016/j.schres.2011.01.023

Clarissa R. Dantas^a *, MD, MsC

Bruno R. Barros^a, MD

Paula T. Fernandes^b, PhD

Li M. Li^b, MD, PhD

Claudio E. M. Banzato^a, MD, PhD

^a Department of Psychiatry, Medical School
University of Campinas (UNICAMP)

^b Department of Neurology, Medical School
University of Campinas (UNICAMP)

***Corresponding author**

Clarissa R. Dantas

Department of Psychiatry

Medical School, University of Campinas (UNICAMP)

R. Tessália Vieira de Camargo, 126

Cidade Universitária Zeferino Vaz - Barão Geraldo

Campinas – São Paulo – Brazil

ZIP Code: 13083-887

Telephone/FAX: +55-19-3521.7206

E-mail: dantascr@gmail.com

Abstract

Patients with deficit schizophrenia have worse cognition and poorer social functioning compared to the nondeficit ones. Insight is another domain in which these two groups might differ, but data on insight impairment in deficit versus nondeficit schizophrenia are still scarce. We compared 29 patients with deficit schizophrenia to 44 nondeficit patients and found a tendency to poorer insight in the deficit group. However such tendency disappeared when analysis was controlled for cognition, a domain in which both groups differed significantly. This finding reinforces the pressing need for simultaneous assessment of the several dimensions or domains of schizophrenic psychopathology.

Keywords: Insight, Deficit syndrome, Schizophrenia, Cognition

1. Introduction

Insight impairment is a cardinal feature of schizophrenia. Insight has been considered to be better conceptualized as a continuous construct, composed of multiple dimensions, rather than a categorical one (Dantas and Banzato, 2007). Poor insight is strongly associated with worse functional outcome (Schwartz et al., 1997), but weakly correlated to other psychopathological domains (Mintz et al, 2003). Of great clinical relevance are the associations of better insight with depression and suicidality (Mintz et al., 2003; Dantas & Banzato, 2007).

Patients with deficit schizophrenia, that is, with primary and persistent negative symptoms, have been reported to have less depression and less suicidal ideation despite having poorer social functioning (Kirkpatrick et al, 2001). It has been hypothesized that poor insight in that group of patients might be one explanation for such dissociation between poor global functioning and subjective distress (Trotman et al., 2011).

Published data on insight in deficit versus nondeficit schizophrenia are still scarce. Kirkpatrick et al. (2000), in an archival report of first-episode patients with schizophrenia, found that patients with deficit syndrome had poorer insight compared to nondeficit patients. In that study, the deficit/nondeficit categorization was made with the Proxy for

the Deficit Syndrome, an approach alternative to the use of the Schedule for the Deficit Syndrome (SDS) (Kirkpatrick et al, 1989), which is considered the gold-standard method for the categorization. Another limitation of the study acknowledged by the authors was that insight was categorically assessed as either present or absent.

Arango et al., (1999) investigating awareness of dyskinesia in 43 patients with schizophrenia, adopted an instrument for multidimensional assessment of insight in psychosis. Using the SDS, the authors found 6 patients with deficit syndrome in their sample. The deficit patients were significantly less aware of tardive dyskinesia than the nondeficit patients. Awareness of dyskinesia and insight into mental disorder were significantly but only moderately correlated in that study, and deficit and nondeficit patients were not compared as regarding global insight or other insight dimensions.

The study of Trotman et al., (2011) recently published on-line by Schizophrenia Research, specifically addressed the issue of insight impairment in patients with deficit features. Comparing 31 first-episode psychotic patients with deficit features (tentatively categorized with the use of the Proxy for the Deficit Syndrome) to 70 patients without them, the authors found that insight, when assessed by a self-report questionnaire, was significantly worse in the deficit group. When rated by clinical researchers, insight was poorer in deficit patients, but the difference fell short of being statistically significant. As impaired cognition has been associated both with impaired insight and deficit status, the authors suggested that future studies might further investigate the interactive effects of cognition and insight in deficit schizophrenics.

Considering the paucity of data on insight in deficit schizophrenia, we would like to contribute to the debate presenting the preliminary results of an ongoing comprehensive study on negative symptoms of schizophrenia, in which both insight and neurocognition were systematically assessed.

2. Methods

We recruited patients between ages 18 and 55 who met DSM-IV diagnostic criteria for schizophrenia and had at least 4 years of education, both from the outpatient clinic of

a university hospital (University of Campinas, UNICAMP) and from a community based health care facility. Exclusion criteria were the following: neurological and developmental disorders, history of head injury with loss of consciousness, and medical disorders that might impair cognitive performance. Patients' symptoms severity (positive, negative and depressive symptoms) was assessed with SAPS, SANS and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS). The SDS was adopted in order to categorize the schizophrenic patients into deficit/nondeficit syndrome groups. Insight was assessed with the Brazilian version of the Schedule for the Assessment of Insight - Expanded Version (SAI-E) (Kemp and David, 1997), a well established instrument for insight assessment in psychosis. The SAI-E is a semi-structured interview consisting of 11 items rated by the interviewer, which covers three dimensions of insight: a) recognition of mental illness; b) ability to relabel unusual mental events (e.g. hallucinations) as pathological; and c) treatment compliance, both expressed and observed. The global score ranges from 0 to 28 (higher scores indicate better insight).

Independently and blinded for the psychopathological assessment and deficit/nondeficit categorization, patients were cognitively assessed with a comprehensive battery of neuropsychological tests comprising: the MMSE; the subscales Matrix Reasoning, Vocabulary, Digit Symbol, Picture Completion and Digit Span of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS); Trail Making Tests (TMT) A and B; The Boston Naming Test; Rey Complex Figure Test and Verbal Fluency Tasks (VFT).

The research was approved by the Committee of Ethics in Research of the UNICAMP Medical School, Brazil. An Informed Consent Term was obtained from all the participants enrolled in the study.

Chi-square analyses, Mann-Whitney test and Fisher's exact test were used to investigate group differences between deficit and non deficit groups for categorical variables. Analyses of covariance (ANCOVA) were used to control for the effect of covariates. A principal components factor analysis was performed in order to reduce neuropsychological variables to a smaller set of data. At first ANCOVA was performed to compare the deficit and nondeficit patients regarding psychopathological variables, insight

and cognitive performance using gender and years of education as covariates. Then another round of ANCOVA was conducted to compare insight between both groups using gender, years of education and also cognition as covariates.

3. Results

The original sample of 85 patients was composed predominantly of male (n=62, 72.9%), unmarried (n=72, 84.7%) and unemployed (n=70, 82.4%) patients. Mean age was 32.9 (SD 8.4, range: 18-54), mean education was 9.5 years (SD 3.3, range: 4-19), and mean duration of schizophrenia was 13.2 years (SD 8.4, range: 1-37). Criteria for the deficit syndrome of schizophrenia were met by 29 (34.2%) patients. A group of 12 patients (14.1%) was excluded from the analyses as they could not be unequivocally be categorized as either deficit or nondeficit schizophrenics, mainly because the possibility that their persistent negative symptoms were secondary to other factors could not be ruled out. Sociodemographic and clinical characteristics of deficit and nondeficit groups are presented in Table 1.

As expected, deficit patients presented significantly more negative symptoms and they were more frequently inactive. No significant difference was found regarding severity of positive and depressive symptoms, which happened to be low in both groups.

The factor analysis of neurocognitive tests yielded a model with a single factor accounting for 56.2% of variance, which we named "cognitive factor". Deficit patients had significantly lower factorial scores on "cognitive factor" than nondeficit patients, even controlling for years of education. Deficit patients in our sample presented lower mean SAI-E scores when compared with nondeficit patients, that difference nearly reached statistical significance, but when the "cognitive factor" was added as a covariate in the ANCOVA, such tendency disappeared altogether.

Table 1 - Sociodemographic and clinical characteristics of deficit and nondeficit groups.

	Deficit (n= 29)	Nondeficit (n=44)	<i>p</i>
Age, years	34.4 ± 9.3	32.2 ± 8.5	0.358 ^a
Gender, male	24 (82.8%)	28 (63.6%)	0.077 ^b
Relationship status, never married	27 (93.1%)	35 (79.6%)	0.285 ^c
Years of education	8.7 ± 4.0	10.3 ± 3.2	0.051 ^a
Working status, inactive	27 (93.1%)	31 (70.5%)	0.019^b
SAPS score	5.1 ± 3.8	4.2 ± 3.4	0.892 ^d
SANS score	15.8 ± 4.9	5.8 ± 4.0	< 0.001^d
CDSS score	2.0 ± 2.8	1.2 ± 2.5	0.069 ^d
"Cognitive factor"	- 0.41 ± 1.0	0.42 ± 0.8	0.004^d
SAI-E score	12.6 ± 6.6	16.0 ± 7.5	0.193 ^d / 0.562 ^e

Significance level adopted was $p < 0.05$. Significant differences in bold.

^a Mann-Whitney test

^b Chi-squared

^c Fisher's exact test

^d ANCOVA (gender and years of education as covariates)

^e ANCOVA (gender, years of education and "cognitive factor" as covariates)

4. Discussion

Besides adding data to the scarce literature on insight in deficit schizophrenia, our study has some methodological strengths that should be highlighted: the use of SDS, the golden standard instrument for the categorization into deficit/nondeficit schizophrenia, the use of a well established, multidimensional instrument for insight assessment, a comprehensive cognitive testing, and analysis controlled for years of education and cognition.

The proportion of deficit patients in our sample (34.4%), although slightly higher, might be considered congruent with current estimates of 25% to 30% prevalence of the deficit syndrome in chronic schizophrenia populations (Kirkpatrick et al., 2001). The deficit patients presented significantly more negative symptoms, as would be expected, and they were more frequently inactive and tended to have less years of education than nondeficit patients. The deficit syndrome is defined by the presence of prominent, persistent and primary negative symptoms such as curbing of interests, diminished sense of purpose and

diminished social drive, which might negatively affect the patients' engagement in working. Thus, the finding that deficit patients were more inactive than the nondeficit group should be expected. CDSS scores were low throughout the whole sample. Taken together these results show that our categorization of deficit syndrome yielded a group similar to deficit groups previously described in literature (Kirkpatrick et al., 2000; Kirkpatrick et al., 2001; Trotman et al., 2011). Furthermore, we found a difference in cognitive performance between the groups, which is also in accordance with literature (Kirkpatrick et al., 2001, Cohen et al., 2007)

The comparison between deficit and nondeficit patients regarding insight, with gender and years of education as covariates, elicited similar results to the ones just reported by Trotman et al. (2011), that is, a tendency for poorer insight assessed by the researcher in the deficit group, even though the samples differ in two key aspects: ours was comprised only of patients with schizophrenia (in contrast to 61.4% of theirs), and the categorization of deficit schizophrenia was more definite given the mean duration of the disease. Such tendency, however, did not hold when the analysis was additionally controlled for cognition, a domain in which both groups are known to differ. Therefore, our results suggest that differences in cognitive performance might account somehow for the poorer insight in deficit patients when compared to nondeficit ones. This finding reinforces the pressing need for simultaneous assessment of the several dimensions or domains of schizophrenic psychopathology (Tandon et al., 2009). Future studies about insight could even take a step further by analyzing also the behavior of the components of insight in deficit and nondeficit schizophrenia and how they correlate with specific cognitive functions.

Author disclosure

Funding for this study was provided by FAPESP Grant 08/09488-8; FAPESP had no further role in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

Contributors

Clarissa R. Dantas, Claudio E. M. Banzato and Bruno R. Barros designed the study and wrote the protocol. Paula T. Fernandes and Li Min Li were responsible for neurocognitive assessment. Clarissa R. Dantas and Bruno R. Barros jointly performed the psychopathological assessment. Clarissa R. Dantas and Claudio E. M. Banzato undertook the statistical analysis and wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Conflict of Interest

The authors report no conflict of interest.

Acknowledgement

The authors would like to thank Cleide Aparecida Moreira Silva for her kind assistance with the statistical analyses.

References

- Arango, C., Adami, H., Sherr, J.D., Thaker, G.K., Carpenter, W.T., 1999. Relationship of awareness of dyskinesia in schizophrenia to insight into mental illness. *Am. J. Psychiatry* 156, 1097–1099
- Cohen A.S., Saperstein A.M., Gold J.M., Kirkpatrick, B., Carpenter W.T., Buchanan, R.W. 2007. Neuropsychology of the deficit syndrome: new data and meta-analysis of findings to date. *Schizophr. Bull.* 33:1201-1212.
- Dantas C.R., Banzato C.E.M., 2007. Predictors of insight in psychotic patients. *Schizophr. Res.* 91, 263–265.
- Kemp, R., David, A., 1997. Insight and compliance. In: Blackwell (Ed.), *Compliance and the Treatment Alliance in Serious Mental Illness*, Hardwood. Academic Publishers, Amsterdam, pp. 61–86.

Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., McKenny, P.D., Alphas L.D., Carpenter Jr, W.T., 1989. The Schedule for the Deficit Syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 30, 119-124.

Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., Ross, D.E., Carpenter, W.T., 2001. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 165-171.

Kirkpatrick, B., Castle, D., Murray, R.M., Carpenter, W.T., 2000. Risk factors for the deficit syndrome of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 26, 233-242.

Mintz, A.R., Dobson, K.S., Romney, D.M., 2003. Insight in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 61, 75–88.

Schwartz, R.C., Cohen, B.N., Grubaugh, A., 1997. Does insight affect long-term inpatient treatment outcome in chronic schizophrenia? *Compr. Psychiatry* 38, 283-288.

Tandon, R., Nasrallah, H.A. Keshavan, M.S., 2009. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr. Res.* 110 (1-3), 1-23.

Trotman, H.D., Kirkpatrick B., Compton, M.T., 2011. Impaired insight in patients with newly diagnosed nonaffective psychotic disorders with and without deficit features, *Schizophr. Res.* Available on line 3 September 2010. doi:10.1016/j.schres.2010.08.024

4.5 Resultados adicionais

4.5.1 Outras comparações entre os grupos de pacientes

Comparados a pacientes não-deficitários de certeza quanto a antecedentes psiquiátricos pessoais, pacientes deficitários apresentaram menores frequências relativas de: abuso ou dependência de álcool, abuso ou dependência de substâncias psicoativas outras que não o álcool e episódio depressivo maior (pregresso), entretanto as diferenças entre grupos não foram significativas estatisticamente. Também não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto à frequência de antecedentes psiquiátricos familiares, ainda que uma porcentagem maior de pacientes do grupo “não-deficitários de certeza” tivesse antecedentes familiares de psicose e de outros transtornos mentais. A Tabela 9 apresenta os resultados da comparação entre pacientes deficitários e não-deficitários de certeza quanto a antecedentes psiquiátricos.

Tabela 10 – Comparação entre pacientes deficitários e não-deficitários de certeza quanto à frequência de antecedentes psiquiátricos.

Antecedentes psiquiátricos	Deficitários (n= 29)	Não-deficitários de certeza (n=44)	p
Pessoais			
Tentativa de suicídio	34,5% (10)	18,2 % (8)	0,11 ^a
Episódio depressivo	24,1% (7)	34,1 % (15)	0,36 ^a
Abuso ou dependência de álcool	6,9% (2)	9,1% (4)	1,00 ^b
Dependência de substâncias psicoativas ^c	6,9 % (2)	18,2% (8)	0,26 ^b
Familiares			
Psicose	46,4% (13)	50,0% (22)	0,77 ^a
Transtornos mentais não-psicóticos	51,7% (15)	70,5% (31)	0,11 ^a

^a Teste do Qui-quadrado

^b Teste Exato de Fisher

^c Outras substâncias psicoativas que não o álcool

Ainda que pacientes deficitários tenham apresentado, com maior frequência, antecedente pessoal de tentativa de suicídio, em relação a não-deficitários de certeza, o risco atual de suicídio avaliado com o M.I.N.I. Plus não diferiu entre os dois grupos ($p=1,0$, Teste Exato de Fisher). Para a análise agrupamos as categorias de gravidade de risco atual de suicídio em “muito baixo/baixo” e “moderado/alto”. Entre os pacientes deficitários, 3,4% ($n=1$) apresentavam risco “moderado/alto” e 96,4% ($n=28$), risco “muito baixo/baixo”. Entre não-deficitários de certeza, 4,5% ($n=2$) apresentavam risco “moderado/alto” e 95,5% “muito baixo/baixo” risco ($n=42$). Também não houve diferença significativa quanto ao número médio de tentativas de suicídio entre todos os pacientes (incluindo aqueles que não tinham história de tentativas) dos grupos “deficitários” [1,1; desvio padrão (DP) = 1,9], “não-deficitários duvidosos” (2,4; DP = 5,7) e “não-deficitários de certeza” (0,3; DP= 1,2) (ANOVA com transformação por postos, $p = 0,067$).

A gravidade geral de sintomas psicopatológicos, tal como avaliada pelo escore total da BPRS foi significativamente menor entre pacientes não-deficitários de certeza (média= 6,6; DP= 4,8) comparados a deficitários (média= 12,8; DP= 5,0) e a não-deficitários duvidosos (média=13,8; DP= 6,7), mas não diferiu significativamente entre deficitários comparados a não-deficitários duvidosos. Para a comparação dos três grupos quanto à gravidade geral de sintomas psicopatológicos realizamos uma ANOVA com transformação por postos, ajustada para anos de escolaridade, idade ao início dos sintomas e tempo de doença

mental, seguida do Teste de Tukey para localização das diferenças entre grupos. O valor de p encontrado foi menor que 0,001.

Pacientes deficitários, não-deficitários duvidosos e não-deficitários de certeza não diferiram significativamente ($p=0,74$; Teste do Qui-quadrado) quanto à ordem de realização das avaliações psicopatológica e neuropsicológica, que poderia afetar o desempenho nos testes neuropsicológicos, bem como não diferiram em relação ao uso de psicofármacos com potenciais efeitos a cognição. Também não houve diferença significativa entre os grupos quanto às porcentagens de pacientes em tratamento no Ambulatório de Psiquiatria do HC-UNICAMP e de pacientes em tratamento nos CAPS. A Tabela 11 apresenta as porcentagens de pacientes, em cada grupo, que vinham em uso das diferentes classes de psicofármacos nos trinta dias que antecederam a avaliação, e o local onde eram tratados.

Tabela 11 – Comparação entre deficitários, não-deficitários duvidosos e não-deficitários de certeza quanto aos psicofármacos em uso e quanto ao local de tratamento

	Deficitários (n= 29)	Não-deficitários duvidosos (n=12)	Não-deficitários de certeza (n=44)	p^a
Local de tratamento	<i>Porcentagem de pacientes do grupo tratados no local (n)</i>			
HC-UNICAMP	65,5 % (19)	50,0 % (6)	54,5 % (24)	0,55
CAPS Campinas	34,5 % (10)	50,0 % (6)	45,5 % (20)	
Classes de psicofármacos	<i>Porcentagem de pacientes fazendo uso (n)</i>			
Antipsicóticos				
Primeira geração	37,9% (11)	25,0% (3)	25,0% (11)	0,46
Segunda geração (exceto clozapina)	48,3% (14)	41,7 % (5)	45,5% (20)	0,89
Clozapina	58,6% (17)	50,0% (6)	47,7% (21)	0,82
Benzodiazepínicos	20,7% (6)	25,0% (3)	31,8% (14)	0,57
Anticolinérgicos	13,8% (4)	16,7% (2)	22,7% (10)	0,62

^a Teste do Qui-quadrado

A Tabela 12, a seguir, apresenta a comparação entre pacientes deficitários, não-deficitários duvidosos e não-deficitários de certeza quanto ao desempenho em cada teste neuropsicológico.

Tabela 12 – Comparação entre deficitários (n=29), não-deficitários duvidosos (n=12) e não-deficitários de certeza (n=44) quanto ao desempenho em testes neuropsicológicos

Teste neuropsicológico	Escore médio (desvio padrão)			p ^a	p ^b
	Deficitários	Não-deficitários duvidosos	Não-deficitários de certeza		
Mini Exame do Estado Mental	22,7 (4,7)	20,7 (6,3)	25,4 (3,1)	0,002^c	0,096
WAIS-III Raciocínio Matricial	8,2 (6,0)	6,5 (5,3)	11,0 (6,0)	0,029^d	0,440
WAIS-III Vocabulário	21,4 (10,9)	15,9 (7,7)	26,5 (12,4)	0,028^e	0,360
WAIS-III Códigos	26,9 (12,2)	24,3 (12,0)	37,5 (14,3)	0,004^c	0,126
WAIS-III Dígitos (total)	12,6 (4,2)	12,4 (3,8)	15,8 (4,8)	0,006^d	0,068
WAIS-III Completar Figuras	9,8 (6,6)	8,5 (7,2)	14,6 (5,9)	0,002^c	0,172
Teste de Trilhas A (segundos)	78,0 (9,0)	131,7 (135,1)	64,9 (36,5)	0,003^c	0,086
Teste de Trilhas B (segundos)	178,8 (120,4)	228,8 (104,1)	147,7 (74,3)	0,096	0,909
Teste de Nomeação de Boston	12,9 (2,6)	11,9 (3,5)	13,5 (1,5)	0,218	0,366
Figuras Complexas de Rey					
Cópia	22,1 (13,0)	22,3 (13,6)	27,4 (7,6)	0,409	0,439
Percentil cópia	26,7(38,2)	28,9 (25,2)	53,7 (26,0)	0,765	0,322
Memória	7,2 (9,2)	9,3 (11,7)	9,5 (8,2)	0,325	0,761
Percentil memória	10,7 (22,8)	19,1 (32,1)	10,5 (23,3)	0,659	0,217
Tarefas de fluência verbal					
Semântica (animais)	9,8 (2,7)	9,3 (3,0)	12,7 (2,9)	< 0,001^c	< 0,001^c
Fonológica					
Letra F	5,5 (3,8)	5,8 (2,9)	9,7 (3,3)	< 0,001^c	< 0,001^c
Letra A	5,5 (3,1)	5,2 (2,9)	9,0 (2,8)	< 0,001^c	< 0,001^c
Letra S	5,8 (3,6)	5,3 (2,5)	7,8 (3,4)	0,034^e	0,135
Total	16,8 (9,4)	16,3 (7,4)	26,5 (8,1)	< 0,001^c	< 0,001^{c, f}

^a ANOVA com transformação por postos. Teste de Tukey para localização das diferenças entre grupos

^b ANOVA com transformação por postos, ajustada para anos de escolaridade, idade ao início dos sintomas e tempo de doença mental. Teste de Tukey para localização das diferenças entre grupos.

^c Diferenças entre deficitários e não-deficitários de certeza, e entre não-deficitários duvidosos e não-deficitários de certeza

^d Diferença entre deficitários e não-deficitários de certeza

^e Diferença entre não-deficitários duvidosos e não-deficitários de certeza

^f ANOVA com transformação por postos, ajustada para anos de escolaridade, idade ao início dos sintomas e tempo de doença mental. Teste de Tukey-Kramer para localização das diferenças entre grupos.

Quando o desempenho em cada teste neuropsicológico foi considerado separadamente, pacientes não-deficitários de certeza saíram-se significativamente melhor que deficitários e que não-deficitários duvidosos em todos os testes, com exceção do Teste de Figuras Complexas de Rey, na análise inicial (ANOVA com transformação por postos seguida do Teste de Tukey para localização das diferenças entre grupos). Entretanto, quando a análise foi controlada por anos de escolaridade, idade ao início dos sintomas e tempo de doença mental, apenas tarefas de fluência verbal, tanto semântica quanto fonológica, discriminaram pacientes não-deficitários de certeza, que apresentaram desempenho significativamente melhor, de deficitários e de não-deficitários duvidosos. Não encontramos diferenças significativas entre pacientes deficitários e não-deficitários duvidosos quanto ao desempenho em qualquer dos testes neuropsicológicos utilizados.

4.5.2 Correlações entre sintomas negativos, outras dimensões psicopatológicas e desempenho cognitivo

Encontramos uma moderada correlação positiva entre gravidade de sintomatologia negativa (dada pelo escore total da SANS) e gravidade de sintomatologia positiva (dada pelo escore total da SAPS); e uma correlação positiva moderada a alta entre gravidade de sintomas negativos e gravidade geral de psicopatologia (dada pelo escore total do BPRS). A gravidade da sintomatologia depressiva (dada pelo escore total da Calgary) não se correlacionou à gravidade de sintomas negativos.

Correlações negativas foram encontradas entre gravidade de sintomatologia negativa e insight (correlação moderada) e qualidade de vida (alta correlação), indicando que quanto mais graves são os sintomas negativos, piores são insight e qualidade de vida. A Tabela 13 apresenta os coeficientes de correlação de Spearman entre o escore total na SANS e os escores totais nas demais escalas de avaliação psicopatológica.

Tabela 13 - Correlações entre o escore total na SANS e escores totais nas demais escalas de avaliação psicopatológica (n=85).

Escalas de avaliação psicopatológica	Correlação com o escore total da SANS	
	Coeficiente de correlação de Spearman	p
Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)	0,70	< 0,001
Scale for the Assessment of Positive Symptoms” (SAPS)	0,42	< 0,001
Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia	0,12	0,28
Roteiro para Avaliação do Insight Versão Expandida (SAI-E)	- 0,49	< 0,001
Escala de Qualidade de Vida	- 0,83	< 0,001

SANS -“Scale for the Assessment of Negative Symptoms”

Todos os testes neuropsicológicos utilizados, com exceção dos testes de Trilhas A e B e do Teste de Nomeação de Boston estiveram negativamente correlacionados à gravidade de sintomatologia negativa com magnitudes de baixa a moderada. A Tabela 14 apresenta os coeficientes de correlação de Spearman entre o escore total na SANS e os escores nos testes neuropsicológicos.

Tabela 14 - Correlações entre o escore total na SANS e os escores nos testes neuropsicológicos (n=85).

Testes Neuropsicológicos	Correlação com o escore total da SANS	
	Coefficiente de correlação de Spearman	p
Teste do Desenho do Relógio	- 0,37	< 0,001
Mini Exame do Estado Mental	- 0,54	< 0,001
WAIS-III Raciocínio Matricial	- 0, 43	< 0,001
WAIS-III Vocabulário	- 0,36	< 0,001
WAIS-III Códigos	- 0,49	< 0,001
WAIS-III Dígitos (total)	- 0,44	< 0,001
WAIS-III Completar Figuras	- 0, 54	< 0,001
Teste de Trilhas A (tempo em segundos)	0,35	0,001
Teste de Trilhas B (tempo em segundos)	0,17	0,13
Teste de Nomeação de Boston	- 0,26	0,02
Figuras Complexas de Rey		
Cópia	- 0,43	< 0,001
Memória	- 0,36	< 0,001
Fluência verbal semântica (animais)	- 0,46	< 0,001
Fluência verbal fonológica (FAS - total)	- 0,51	< 0,001

SANS - "Scale for the Assessment of Negative Symptoms"

4.5.3 Correlações entre desempenho cognitivo global e gravidade de sintomas psicopatológicos

O desempenho cognitivo global (dado pelo escore do Fator Cognitivo) esteve moderada e negativamente correlacionado à gravidade geral de sintomas psicopatológicos, e à gravidade de sintomas negativos e positivos. Não foi encontrada correlação significativa entre gravidade de sintomas depressivos e desempenho cognitivo global.

A Tabela 15 apresenta os coeficientes de correlação de Spearman entre o escore do Fator Cognitivo e os escores totais das escalas de avaliação de gravidade de sintomas psicopatológicos.

Tabela 15 - Correlações entre o escore do Fator Cognitivo e a gravidade de sintomas psicopatológicos

Escalas de avaliação psicopatológica	Correlação com o escore do Fator Cognitivo	
	Coeficiente de correlação de Spearman	p
Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)	- 0,46	< 0,001
“Scale for the Assessment of Positive Symptoms” (SAPS)	- 0,46	< 0,001
“Scale for the Assessment of Negative Symptoms” (SANS)	- 0,55	< 0,001
Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia	- 0,06	0,56

5. DISCUSSÃO

Na interpretação dos resultados desta pesquisa deve-se considerar que a amostra estudada não é representativa de uma população geral de pacientes esquizofrênicos e vieses de seleção devem ser considerados. Primeiro, os vieses sistemáticos decorrentes dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa que eliminaram da amostra, por exemplo, pacientes em primeiro episódio com menos de um ano de doença e pacientes em período de agudização dos sintomas psicóticos. Além disso, entre os pacientes que se recusaram a participar da pesquisa ou que faltaram às avaliações agendadas estavam pacientes mais gravemente deficitários, com sintomas acentuados de desorganização, e por outro lado, pacientes de melhor funcionamento que não quiseram ausentar-se do trabalho ou dos estudos para participar da pesquisa.

A amostra foi composta predominantemente de homens, solteiros e inativos laboralmente. Em conjunto, eram pacientes crônicos e apresentavam baixa gravidade de psicopatologia geral, sintomas positivos e sintomas depressivos, e gravidade relativamente maior de sintomas negativos. Esse perfil sintomatológico era esperado em função da exigência de relativa estabilidade psicopatológica para inclusão no estudo, aliada ao fato de que a maior parte dos pacientes era tratada em um serviço ambulatorial terciário universitário e mais de 40% estavam em uso de clozapina. Os autores do SDS apontam a entrevista de pacientes durante períodos de relativa estabilidade (*“interview of the patients during baseline periods”*) (77, p.122) como uma das condições necessárias para a administração

válida e confiável do instrumento – recomendação apoiada por dados empíricos (146) – por isso a estabilidade relativa foi incluída nos critérios de seleção de pacientes.

Encontramos baixa frequência de transtornos mentais co-mórbidos no momento da avaliação entre os pacientes estudados, especialmente de abuso/dependência de álcool e abuso/dependência de outras substâncias psicoativas. Estimativas de prevalência de abuso de álcool ou substâncias ilícitas entre pacientes esquizofrênicos variam largamente - de 10% até 70% - dependendo de aspectos metodológicos dos estudos (147). Entre os 1460 pacientes esquizofrênicos participantes do projeto NIMH-CATIE (NIMH *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*), 37% (147) apresentavam evidências correntes de abuso ou dependência de substâncias psicoativas (incluindo álcool). Taxas bem mais baixas foram encontradas em um estudo de prevalência de abuso/dependência de álcool e outras substâncias psicoativas entre pacientes psicóticos (dos quais 58,8% tinham diagnóstico de esquizofrenia) na cidade de São Paulo: 7,3% para abuso/dependência de álcool, e 4,7% para abuso/dependência de outras substâncias psicoativas nos 12 meses prévios (148).

A prevalência de transtornos decorrentes do uso de substâncias psicoativas tende a ser menor entre pacientes psicóticos avaliados durante períodos de estabilidade (149), uma vez que o uso de álcool e ou outras substâncias psicoativas está associado à pior adesão ao tratamento e a piores desfechos sintomático e funcional, incluindo maiores taxas de recaídas e re-hospitalizações

(147), levando a uma possível sobre-representação de pacientes usuários de álcool e/ou outras substâncias psicoativas em serviços de atendimento a quadros agudos em relação à população geral de pacientes (149). Assim, a seleção de pacientes em período de relativa estabilidade clínica pode ter contribuído para as baixas frequências de abuso/dependência de álcool e abuso/dependência de outras substâncias psicoativas, observadas tanto para os 12 meses que antecederam a avaliação quanto ao longo da vida. Além disso, não foram utilizados instrumentos específicos de rastreamento de uso de álcool ou outras substâncias psicoativas. Trabalhamos apenas com critérios para abuso ou dependência de álcool nos 12 meses prévios ou na vida inteira, e para dependência de substâncias psicoativas outras que não o álcool nos 12 meses prévios ou dependência na vida inteira, avaliados com a utilização do M.I.N.I. Plus.

Apenas 2,4% dos pacientes estudados preenchem critérios para diagnóstico de episódio depressivo atual. A prevalência de depressão tende a ser maior durante episódios agudos da esquizofrenia – 23%, em um estudo com pacientes em primeiro episódio (150), e 36% entre pacientes internados em períodos de agudização (151) – diminuindo com a remissão dos sintomas psicóticos (150, 151). Encontramos uma porcentagem de pacientes que apresentaram pelo menos um episódio depressivo ao longo da vida, 31,8%, compatível com tais estimativas, bem como uma frequência de antecedentes pessoais de tentativa de suicídio, 27,1%, que corrobora a noção de que cerca de um terço dos pacientes esquizofrênicos tenta o suicídio pelo menos uma vez na vida (4).

Encontramos 12 pacientes (14,1%) com sintomas negativos proeminentes e persistentes cuja natureza primária ou secundária não pôde ser estabelecida com razoável certeza e que foram categorizados como “não-deficitários duvidosos”. O estudo em separado desse grupo de pacientes é um dos aspectos originais deste trabalho. Ainda que o estabelecimento de um “grupo ambíguo” para fins de pesquisa seja uma sugestão do próprio SDS, não há relatos publicados na literatura de trabalhos em que tal grupo tenha sido considerado separadamente e comparado aos grupos deficitário e não-deficitário de caráter bem estabelecido. Em geral sequer menciona-se a porcentagem dos não-deficitários estudados que poderiam ser categorizados como “ambíguos”. Uma exceção é o estudo de Hoogendoorn et al. (94) que relatam ter identificado, entre 311 pacientes esquizofrênicos, 29 (9,3%) que exibiam sintomas negativos que poderiam ser secundários ao abuso de substâncias psicoativas ou ao uso de medicações, mas de acordo com critérios do SDS foram classificados como não-deficitários. O julgamento clínico acerca da natureza primária ou secundária de sintomas negativos, especialmente no caso de sintomas persistentes, é reconhecidamente um desafio (26, 55, 152) e dada a variedade de fatores que podem determinar sintomas negativos secundários, a porcentagem de pacientes em nossa amostra classificados como “não-deficitários duvidosos” não é surpreendente.

Ao longo das sessões seguintes deste capítulo, faremos referência ao grupo “não-deficitários de certeza” apenas como “não-deficitários”. É possível, entretanto, que os não-deficitários em nosso estudo representam um grupo menos heterogêneo, em alguns aspectos, que os grupos não-deficitários descritos na

literatura, os quais agregam todos os pacientes que não preenchem critérios para a SD, sem a distinção que fazemos aqui, entre um grupo “de certeza” e um grupo “duvidoso”.

5.1 Deficitários versus não-deficitários

5.1.1 Variáveis sócio-demográficas e de história psiquiátrica

Quanto a variáveis sócio-demográficas, o grupo deficitário em nosso estudo apresentou, em geral, características semelhantes às descritas para pacientes deficitários na literatura. Houve uma tendência à maior frequência de homens entre os deficitários, quando comparados aos não-deficitários, mas essa diferença não chegou a alcançar significância estatística. Uma meta-análise (84) de 23 estudos encontrou uma associação significativa entre gênero masculino e SD (*pooled odds ratio*=1,75), mas nem todos os estudos individuais relatam predominância significativa de homens entre deficitários (84). Comparados aos “não-deficitários”, os pacientes com SD mais frequentemente eram solteiros e tendiam a apresentar menor escolaridade, dados que podem ser interpretados como compatíveis com descrições um pior funcionamento pré-mórbido nesse grupo de pacientes.

Os deficitários eram significativamente mais inativos que os não-deficitários, um achado esperado, considerando-se que sintomas como restrição de interesses, senso de propósito diminuído e diminuição do impulso social, que caracterizam a SD, podem afetar negativamente o engajamento do paciente no trabalho.

Deficitários e não-deficitários não diferiram significativamente quanto ao número de hospitalizações prévias, apesar de uma duração da doença significativamente maior no grupo deficitário. Também não diferiram significativamente quanto à idade ao início dos sintomas mais claramente esquizofrênicos, embora, em média, tenham tido início da doença mais precoce, tendência semelhante à relatada em alguns estudos (68, 85).

A comorbidade com outros transtornos mentais é um aspecto muito pouco estudado da SD. Em nosso trabalho, pacientes deficitários apresentaram menores freqüências de antecedentes pessoais de abuso ou dependência de álcool e de dependência de substâncias psicoativas quando comparados a não-deficitários, entretanto as diferenças não foram estatisticamente significativas. Há um único estudo que relata a associação entre características deficitárias e menor gravidade de uso de álcool e de uso de outras substâncias psicoativas (154). Entretanto, naquele trabalho a categorização de pacientes quanto à presença da SD foi realizada com a utilização de um método alternativo, derivado da PANSS, que constitui uma tentativa de aproximação daquela que seria uma categorização a partir do uso do SDS; e não foram adotados critérios para definição de abuso ou dependência, o que dificulta uma comparação direta de resultados. É possível que o tamanho amostral em nosso estudo não tenha sido suficiente para que diferenças quanto a características pouco freqüentes alcançassem significância estatística.

Não encontramos diferenças significativas entre pacientes deficitários e não-deficitários quanto à freqüência de antecedentes pessoais de diagnóstico de

episódio depressivo e de tentativa de suicídio, bem como não encontramos diferenças significativas entre os dois grupos quanto ao risco de suicídio no momento da avaliação, que foi baixo ou muito baixo para mais de 90% da amostra estudada. Embora a maior parte dos estudos relate menos sintomas depressivos entre pacientes deficitários comparados a pacientes não-deficitários em avaliações transversais (83, 154, 155) o único estudo publicado que avaliou especificamente episódios depressivos não encontrou diferença significativa entre deficitários e não-deficitários quanto à frequência de história de episódios depressivos (156).

Quanto ao risco de suicídio, embora o trabalho de Fenton e McGlashan (68) seja citado como referência para a noção de que a SD está associada a menos ideação suicida [por exemplo, em Kitrkpatrick et al. (91) e em Trotman et al. (157)], a variável estudada foi **“morte por suicídio”** e não “ocorrência de tentativas de suicídio” ou de “ideação suicida”. E mesmo a frequência de mortes por suicídio encontrada pelos autores (68) no seguimento longitudinal de pacientes deficitários não foi significativamente diferente da encontrada entre pacientes não deficitários. Em outro estudo dos autores (158), foram investigadas tentativas de suicídio e ideação suicida em pacientes com transtornos do “espectro da esquizofrenia” (incluindo esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno esquizofreniforme e personalidade esquizotípica), e a frequência de tentativas de suicídio e de ideação suicida entre pacientes com características deficitárias foi comparável à encontrada entre pacientes sem tais características. Não identificamos outros relatos publicados de taxas de tentativas ou ideação suicida em pacientes deficitários.

A associação entre SD e maior frequência de antecedentes familiares de esquizofrenia descrita na literatura (88, 89) não foi replicada em nosso estudo. Galderisi et al. (87) também não encontraram diferenças significativas entre deficitários e não-deficitários quanto aos antecedentes familiares de esquizofrenia e de transtornos afetivos. Entretanto consideramos que os dados relativos a antecedentes psiquiátricos familiares que obtivemos são, em geral, pouco confiáveis. Boa parte dos entrevistados não estava certa quanto à ocorrência de transtornos mentais na família, e menos ainda quanto à natureza de quadros de que, eventualmente, tivessem conhecimento.

5.1.2 Variáveis psicopatológicas

Comparados aos pacientes não-deficitários, os deficitários apresentaram escores significativamente mais altos na SANS no BPRS, e não diferiram significativamente quanto aos escores na SAPS e na Escala Calgary. Uma recente meta-análise (155) sobre a sintomatologia psiquiátrica na SD, envolvendo 47 estudos, encontrou que pacientes deficitários e não-deficitários não diferiam significativamente quanto a sintomas positivos e sintomatologia psiquiátrica total, mas apresentavam sintomas negativos muito mais graves, sintomas de desorganização um pouco mais acentuados e menos sintomas de humor (com pequeno tamanho de efeito). Podemos considerar que o grupo de pacientes deficitários em nosso estudo apresenta um perfil sintomatológico compatível com essa descrição.

Ainda que em nossa amostra os deficitários tenham apresentado média de gravidade de sintomas positivos (tal como avaliada pelo escore total da SAPS) um pouco maior, essa diferença não foi significativa estatisticamente. Além disso, a SAPS avalia também sintomas de desorganização e teve escores totais baixos na amostra como um todo, o que era esperado tratando-se de pacientes relativamente estáveis. A sintomatologia total (avaliada pelo escore total do BPRS), ao contrário do relatado na meta-análise citada, foi significativamente mais alta entre os pacientes deficitários quando comparados aos não-deficitários, mas as diferenças encontradas entre os dois grupos quanto aos escores totais da SANS e da SAPS, em conjunto com a forte correlação encontrada entre os escores da SANS e da BPRS em nosso estudo, apóiam a idéia de que o total mais alto do BPRS entre os deficitários pode ser atribuído, em grande parte, à maior gravidade dos sintomas negativos naquele grupo.

Não encontramos menos sintomas depressivos entre os pacientes deficitários em relação aos não-deficitários, mas a amostra como um todo apresentava baixa gravidade de sintomatologia depressiva (tal como avaliada pelo escore total da Calgary) e o escore total médio da Calgary no grupo deficitário ficou bem abaixo do ponto de corte sugerido para diagnóstico de episódio depressivo maior no estudo de validação da escala no Brasil (114), que é 6. Além disso, nem todos os estudos relatam diferenças significativas entre deficitários e não deficitários quanto à gravidade de sintomas depressivos. Galderisi et al. (87), por exemplo, em um estudo multicêntrico realizado na Itália, encontrou escores

muito semelhantes, nos dois grupos de pacientes, para o fator ansiedade/depressão da BPRS.

Na interpretação do perfil de sintomas psiquiátricos apresentado por pacientes deficitários, é importante considerar em que medida tal padrão é determinado pela própria definição da Síndrome Deficitária. Nos estudos que relatam diferenças sintomatológicas entre deficitários e não-deficitários, consensualmente reconhece-se que a maior gravidade de sintomatologia negativa entre os deficitários é um achado esperado dada a definição da SD, mas, em geral, tal reflexão não é estendida à interpretação de diferenças encontradas quanto a outros aspectos sintomatológicos. Relata-se com certa consistência que pacientes deficitários apresentam menos desconfiança, hostilidade, depressão e ansiedade que os não-deficitários (83, 154, 155, 156) e tais diferenças tendem a ser consideradas indicadores de validade concorrente da SD. Entretanto, um exame mais minucioso das regras de categorização de pacientes quanto à SD pode levantar questões acerca da independência das diferenças encontradas em relação à própria classificação de pacientes como deficitários ou não-deficitários.

O manual do SDS, considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da SD, explicitamente orienta o examinador a considerar os sintomas negativos observados como secundários caso o paciente, por exemplo: atribua sua limitações a um senso de desmoralização, desconfiança ou ansiedade, ou tal atribuição possa ser feita segundo o julgamento clínico; tenha sinais vegetativos de depressão, ou apresente outros sinais e sintomas significativos de depressão;

seja cronicamente desorganizado ou desconfiado a ponto de não ser capaz de perseguir objetivos ou interesses.

Métodos alternativos de categorização, os chamados “proxies” para a SD, foram desenvolvidos a partir de outros parâmetros de avaliação psicopatológica, tais como as escalas BPRS e PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia*) (83, 89, 153, 156, 159), e apresentam validade convergente com a SDS relatada (155). Um desses “proxies”, por exemplo, classifica os pacientes de acordo com o escore obtido a partir a subtração da soma dos escores dos itens do BPRS “ansiedade”, “culpa”, “humor deprimido” e “hostilidade”, do escore atribuído ao item “afeto embotado” dessa escala [PDS = afeto embotado - (ansiedade + culpa + humor deprimido + hostilidade)] (160).

Assim, em qualquer dos métodos de classificação de pacientes quanto à presença da SD, certo perfil sintomatológico dos pacientes deficitários está pré-determinado. Cohen e et al. (155), na discussão dos resultados de sua meta-análise, admitem que o achado de menos sintomas de humor associados à SD “*is not surprising given that the deficit syndrome is defined, in part, by diminished emotional experience and that negative symptoms are considered secondary if they reflect negative affect states (eg. depression, anxiety, guilt, hostility)*”⁴(grifo meu), mas consideram notável a relação inversa entre afeto negativo e sintomas deficitários dado o fato de que pacientes deficitários são mais funcionalmente comprometidos que os não-deficitários. Ora, de acordo com os métodos de

⁴ “não é surpreendente dado que a SD é definida, em parte, por uma diminuição da experiência emocional e sintomas negativos são considerados secundários se eles refletem estados afetivos negativos (p.ex. depressão, ansiedade, culpa, hostilidade).

categorização quanto à SD os sintomas negativos tendem a ser considerados secundários na presença de estados afetivos negativos, e a expressão, pelo paciente, de sentimentos de desmoralização diante de seu comprometimento funcional possivelmente influenciaria a forma como seria classificado.

Deve-se atentar a certo risco de naturalização dos construtos agrupados sob o termo “sintomas negativos”. O desenvolvimento de instrumentos de avaliação padronizada aumentou a confiabilidade no diagnóstico de sintomas negativos em sua definição mais ampla, e de sintomas deficitários em particular, mas não torna as fronteiras desses sintomas menos nebulosas, uma vez que tendem a ser manifestações insidiosas e a ocorrer em uma linha de continuidade com experiências normais. A utilização de tais instrumentos exige que o avaliador julgue o comportamento e experiências internas do paciente quanto a aspectos, tais como interesse e atividade sexuais e relacionamento com pares, que envolvem valores humanos muito variáveis e pouco consensuais (161), entre outros fatores. Discutimos mais aprofundadamente o papel de julgamentos de valor no diagnóstico de sintomas negativos no artigo *“Raising awareness of values in the recognition of negative symptoms of schizophrenia”*, publicado na revista *Dialogues in Philosophy, Mental and Neuro Sciences*, e que se encontra no Apêndice 5.

Feitas as considerações anteriores, interpretamos o perfil sintomatológico de pacientes deficitários em relação a não-deficitários, encontrado em nosso estudo, sobretudo, como indicativo de que a categorização realizada gerou um grupo deficitário comparável aos descritos na literatura. A adequação da

categorização quanto à SD é uma questão relevante, posto que em geral descreve-se uma boa confiabilidade entre avaliadores na utilização do SDS, mas a confiabilidade da categorização entre diferentes grupos de pesquisa pode ser problemática (79).

Pacientes deficitários apresentaram qualidade de vida, avaliada com a utilização da Escala de Qualidade de Vida de Heinrichs (QLS), significativamente menor quando comparados aos não-deficitários. Resultado semelhante foi descrito por Tek et al. (82) com a utilização do mesmo instrumento, e por Avrichir (78), com uma versão modificada da QLS adotada em estudo realizado em São Paulo.

A QLS fornece uma medida predominante objetiva de qualidade de vida. Apenas dois de seus 21 itens avaliam o grau de satisfação do paciente com aspectos de seu funcionamento. Assim, um escore total menor na QLS entre deficitários, comparados a não-deficitários, não é incompatível com relatos de que pacientes com SD apresentam menos sentimentos de tristeza ou desmoralização associados às perdas e limitações decorrentes de sua condição (79), mas antes, indicativo de pior funcionamento global (82, 162).

É importante ressaltar, entretanto, que a QLS foi originalmente desenvolvida para avaliar manifestações deficitárias da esquizofrenia (116). Ainda que os construtos avaliados pelo SDS e pela QLS não sejam completamente coincidentes, a sobreposição existente é relevante (162, 163) e é indicada pela forte correlação negativa encontrada entre escores na SANS e na QLS. Assim, a medida de qualidade de vida dada pelo escore total da QLS não pode ser considerada como independente da própria categorização quanto à SD. Em nosso

estudo, o escore total da QLS significativamente menor apresentado por pacientes deficitários em relação aos não-deficitários corrobora a categorização quanto à SD realizada.

Quanto ao insight, a comparação inicial entre pacientes deficitários e não-deficitários, controlada por gênero e escolaridade, resultou em uma tendência ao pior insight no grupo deficitário, mas quando a análise foi controlada também por desempenho cognitivo global (avaliado pelo escore do “fator cognitivo”) essa tendência desapareceu. Os poucos dados publicados na literatura sobre a associação entre insight e sintomas deficitários apontam para pior insight em pacientes com características deficitárias (89, 157, 164), mas devem ser interpretados à luz de algumas diferenças metodológicas em relação ao nosso estudo. Arango et al., (164) investigaram um pequeno grupo de pacientes com a SD propriamente dita (n=6) e utilizaram um instrumento de avaliação multidimensional do insight, mas compararam diretamente deficitários e não-deficitários apenas quanto ao reconhecimento de discinesia tardia, o qual esteve moderadamente correlacionado ao insight quanto à doença mental, e os dois grupos de pacientes não foram comparados quanto ao insight global ou a outras dimensões do insight. Nos outros dois estudos que relatam associação entre pior insight e características deficitárias (89, 157), foram investigados grupos mais heterogêneos que o de pacientes com SD: pacientes esquizofrênicos em primeiro episódio (89) ou com psicose não-afetiva recém diagnosticada (157), que foram avaliados quanto a características deficitárias – um construto mais amplo – com a utilização de *proxies* para a SD. Na amostra de Trotman et al. (157), por exemplo,

somente 61,4% dos pacientes eram esquizofrênicos. A adoção de uma definição rigorosa de SD e a utilização de um instrumento bem estabelecido para avaliação multidimensional do insight são pontos fortes de nosso estudo.

A manifestação de insight na esquizofrenia é associada a múltiplos fatores (36), entre os quais funcionamento cognitivo (50, 54) e gravidade de sintomas psicopatológicos – com correlações significativas, ainda que modestas, entre sintomas negativos e pior insight, encontradas também em nosso estudo; e entre sintomas depressivos e melhor insight (165) Fatores preditores de pior insight estão relacionados à SD: sintomas negativos mais graves, menos sintomas depressivos e maior comprometimento cognitivo (79).

O controle das análises por desempenho cognitivo global é um aspecto original do nosso trabalho, e a relevância de se investigar a interação entre cognição e insight na SD já havia sido reconhecida na literatura (157). Os resultados de nosso estudo sugerem que o funcionamento cognitivo é um importante mediador da relação entre SD e manifestação do insight, posto que a tendência a pior insight entre pacientes deficitários, observada na ausência de diferenças significativas quanto à gravidade de sintomas depressivos entre deficitários e não-deficitários, desapareceu quando a análise foi controlada adicionalmente por desempenho cognitivo global.

Futuros desdobramentos deste trabalho estão previstos, tais como a comparação de pacientes deficitários a não-deficitários quanto às diferentes dimensões do insight avaliadas pelo SAI-E: percepção da doença (*awareness of*

illness); capacidade de renomear experiências psicóticas como anormais e adesão ao tratamento (53).

5.1.3 Desempenho neuropsicológico

Nas análises iniciais, não controladas, pacientes deficitários apresentaram desempenho significativamente pior que os não-deficitários em vários dos testes neuropsicológicos aplicados: MEEM; subescalas Códigos, Completar Figuras, Raciocínio Matricial e Dígitos da escala WAIS-III; Teste de Trilhas A, fluência semântica e fluência fonológica (letras F e A). Em todos os demais testes: subescala Vocabulário da WAIS-III, Trilhas B, Teste de Nomeação de Boston, Figuras Complexas de Rey (cópia e memória) e fluência fonológica – letra S, pacientes deficitários apresentaram, em média, pior desempenho, ainda que as diferenças encontradas não tenham alcançado significância estatística. Embora uma comparação direta com outros estudos de desempenho neuropsicológico em pacientes deficitários seja, em parte, limitada por diferenças nos testes utilizados, nossos dados estão de acordo com relatos, em tais estudos, de que pacientes deficitários apresentam desempenho pior ou semelhante aos não-deficitários na maioria dos testes neuropsicológicos, raramente apresentando desempenho superior (101).

Não identificamos um padrão de desempenho neuropsicológico que pudesse sugerir comprometimento diferencial de funções de qualquer lobo cerebral específico entre pacientes deficitários em relação a não-deficitários. Adotando a classificação de testes neuropsicológicos proposta por Cohen et al.

(101), podemos considerar que pacientes com a SD apresentaram desempenho pior que não-deficitários em testes relacionados a funções frontais (tarefas de fluência verbal - TVF), parietais (Dígitos) e temporais (Completar Figuras), mas também em testes que avaliam velocidade de processamento (Símbolos, Trilhas A), não relacionada um lobo específico, e cognição global.

Quando as análises foram controladas por escolaridade, idade ao início da doença e tempo de doença mental, apenas as diferenças de desempenho em TVF, tanto semântica quanto fonológica, permaneceram estatisticamente significativas. Em nosso estudo não comparamos pacientes esquizofrênicos a um grupo controle, por isso não podemos falar em déficit cognitivo em relação ao padrão de normalidade, mas apenas em déficit relativo entre deficitários e não-deficitários. Entretanto, observamos que a pontuação média obtida por pacientes deficitários na tarefa de fluência semântica (categoria animais) esteve próxima do ponto de corte sugerido para identificação de déficit cognitivo em indivíduos com até oito anos de escolaridade por estudo de normatização do teste na população brasileira (166). A pontuação 9 na tarefa de fluência semântica, categoria animais, apresenta sensibilidade de 75% na detecção de déficit cognitivo entre analfabetos, 100% entre indivíduos com até 4 anos de escolaridade, e 87% entre indivíduos com 4 a 7 anos de escolaridade. A especificidade do ponto de corte nas três faixas de escolaridade é respectivamente 79%, 84% e 88% (166).

Comparados a controles normais, pacientes esquizofrênicos apresentam desempenho consistentemente comprometido em TVF (35, 167). Resultados de meta-análise de 53 estudos longitudinais sobre cognição em esquizofrenia,

incluindo 2476 pacientes, indicaram que o comprometimento da fluência verbal na esquizofrenia é estável ao longo do tempo e levaram os autores do estudo (168) a sugerir que déficits de fluência verbal seriam um possível endofenótipo da esquizofrenia. Corroboram tal sugestão, relatos de que a fluência verbal também está comprometida em indivíduos de alto risco para o desenvolvimento de esquizofrenia (169, 170), entre os quais, aqueles que posteriormente de fato desenvolveram a doença haviam apresentado, na avaliação inicial, pior desempenho em fluência verbal em relação àqueles que não desenvolveram esquizofrenia (170).

Estudos que comparam pacientes esquizofrênicos com e sem SD quanto à fluência verbal apresentam resultados conflitantes, com pacientes deficitários apresentando desempenho similar aos não-deficitários em alguns estudos (85, 97) e significativamente pior, em outros (100, 171, 172).

Em um trabalho recente (172), pacientes deficitários e não-deficitários apresentaram basicamente padrões similares de funcionamento neuropsicológico, com notável exceção em relação à fluência verbal, na qual pacientes deficitários eram mais comprometidos que não-deficitários. A diferença observada foi maior em fluência semântica, mas também esteve presente em relação à fluência fonológica (172).

Considerando a TFV com cada uma das letras separadamente, encontramos diferenças significativas de fluência fonológica para as letras F e A. Na tarefa com a letra S, embora pacientes deficitários tenham apresentado pontuação média menor, tal diferença não chegou a ser significativa

estatisticamente. Pacientes deficitários apresentaram pontuação média similar para as três letras, mas os não-deficitários apresentaram uma queda no desempenho na tarefa com a letra S comparado ao alcançado com as letras F e A. É possível que a realização da tarefa com a letra S, para falantes do português, exija de forma diferenciada a utilização de uma estratégia visual/ortográfica (173), pois palavras selecionadas a partir da busca no léxico fonêmico (estratégia auditiva/fonológica) devem ser visualizadas e verificadas ortograficamente, uma vez que o mesmo fonema pode ser grafado com letras diferentes (por exemplo: semana e çenoura).

TVF envolvem vários mecanismos cognitivos dos quais o componente verbal é substancial (135), mas também controle atencional/memória de trabalho e velocidade de processamento têm um papel importante na realização da tarefa (135). É interessante notar que, em nosso estudo, pacientes deficitários tiveram desempenho significativamente pior que não-deficitários em TVF na ausência de diferenças significativas de desempenho em outros testes com forte componente verbal, o Teste de Nomeação de Boston e a subescala Vocabulário da WAIS-III, já na análise não controlada por variáveis confundidoras. TVF são um marcador sensível de disfunção executiva (174) e é possível que as diferenças encontradas entre deficitários e não-deficitários quanto à fluência verbal reflitam comprometimento particular de funções executivas associado à SD, como vem sendo sugerido por alguns estudos (87, 175).

Entretanto, o dado de que apenas TFV diferenciaram pacientes deficitários e não-deficitários, quando a análise foi controlada por variáveis confundidoras,

deve ser interpretado com cautela, pois pode refletir, entre outros fatores, a maior gravidade de sintomas negativos no grupo deficitário. Estudos indicam uma associação significativa entre sintomas negativos em geral e pior desempenho em TFV (176, 177). Pode-se esperar que tal associação seja ainda mais importante no caso da SD, pois a avaliação de sintomas negativos em sua definição mais ampla, realizada através de instrumentos como a SANS, leva em consideração tanto “pobreza de discurso”, caracterizada por baixa produção verbal espontânea, quanto “pobreza no conteúdo do discurso”, caracterizada por um discurso quantitativamente adequado, mas que transite pouca informação; enquanto a avaliação proposta pelo SDS considera apenas “pobreza de discurso”, correspondendo exatamente à baixa fluência verbal observada na situação de entrevista.

As dificuldades em se estabelecer um padrão diferencial de déficits neurocognitivos podem ser decorrentes, em parte, da natureza heterogênea da esquizofrenia (3, 178) em geral – ou mais especificamente no estudo da SD, dos grupos de pacientes não-deficitários (101) – mas são frequentemente atribuídas também a questões de mensuração cognitiva (101, 178, 179).

Em nosso estudo, tal como na maior parte dos estudos sobre cognição em esquizofrenia, foram adotados testes neuropsicológicos constituídos por tarefas que envolvem uma combinação de processos cognitivos e são, em geral, baseados em teorias psicológicas e métodos de testagem comportamental da década de 1960 (180). As inferências sobre mecanismos cognitivos específicos ou disfunções neurais subjacentes permitidas por tais testes são limitadas (101, 178,

180). Por outro lado, testes neuropsicológicos tradicionais são instrumentos práticos do ponto de vista clínico e com propriedades psicométricas bem estudadas (180), que podem ser ferramentas importantes na compreensão dos comprometimentos comportamentais e funcionais associados à esquizofrenia (44, 101).

Na análise fatorial dos testes neuropsicológicos encontramos um único fator explicando 56,2% da variância das medidas, resultado em consonância com um número crescente de trabalhos que sugerem que a estrutura latente do desempenho cognitivo em esquizofrenia (intra e entre grupos, isto é, considerando-se apenas pacientes esquizofrênicos ou a comparação entre pacientes e controles) é mais unitária do que comumente se assume e que há uma sobreposição significativa entre as dimensões neuropsicológicas tradicionais (37, 178, 181, 182). Uma meta-análise de estudos relatando correlações entre medidas neuropsicológicas individuais e entre variáveis compostas refletindo domínios cognitivos encontrou uma correlação média moderada, de $r=0,37$ para medidas individuais, e de $r = 0,45$ para domínios cognitivos (178). Em outro trabalho, que utilizou modelagem de equação estrutural (*structural equation modeling*), 63,6% da variância no desempenho cognitivo relacionada ao diagnóstico de esquizofrenia foi mediada por um fator geral (181).

Comparados aos não-deficitários, pacientes com SD apresentaram escores significativamente mais baixos no Fator Cognitivo, o que é consistente com a associação entre SD e maior comprometimento cognitivo global frequentemente relatada na literatura (101). Entretanto, na interpretação do pior desempenho

cognitivo global encontrado entre pacientes deficitários em relação a não deficitários, deve-se levar em consideração a sintomatologia negativa significativamente mais grave apresentada por pacientes com a SD. Encontramos correlações negativas moderadas, mas significativas, entre gravidade de sintomas negativos e desempenho em praticamente todos os testes neuropsicológicos aplicados, e desempenho cognitivo global, dado pelo escore do Fator Cognitivo.

Ainda que a compreensão de sintomas negativos e comprometimento cognitivo como dimensões sintomatológicas separadas da sintomatologia da esquizofrenia encontre apoio na literatura (4), o grau de interdependência das duas dimensões ainda é matéria de muito debate e as relações recíprocas entre disfunção cognitiva e distúrbios em áreas como expressão emocional, motivação e impulso social na esquizofrenia permanecem muito pouco conhecidas (183). Sintomas negativos frequentemente estão presentes já na fase pré-mórbida da doença (56) e déficits de motivação e no impulso social podem prejudicar a aquisição e o desenvolvimento de habilidades cognitivas na infância e na adolescência. Além disso, é possível que o desempenho pobre observado entre pacientes esquizofrênicos em testes neuropsicológicos e tarefas de neurociência cognitiva, a partir dos quais o funcionamento cognitivo é inferido em pesquisa, reflita baixo engajamento e pouca motivação associados à presença de sintomas negativos, ao invés de uma dificuldade inerente com o processo cognitivo envolvido na tarefa (183).

Por outro lado, é possível que distúrbios cognitivos exerçam um papel específico no desenvolvimento de outros sintomas da esquizofrenia e de sintomas

negativos, em particular (183). Estudos sugerem, por exemplo, que o comprometimento do processamento afetivo automático pode ter um papel central na diminuição da experiência emocional apresentada por pacientes deficitários (184), e que distúrbios de alguns aspectos da aprendizagem por reforço, da antecipação de recompensa e do processamento da antecipação de erros podem contribuir para a diminuição da motivação e do comportamento dirigido a objetivos observados na esquizofrenia (185).

Além da possibilidade de interdeterminação de sintomas negativos e déficits cognitivos na esquizofrenia em vários níveis, desde o etiológico, passando pelo de manifestações clínicas e comportamentais, até o do funcionamento em vida real (45), as duas dimensões sobrepõem-se conceitualmente em alguns aspectos. “Déficit de fluência verbal” e “pobreza de discurso”, por exemplo, podem representar diferentes perspectivas a respeito de uma mesma manifestação da esquizofrenia.

Entretanto, do ponto de vista clínico, a associação entre SD deficitária e pior desempenho cognitivo replicada em nosso estudo é de grande relevância. Embora a base de conhecimento sobre cognição em esquizofrenia tenha se expandido muito nos últimos 20 anos, a assimilação da avaliação de comprometimento cognitivo em pacientes esquizofrênicos na prática clínica diária ainda enfrenta obstáculos. Comprometimento cognitivo ainda não está entre os critérios formais para diagnóstico de esquizofrenia nos principais sistemas de classificação atuais, DSM-IV e CID-10, o que pode contribuir para que menos atenção seja dirigida aos aspectos cognitivos da esquizofrenia no treinamento de psiquiatras e na prática

clínica diária. Além disso, estudos mostram que tanto as queixas cognitivas dos próprios pacientes, quanto a avaliação cognitiva baseada apenas no julgamento clínico, são más preditoras do desempenho dos pacientes em testes neurocognitivos (186, 187). Sabendo-se da associação entre quadro deficitário e comprometimento cognitivo, a presença da SD deve servir de alerta para a necessidade de uma avaliação cognitiva mais detalhada que possa fundamentar o planejamento de intervenções terapêuticas e de reabilitação psicossocial mais eficazes.

5.2 Não deficitários duvidosos

O grupo de pacientes “não-deficitários duvidosos” – definido pela presença de sintomas negativos proeminentes e persistentes, cuja natureza primária ou secundária não pôde ser estabelecida com razoável certeza – caracterizou-se na comparação com pacientes deficitários e não-deficitários (“de certeza”) por apresentar em média: menor escolaridade, início de doença mais precoce, maior número de hospitalizações, maior gravidade de psicopatologia geral e maior gravidade de sintomatologia depressiva. Não-deficitários duvidosos apresentaram gravidade de sintomatologia negativa intermediária entre a de deficitários e a de não-deficitários, bem como escores intermediários em insight e qualidade de vida. Quanto ao desempenho cognitivo, não-deficitários duvidosos apresentaram escores médios piores, em relação aos deficitários e não-deficitários, no Fator Cognitivo e em todos os testes neuropsicológicos – com exceção de médias um

pouco melhores que as dos deficitários no Teste de Figuras Complexas De Rey e na tarefa de fluência fonológica com a letra F.

Segundo as orientações do instrumento considerado o padrão-ouro na categorização de pacientes quanto à presença da SD, aqueles classificados como “não-deficitários duvidosos” em nosso estudo seriam usualmente categorizados como “não-deficitários”, principalmente por apresentarem sintomas positivos, de desorganização ou depressivos proeminentes, ainda que não claramente responsáveis pelos sintomas negativos apresentados de forma concomitante.

A diferenciação entre sintomas negativos primários e secundários pode ser muito difícil em certos casos (14,1% de nossa amostra) e não foi considerada essencial por especialistas reunidos em uma conferência de estabelecimento de consenso sobre definições e avaliação de sintomas negativos, promovida pelo *National Institute of Mental Health* (NIMH), em 2005, para estimular e facilitar o desenvolvimento de novas drogas com maior eficácia sobre sintomas negativos (34). Uma abordagem menos rígida na diferenciação entre sintomas negativos primários e secundários no contexto de ensaios clínicos farmacológicos foi proposta por Buchanan (152), um dos autores do SDS, com o construto “sintomas negativos persistentes”, que busca captar sintomas negativos com certa estabilidade temporal e preferencialmente primários, mas permite a inclusão de sintomas cujo caráter secundário não pode ser afastado com razoável certeza. Segundo essa proposta, os pacientes classificados em nosso estudo como “não-deficitários duvidosos” seriam somados aos “deficitários” em um grupo de pacientes com “sintomas negativos persistentes” em ensaios clínicos.

Merece atenção o fato de que não-deficitários duvidosos diferiram significativamente de não-deficitários em vários aspectos: sócio-demográficos (escolaridade e situação quanto a trabalho), de história psiquiátrica (idade ao início da doença e número de hospitalizações), psicopatológicos (gravidade geral de psicopatologia e gravidade de sintomas negativos) e cognitivos (fluências verbais semântica e fonológica); e por outro lado, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo de pacientes com SD quanto a qualquer uma das variáveis estudadas.

É possível que o pequeno tamanho amostral do grupo não-deficitário duvidoso explique, pelo menos em parte, o fato de que algumas diferenças em relação ao grupo deficitário não tenham alcançado significância estatística. Ainda assim, as diferenças significativas observadas entre não-deficitários duvidosos e não-deficitários levantam questões acerca das regras de categorização quanto à SD propostas pelo SDS – dado que um grupo de pacientes, em vários aspectos, mais parecidos com os pacientes com SD, é usualmente categorizado como não-deficitário – e quanto à própria categorização dicotômica de pacientes esquizofrênicos em deficitários e não-deficitários.

Não existe um significado único, consensual, para “validade” em ciência (188) e menos consensual ainda é o conceito de validade aplicado a diagnósticos psiquiátricos (189). Em geral a avaliação da validade da categoria diagnóstica “Síndrome Deficitária” é tomada de forma intercambiável com a testagem da hipótese de que a SD é uma doença específica [conferir em Kirkpatrick et al. (79), Kirkpatrick e Galderisi (81)] e, sob a influência de critérios de validade propostos

por autores como Robins e Guze (73), Kendler (190) e Andreasen (191), busca-se demonstrar diferenças entre deficitários e não-deficitários quanto a sinais e sintomas, curso da doença, correlatos patofisiológicos, fatores de risco e etiológicos, e resposta ao tratamento, como base, ao mesmo tempo, para a validade da categoria SD e para a noção de SD como uma entidade discreta (79, 81). Entretanto, tais aspectos não diferenciam deficitários e não-deficitários com igual consistência.

Podemos considerar que, em geral, os achados mais consistentemente reproduzidos com relação à SD, dizem respeito, principalmente, aos sintomas psicopatológicos associados e ao curso da doença, os quais, como discutido anteriormente, não são independentes da própria definição de SD e dos procedimentos para seu diagnóstico. Conforme aumenta a independência das possíveis variáveis validadoras estudadas, a inconsistência nos resultados de estudos tende a aumentar. Quanto ao desempenho em testes neuropsicológicos, por exemplo, o resultado mais replicado – por nosso estudo, inclusive – é o pior desempenho global apresentado por pacientes deficitários em relação a não-deficitários, o qual não pode ser interpretado de forma dissociada da maior gravidade de sintomas negativos no grupo deficitário. Quando se busca identificar um padrão específico de déficits cognitivos, os resultados são mais divergentes (101), e diferenças quanto a correlatos neuroanatômicos ou genéticos, quando chegam a ser estabelecidas, são menos reproduzidos ainda. A heterogeneidade do grupo de pacientes usualmente classificados como “não-deficitários” (101), cuja

relevância nosso estudo apóia empiricamente, pode explicar, em parte, tal divergência de resultados.

Kendell e Jablensky (1988) definem validade como propriedade invariável de uma categoria diagnóstica. Propõem que, para ser considerada válida, uma categoria diagnóstica que tenha uma síndrome como característica definidora deve ser uma entidade separada de síndromes vizinhas por uma “zona de raridade”. Kendell e Jablensky (1988) sugerem ainda uma distinção entre validade e utilidade de um diagnóstico. Um diagnóstico é útil se ele apresenta informação não trivial sobre prognóstico e resposta ao tratamento e/ou proposições testáveis sobre correlatos biológicos e sociais e, ao contrário da validade, a utilidade de um diagnóstico, segundo os autores, é parcialmente dependente do contexto.

Os resultados de nosso estudo não corroboram a noção de que exista uma “zona de raridade” entre esquizofrenia deficitária e não-deficitária e nos levam a sugerir que o diagnóstico de SD pode ser útil em alguns contextos – na prática clínica, por exemplo, para estabelecimento de prognóstico e planejamento terapêutico – e pouco frutífero em outros, como pesquisas genéticas, talvez.

Autores como Tandon et al. (3) propõem que a heterogeneidade clínica da esquizofrenia seja abordada através da identificação de distintas dimensões psicopatológicas ao invés de subtipos sindrômicos. Assim, pacientes esquizofrênicos seriam descritos não como apresentando uma ou outra síndrome (ou subtipo), mas como expressando proporções variáveis das diferentes dimensões sintomatológicas. O próprio Carpenter (27,192) já propunha uma abordagem análoga, ao sugerir que o foco da investigação etiológica e

fisiopatológica fossem domínios sintomatológicos e não síndromes ou subtipos, mas no caso da SD parece estar convencido de que a categoria corresponde a uma doença específica (192). Os resultados de nosso estudo apontam limitações da categorização dicotômica de pacientes esquizofrênicos em deficitários e não-deficitários e apóiam a incorporação de uma concepção dimensional da sintomatologia deficitária da esquizofrenia em avaliação clínica e pesquisa.

6. CONCLUSÕES

Encontramos na população de pacientes esquizofrênicos relativamente estáveis estudada uma prevalência de Síndrome Deficitária (SD) similar às estimativas descritas na literatura para populações com características semelhantes. Em geral, pacientes deficitários caracterizaram-se em relação a não-deficitários por, apresentarem, em termos sócio-demográficos, uma tendência a serem mais frequentemente homens, solteiros e com menor escolaridade e por serem mais inativos; quanto à história psiquiátrica, por apresentarem maior tempo de doença mental e uma tendência a início da doença mais precoce; em relação a aspectos psicopatológicos, por maior gravidade de sintomatologia negativa e psicopatologia geral, sem diferenças quanto à gravidade de sintomas positivos e depressivos (baixa entre deficitários e não-deficitários, em nosso estudo), e por uma tendência a pior insight; por apresentaram pior qualidade de vida e, quanto à cognição, por um pior desempenho cognitivo global e em tarefas de fluência verbal, especificamente.

As características encontradas no grupo deficitário em nosso estudo são consistentes com vários dos fatores associados à SD relatados na literatura, mas consideramos que aspectos como perfil de sintomas psicopatológicos e desempenho cognitivo devem ser interpretados à luz da própria definição e dos procedimentos para diagnóstico da síndrome, e da preponderância de sintomas negativos neles implicada.

Os resultados de nosso estudo nos permitem sugerir que o funcionamento cognitivo é um importante mediador da relação entre SD e manifestação do insight, posto que a tendência a pior insight entre pacientes deficitários, observada na ausência de diferenças significativas quanto à gravidade de sintomas depressivos entre deficitários e não-deficitários, desapareceu quando a análise foi controlada adicionalmente por desempenho cognitivo global.

Entre os pacientes esquizofrênicos estudados, 14,1% apresentavam sintomas negativos proeminentes e persistentes cuja natureza primária ou secundária não pôde ser estabelecida com razoável certeza e que, segundo as regras estabelecidas para a categorização quanto à SD seriam usualmente classificados como “não-deficitários”, mas foram considerados em nosso trabalho, “não-deficitários duvidosos”. Encontramos diferenças significativas entre não-deficitários duvidosos e “não-deficitários de certeza” em relação a vários aspectos: sócio-demográficos (escolaridade e situação quanto a trabalho), de história psiquiátrica (idade ao início da doença e número de hospitalizações), psicopatológicos (gravidade geral de psicopatologia e gravidade de sintomas negativos), cognitivos (fluências verbais semântica e fonológica) e de qualidade de vida; e por outro lado, não encontramos diferenças significativas entre não-deficitários duvidosos e pacientes com SD quanto a qualquer uma das variáveis estudadas. As diferenças significativas observadas entre não-deficitários duvidosos e não-deficitários apontam limitações da categorização dicotômica de pacientes esquizofrênicos quanto à presença da SD e apóiam a incorporação de

uma concepção dimensional da sintomatologia deficitária da esquizofrenia em avaliação clínica e pesquisa.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO Press, 2008.
2. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1123-31.
3. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan, MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* 2009; 110 (1-3): 1-23.
4. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a re-examination. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62: 247-53.
5. Eack SM, Newhill CE. Psychiatric symptoms and quality of life in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2007; 33: 1225-37.
6. Magliano L, Fiorillo A, De Rosa C, Malangone C, Maj M, the National Mental Health Project Working Group. Family burden in long-term diseases: a comparative study in schizophrenia versus physical disorders. *Soc Sci Med* 2005; 61: 313-22.
7. Read J, Haslam N, Sayce L, Davies E. Prejudice and schizophrenia: a review of the “mental illness is an illness like any other” approach. *Acta Psychiatr. Scand.* 2006; 114: 303-18.
8. Knapp M, Simon J, Percudani M, Almond S. A economia da esquizofrenia: uma revisão. In: Esquizofrenia. Maj M e Sartorius N (ed.) Tradução de Ronaldo Cataldo Costa. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 400p. Título Original: Schizophrenia, Second Edition. p 333-71.
9. McGrath J, Saha S, Welham J, Saadi OL, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004; 2:13.
10. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, “just the facts”. What we know in 2008. Part 2: Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008a; 102: 1-18.
11. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005; 2: 413-33.

12. Mari JJ. A epidemiologia da esquizofrenia. In: Shirakawa I, Chaves AC, Mari JJ (ed.). O desafio da esquizofrenia. São Paulo: Lemos Editorial, 2001, 25-32.
13. Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 565-71.
14. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, et al. The Roscommon family study. 1. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. Arch. Gen. Psychiatry 1993; 50: 527-40.
15. Kraepelin E. La demencia precoz. Buenos Aires: Polemos, 1996, 2vol. [Tradução para o espanhol de Graciela Fiorilo e Alicia Guerra da edição em inglês: Dementia praecox and paraphrenia. Edimburg: G.M. Robertson Ed., 1919, vol. III, parte II. Original: *Lehrbuch der Psychiatrie, 8a. Ed., 1909.*]
16. Bleuler E. Demencia Precoz. El grupo de las esquizofrenias. Buenos Aires: Ediciones Hormé, Editorial Paidós [Tradução para o espanhol de Daniel Ricardo Wagner da edição em inglês: Dementia praecox or the group of schizophrenias. International University Press, New York, 1950 (original version, 1911)].
17. Jaspers K. Psicopatologia Geral. Tradução de Samuel Penna Reis. 2.ed., Rio de Janeiro, São Paulo: Livraria Atheneu; 1979.(Dois volumes). Título original: Allgemeine Psychopathologie, 1946, 7ª. ed.)
18. Schneider K. (1968): Psicopatologia Clínica. São Paulo: Ed. Mestre Jou, 1968. (Tradução de Emanuel Carneiro Leão da 7ª. ed. alemã: *Klinische Psychopathologie*, 1966).
19. Andreasen NC. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and the future. Schizophr Res 1997; 28: 105-9.
20. Reynolds JR. Classic text n^o. 36. 'On the pathology of convulsions' by Sir J. R. Reynolds. Introduction by German E. Berrios. Hist Psychiatr 1998; 9 (36): 509-12.
21. Pearce JMS. Positive and negative cerebral symptoms: the roles of Russell Reynolds and Hughlings Jackson. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1148.
22. Berrios GE. Consciousness and its disorders. In: Berrios GE. The history of mental symptoms: descriptive psychopathology since the nineteenth century. Oxford: Cambridge University Press; 1996. p. 229-60.
23. Organização Mundial de Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Tradução de Dorgival Caetano. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993. 351p. [Título Original: The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Clinical descriptions and

diagnostic guidelines.]

24. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais – texto revisado. Tradução de Cláudia Dornelles. 4. ed.rev. Porto Alegre: Artmed, 2002. 880p. Título Original: Diagnostic and statistical manual of mental disorders – revised text.
25. Couture SM, Penn DL, Roberts DL. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 2006; 32(S1): S44-S63.
26. Buckley PF, Stahl SM. Pharmacological treatment of negative symptoms: therapeutic opportunity or Cul-de-sac? *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 93-100.
27. Buchanan RW, Carpenter WT. Domains of psychopathology. An approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182: 193-204.
28. Carpenter Jr WT, Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B. Deficit psychopathology and a paradigm shift in schizophrenia research. *Biol Psychiatry* 1999; 46:352-60.
29. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah, HA. Schizophrenia, “just the facts”. What we know in 2008. Part 1: Overview. *Schizophr Res* 2008b; 100: 4-19.
30. Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, et al. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. *Schizophr Res* 2005; 79:45-57.
31. Smith DA, Mar CM, Turoff BK. The structure of schizophrenic symptoms: a meta-analytic confirmatory factor analysis. *Schizophr Res* 1998, 31: 57-70.
32. Nakaya M, Suwa H, Ohmori K. Latent structures underlying schizophrenic symptoms: a five-dimensional model. *Schizophr Res* 1999; 39:39–50.
33. Peralta V, Cuesta MJ. How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment. *Schizophr Res* 2001, 49: 269-85.
34. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter Jr WT, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006; 32: 214-9.
35. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998, 12:426-45.
36. Dantas CR, Banzato CEM. Predictors of insight in psychotic patients. *Schizophr Res* 2007; 91: 263-5.

37. Keefe RS, Bilder RM, Harvey PD, Davis SM, Palmer BW, Gold JM, et al. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacol* 2006; 31: 2033-46.
38. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM et al. Evidence for early childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 449-56.
39. Seidman LJ, Buka SL, Goldstein JM, Tsuang MT. Intellectual decline in schizophrenia: evidence from a prospective birth cohort 28 year follow-up study. *J Clin Exp Neuropsych* 2006; 28(2): 225–42.
40. Hoff A, Svetina C, Shields G et al. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 78: 27-34.
41. Appels MCM, Sitskoorn MM, Westers P, Lems EB, Kahn RS. Cognitive dysfunction in parents of schizophrenia patients parallel the deficits found in patients. *Schizophr Res* 2003; 63: 285-93.
42. Mitropoulou V, Harvey PH, Zegarelli G, New AS, Silverman JM, Siever LJ. Neuropsychological performance in schizotypal personality disorder: importance of working memory. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 1896-03.
43. Dickinson D, Iannone VN, Wilk CM, Gold JM. General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2004; 55: 826-33.
44. Dantas CR, Barros BR, [Banzato CEM](#). Cognition in Schizophrenia: an introduction for the clinician. In: Kamala Deka; Dhrubajyoti Bhuyan (org.). *Psychiatric Update*. 2nd ed. Dibrugarh: Kaustubh Prakashan & Printers; 2010. p. 444-80.
45. Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, Bowie CR. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr Bull* 2006; 32: 250-8.
46. Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 749-54.
47. Dominguez M-G, Viechtbauer W, Simons CJ, van Os J, Krabbendam L. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychol Bull* 2009; 135:157-71.
48. Putnam KM, Harvey PD, Parrella M, White, L, et al. Symptom stability in geriatric

- chronic schizophrenic inpatients: a one-year follow-up study. *Biol. Psychiatry* 1996; 39: 92-9.
49. Basso M R, Nasrallah HA, Olson SC, Bornstein R A. Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 31: 99
 50. Drake R J, Lewis SW. Insight and neurocognition in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 63: 165-73.
 51. Keshavan MS, Rabinowitz J, DeSemdt G, Harvey PD, Schooler N. Correlates of insight in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2004; 70: 187-94.
 52. Lysaker PH, Bryson GJ, Lancaster RS, Evans JD, Bell MD. Insight in schizophrenia: associations with executive function and coping style. *Schizophr. Res.* 2002; 59:41-7.
 53. Kemp R, David A. Insight and compliance. In: Blackwell (ed.) *Compliance and the treatment alliance in serious mental illness*. Amsterdam: Hardwood Academic Publishers, 1997, p. 61-86.
 54. Koren D, Seidman LJ, Poyurovsky M, Goldsmith M, Viksman P, Zichel S et al. The neuropsychological basis of insight in first-episode schizophrenia: a pilot metacognitive study. *Schizophr Res* 2004; 70:195-02.
 55. Carpenter Jr WT, Heinrichs DW, Wagman AMI. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988, 145: 578-83.
 56. Schmael C, Georgi A, Krumm B., et al., 2007. Premorbid adjustment in schizophrenia - an important aspect of phenotype definition. *Schizophr Res* 2007; 92: 50-62.
 57. Horan WP, Brown SA, Blanchard JJ. Social anhedonia and schizotypy: The contribution of individual differences in affective traits, stress, and coping. *Psychiatry Res* 2007; 149:147-156.
 58. Asarnow RF, Nuechterlein KH, Fogelson D, Subotnik KL, Diana A. Payne DA et al. Schizophrenia and schizophrenia-spectrum personality disorders in the first-degree relatives of children with schizophrenia: The UCLA Family Study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:581-8.
 59. Fannous A, Gardner C, Walsh D, Kendler KS. Relationship between positive and negative symptoms of schizophrenia and schizotypal symptoms in nonpsychotic relatives. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:669-73
 60. Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and

negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-years follow-up. *Am J Psychiatry* 2005, 162: 495-506.

61. Bow-Thomas CC, Velligan DI, Miller AI, Olsen J. Predicting quality of life from symptomatology in schizophrenia at exacerbation and stabilization. *Psychiatry Res* 1999, 86: 225-30.
62. Avrichir BS, Elkis H. The modified version of the Quality of Life Scale: correlation with negative symptoms in refractory schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005, 31: 195-6.
63. Dickerson F, Boronow JJ, Ringel N, Parente F. Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: a 2 year follow-up. *Schizophr Res* 1999, 37: 13-20.
64. Gulinelli A, Ratto LRC, Menezes PR. The social adjustment of people with severe mental illness in São Paulo, Brazil. *Rev Bras Psiquiatr* 2005, 27(4): 309-14.
65. Arango C, Adami H, Sherr JD, Thaker GK, Carpenter WT Jr. Relationship of awareness of dyskinesia in schizophrenia to insight into mental illness. *Am J Psychiatry* 1999;156:1097-9.
66. Blanchard JJ, Cohen AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophrenia Bull* 2006; 32 (2): 238-45.
67. Stahl SM, Buckley PF. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 4-11.
68. Fenton WS, McGlashan TH. Antecedents, symptom progression and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994, 151(3): 351-6.
69. Bowie CR, Leung WW, Reichenberg A, McClure MM, Patterson TL, Heaton RK, et al., 2008. Predicting schizophrenia patients' real world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biol. Psychiatry* 63, 505–511.
70. Velligan DI, Mahurin RK, Diamond PL, et al., 1997. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res.* 25, 21–31.
71. Hughes C, Kumari V, Soni W., et al., 2003. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 59:137-46.
72. Fenton WS. Heterogeneity, subtypes and longitudinal course in Schizophrenia. *Psychiatric Annals* 2000, 30(10): 638-44.

73. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970, 126: 983-7.
74. Crow TJ. A current view of the Type II Syndrome: age of onset, intellectual impairment, and the meaning of structural changes in the brain. *Br J Psychiatry* 1989; 155 (supl. 7) 15-20.
75. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia. More than one dimension of pathology? *British Med J* 1980, 280: 666-8.
76. Andreasen NC, Olsen S. Negative versus positive schizophrenia: definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 789-94.
77. Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., McKenny, P.D., Alphas L.D., Carpenter Jr, W.T. The Schedule for the Deficit Syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989; 30: 119-24.
78. Avrichir BS. Sintomas negativos na esquizofrenia refratária e super-refratária. [Tese – doutorado]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2004.
79. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter Jr WT. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 165-71.
80. Galderisi S, Maj M. Deficit schizophrenia: an overview of clinical, biological and treatment aspects. *Eur Psychiatr* 2009; 24(8): 493-500.
81. Kirkpatrick B, Galderisi S. Deficit schizophrenia: an update. *World psychiatry* 2008, 7(3): 143-7.
82. Tek C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. A five-year follow-up study of deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49:253-60.
83. Strauss GP, Harrow M, Grossman LS, Rosen C. Periods of recovery in deficit syndrome schizophrenia: a 20-year multi-follow-up longitudinal study. *Schizophrenia Bull* 2010; 36(4): 788-99.
84. Roy MA, Maziade M, Labbe A, Merette C. Male gender is associated with deficit schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2001; 47: 141-7.
85. Tiryaki A, Yazici MK, Anil AE, Kabakci E, Karaagaoglu E, Gogus A. Reexamination of the characteristics of the deficit schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin*

Neurosci 2003; 253: 221-7.

86. Mayerhoff DI, Loebel AD, Alvir JM, Szymanski SR, Geisler SH, Borenstein M, et al. The deficit state in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1417-22.
87. Galderisi S, Maj M, Mucci A, Cassano GB, Invernizzi G, Rossi A, Vita A, Dell'Ósso L, Daneluzzo E, Pini S. Historical, psychopathological, neurological, and neuropsychological aspects of deficit schizophrenia: a multicenter study. *Am J Psychiatry* 2002, 159: 983-90.
88. Dolffus S, Germain-Robin S, Charbot B, Brazo P, Delamilli P, Langlois S, et al. Family history and obstetric complications in deficit and non-deficit schizophrenia: preliminary results. *Eur Psychiatr* 1998; 13:270-2.
89. Kirkpatrick B, Castle D, Murray RM, Carpenter WT Jr, Risk factors for the deficit syndrome of schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 2000; 26:233-42.
90. Ross DE, Kirkpatrick B, Karkowski LM, Straub RE, MacLean CJ, O'Neill FA, et al. Sibling correlation of deficit syndrome in the Irish study of high-density schizophrenia families. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1071-76.
91. Messias E, Kirkpatrick B, Bromet E, Ross D, Buchanan RW, Carpenter Jr WT, MD; Tek C et al. Summer birth and deficit schizophrenia: a pooled analysis from 6 countries. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61: 985-9.
92. Galderisi S, Maj M, Kirkpatrick B, Piccardi P, Mucci A, Invernizzi G, et al. COMT Val (158) Met and BDNF C (270) T polymorphisms in schizophrenia: a case-control study. *Schizophr Res* 2005; 73:27-30.
93. Bakker SC, Hoogendoorn ML, Hendriks J, Verzijlbergen K, Caron S, Verduijn W, et al. The PIP5K2A and RGS4 genes are differentially associated with deficit and non-deficit schizophrenia. *Genes Brain Behav* 2007;6: 113–9.
94. Hoogendoorn MLC, Vorstman JAS, Jalali DR, Selten JP, Sinke RJ, Emanuel BS, Kahn RS. Prevalence of 22q11.2 in 311 Dutch patients with schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2008, 98: 84-88.
95. Bakker SC, Hoogendoorn ML, Selten JP, Verduijn W, Pearson PL, Sinke RJ, et al. Neuroregulin 1: genetic support for schizophrenia subtypes. *Mol Psychiatr* 2004; 9: 1061-3.
96. Cimmer C, Szendi I, Csifcsák G, Szekeres G, Kovács AZ, Somogyi I, et al. Abnormal neurological signs, visual contrast sensitivity, and the deficit syndrome of

- schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 2006; 30(7): 1225-30.
97. Buchanan RW, Strauss ME, Kirkpatrick B, Holstein C, Breier A, Carpenter WT, Jr. Neuropsychological impairments in deficit vs nondéficit forms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:804–811.
98. Buchanan RW, Strauss ME, Breier A, Kirkpatrick B, Carpenter WT, Jr. Attentional impairments in deficit and nondéficit forms of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:363–370.
99. Bryson G, Whelahan HA, Bell M. Memory and executive function impairments in deficit syndrome schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2001;102: 29-37.
100. Brazo P, Marie RM, Halbecq I. Cognitive patterns in subtypes of schizophrenia. *European Psychiatry* 2002; 17(3):155-62.
101. Cohen AS, Saperstein AM, Gold JM, Kirkpatrick B, Carpenter Jr WT, Buchanan RW. Neuropsychology of the deficit syndrome: new data and meta-analysis findings to date. *Schizophr Bull* 2007; 33(5): 1201-12.
102. Elkis H, Kimura L, Nita LM, Tissot MCRG. Neuroimagem estrutural e psicopatologia: sintomas positivos e negativos e dilatação ventricular na esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr* 2001;23 (Supl):19-23.
103. Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B et al. Structural abnormalities in deficit and nondéficit schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993, 150: 59-65.
104. Galderisi S, Quarantelli M, Volpe, U, Mucci A, Cassano GB, Invernizzi G, Rossi A et al. Patterns of structural abnormalities in deficit and nondéficit schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008, 34(2): 393-401.
105. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Denker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. *Acta Psychiatr Scand* 1987, 76 (Suppl. 334): 81-94.
106. Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psych* 59 (Supl 20), 22–33.
107. Amorin P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatria* 2000;

22(3): 106-15.

108. Bech P, Kastrup M, Rafaelsen OJ. Mini-compendium of rating scales for states of anxiety, depression, mania, and schizophrenia with corresponding DSM-II syndromes. *Acta Psychiatr Scand (Suppl)* 1986; 326: 7-37.
109. Zuardi AW, Loreiro SR, Rodrigues CRS, Correa AJ, Glock SS. Estudo da estrutura fatorial, fidedignidade e validade da tradução e adaptação para o português da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) modificada. *Rev ABP-APAL* 1994; 16: 63-8.
110. Shulman, KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2000; 15; 548-61.
111. Andreasen NC. *Scale for the Assessment of Positive Symptoms*. Iowa City: University of Iowa Press: 1984.
112. Andreasen NC. *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. *Br J Psychiatry* 1989; 155 (supl. 7) 53-8.
113. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: The Calgary Depression Rating Scale. *Br J Psychiatry* 1993; 163 (Suppl. 22): 39-44.
114. Bressan RA, Chaves AC, Shirarawa I, Mari JJ. Validity study of the Brazilian version of the Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia. *Schizophr Res* 1998, 32: 41-50.
115. Dantas CR, Banzato CEM. Inter-rater reliability and factor analysis of the Brazilian version of the Schedule for the Assessment of Insight - Expanded Version". *Rev Bras de Psiquiatria*, 2007b. Dezembro de 2007, 29 (4) p.359-62.
116. Heinrichs DW, Hanton TE, Carpenter WJ. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophrenia Bull* 1984;19: 388-98.
117. Boscolo MM. Uso frequente de álcool, maconha e cocaína entre pacientes esquizofrênicos: estudo caso-controlado. [Tese - Doutorado]. Campinas (SP): Faculdade de Ciências Médicas – FCM-UNICAMP, 2004.
118. Louzã Neto MR. Escalas de avaliação de efeitos colaterais de antipsicóticos. In: Gorenstein C, Andrade LHSG, Zuardi A (ed.) *Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia*. São Paulo: Lemos Editorial, 2000. p. 235-47.

119. Herrmann, N., Kidron, D., Shulman K.I., Kaplan, E., Binns, M., Soni, J., Leach, L., Freedman, M., 1999. The Use of Clock Tests in Schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry* 21, 70-73.
120. Bozikas, V.P., Kosmidis, M.H., Gamvrula, K., Hatzigeorgiadou, M., Kourtis, A., Karavatos, A., 2004a. Clock Drawing Test in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 121, 229-238.
121. Sunderland, T., Hill, J. L., Mellow, A. M., Lawlor, B. A., Gundersheimer, J., Newhouse, P. A., and Grafman, J. H., 1989. Clock drawing in Alzheimer's disease: A novel measure of dementia severity. *J. Am. Geriat.Soc.* 37, 725–729.
122. Marcolin MA, Ratzke R. Escalas de avaliação de qualidade de vida em esquizofrenia. In: Gorestein C, Andrade LHS, Zuardi A (ed.) Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia. São Paulo: Lemos Editorial, 2000. p. 249-58.
123. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
124. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Ivan H. Okamoto IH. Sugestões para o Uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. [Suggestions for utilization of the mini -mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(3B): 777-81.
125. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9(1):97-113.
126. Brito GN, Brito LS, Paumgartten FJ, Lins MF. Lateral preferences in Brazilian adults: an analysis with the Edinburgh Inventory. *Cortex.* 1989; 25: 403-15.
127. Wechsler, D. WAIS-III: administration and scoring manual. San Antonio: Psychological Corporation, 1997.
128. Nascimento E. Adaptação da terceira edição da Escala Wechsler de Inteligência para adultos (WAIS-III) para uso no contexto brasileiro. *Temas em Psicologia* 1998; 6(3): 263-70.
129. Reitan RM. The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *J Consult Psychol* 1955, 19: 393-4.
130. Montiel JM, Capovilla AGS. Teste de Trilhas - Partes A e B. In: Capovilla AGS, Capovilla FC (org). *Teoria e Pesquisa em Avaliação Neuropsicológica*. São Paulo: Menmon, 2007, p.94-5.

131. Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. The Boston Naming Test. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.
132. Morris JC, Heyman A, Mohs RC et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989, 39: 1159-65.
133. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe: Contribution a l'estude de la perception e de la mémoire. *Arch Psicol.* 1944; 30:286-356.
134. Oliveira M, Rigoni M, Andretta I, Moraes JF. Validação do Teste Figuras Complexas de Rey na população brasileira. *Avaliação Psicológica* 2004, (3)1:33-38.
135. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. Verbal Fluency. A Compedium of Neuropsychological Tests: administration, norms and commentary. Third Edition. Nova York: Oxford University Press, 2006. p.499- 526
136. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. Trail Making Test. A Compedium of Neuropsychological Tests: administration, norms and commentary. Third Edition. Nova York: Oxford University Press, 2006, p.655-77.
137. Kortte CB, Horner MD, Windham. The Trail Making Test, Part B: cognitive flexibility or ability to maintain set? *Appl Neuropsychol* 2002, 9: 106-9.
138. Mansur LL, Radanovic M, Araújo GC, Taquemori LY, Greco LL. Teste de nomeação de Boston: desempenho de uma população de São Paulo [Boston naming test: performance of Brazilian population from São Paulo]. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica* 2006; 18 (1):13-20.
139. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo J Neto, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59(3A):532-6.
140. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. Rey-Osterrieth Complex Figure Test. A Compedium of Neuropsychological Tests: administration, norms and commentary. Third Edition. Nova York: Oxford University Press, 2006c. p. 811-41c.
141. Senhorini MCT, Amaro EJ, Ayres AM, Simone A, Busatto GF. Phonemic fluency in Portuguese-speaking subjects in Brazil: ranking of letters. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006; 28: 1191-200.
142. SAS System for Windows (Statistical Analysis System).Version 9.2. Cary (NC): SAS

Institute Inc., 2002-2008.

143. SPSS for Windows. Version 10.0. Chicago, Illinois: SPSS Inc., 1989-1999.
144. Bartko JJ, Carpenter WT. On the methods and theory of reliability. *J Nerv Ment Dis* 1976; 163(5): 307-17.
145. Landis JR, Koch G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-74.
146. Spalletta G, Pasini A, De Angelis F, Troisi. Patients with deficit, nondesic, and negative symptom schizophrenia: do they differ during episodes of acute psychotic decompensation? *Schizophr Res* 1997;24: 341-8.
147. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, Canive JM, et al. Substance Use in Persons With Schizophrenia. Baseline prevalence and correlates from the NIMH CATIE Study. *J Nerv Ment Dis* 2006; 194 (3): 164-72.
148. Menezes PR, Ratto LRC. Prevalence of substance misuse among individuals with severe mental illness in São Paulo. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004; 39: 212-7.
149. Ringen PA, Melle I, Birkenæs AB, Engh JA, Færden A, Jónsdóttir H, et al. Illicit drug use in patients with psychotic disorders compared with that in the general population: a cross-sectional study. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117: 133-8.
150. Häfner H, Maurer K, Trendler G, an der Heiden W, Schmidt M, Könnecke R. Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases – A controlled study of schizophrenia, depression and health controls. *Schizophr Res* 2005; 77: 11-24.
151. Schennach-Wolff R, Obermeier M, Seemüller F, Jäger M, Messer T, Laux G et al. Evaluating depressive symptoms and their impact on outcome in schizophrenia applying the Calgary Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 228-38.
152. Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophrenia Bull* 2007; 33(4):1013-22.
153. Kirkpatrick B, Amador XF, Flaum M, Yale SA, Gorman JM, Carpenter, WT Jr et al. The deficit syndrome in the DSM-IV Field Trial I. Alcohol and other drug abuse. *Schizophr Res* 1996; 20: 69-77.
154. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Breier A, Carpenter WT Jr. Depressive symptoms and

- the deficit syndrome of schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182:452-55.
155. Cohen AS, Brown LA, Minor KS. The psychiatric symptomatology of the deficit syndrome: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2010; 118: 122-27.
156. Kirkpatrick B, Amador XF, Flaum M, Yale SA, Bustillo JR, Buchanan RW, et al. The deficit syndrome in the DSM-IV Field Trial Part II. Depressive episodes and persecutory beliefs. *Schizophr Res* 1996; 20: 79-90.
157. Trotman HD, Kirkpatrick B, Compton MT. Impaired insight in patients with newly diagnosed nonaffective psychotic disorders with and without deficit features. *Schizophr. Res* 2010. doi:10.1016/j.schres.2010.08.024
158. Fenton WS, McGlashan TH, Victor BJ, Blyler CR. Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Am J Psychiatry* 1997; 154:199-204.
159. Goetz RR, Corcoran C, Yale S, Stanford AD, Kimly D, Amador X et al. Validity of a "proxy" for the deficit syndrome derived from the Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr Res* 2007; 93: 1969-77.
160. Kirkpatrick B, Ram R, Bromet E. The deficit syndrome in the Suffolk County Mental Health Project. *Schizophr Res* 1996; 22:119-26.
161. Dantas CR, Banzato CEM. Raising awareness of values in the recognition of negative symptoms of schizophrenia. *Dial Phil Ment Neuro Sci* 2010; 3(2): 35-41.
162. 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: 192-9.
163. Foussias G, Mann S, Zakzanis KK, van Reekum R, Remington G. Motivational deficits as the central link to functioning in schizophrenia: a pilot study. *Schizophr Res* 2009; 115: 333-37.
164. Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Carpenter WT. The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms. *Eur Psychiatr* 2004;19: 21–26
165. Mintz, AR, Dobson KS, Romney DM. Insight in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2003; 61, 75–88.
166. Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o

Teste de Fluência Verbal, categoria animais, em nosso meio. Arch Neuropsiquiatr 1997; 55 (1): 56-61.

167. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. Cogn Neuropsychiatry 2005; 10:1-33.
168. Szöke A, Trandafir A, Dupont ME, Méary A, Schürhoff F, Leboyer M.. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. Brit J Psychiatr 2008; 192: 248-57.
169. Hambrecht M, Lammertink M, Klosterkotter J, Matuschek E, Pukrop R. Subjective and objective neuropsychological abnormalities in a psychosis prodrome clinic. Br J Psychiatr 2002;181(suppl. 43):30-7.
170. Becker HE, Nieman DH, Dingemans PM, van de Fliert JR, De Haan L, Linszen DH. Verbal fluency as a possible predictor for psychosis. Eur Psychiat 2010; 25: 105-10.
171. Brazo P, Delamillieure P, Morelloc R, Halbecqqa I, Marie RM, Dollfus S. Impairments of executive/attentional functions in schizophrenia with primary and secondary negative symptoms. Psychiatry Res 2005, 133: 45-55.
172. Cascella NG, Testa SM, Meyer SM, Rao VA, Diaz-Asper CM, Godfrey D, Pearlson GD, Schretlen DJ. Neuropsychological impairment in deficit vs. non-deficit schizophrenia. J Psychiat Res 2008; 42(11): 930-7.
173. Firedman L, Kenny JT, Wise AL, Wu D, Stuve TA, Miller DA et al. Brain activation during silent word generation evaluated with functional MRI. Brain Lang 1998; 64:231-56.
174. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. Neuropsychology 2004; 18: 621-8.
175. Polgár P, Réthelyi JM, Bálint S, Komlósi S, P. Czobor P, Bitter I. Executive function in deficit schizophrenia: What do the dimensions of the Wisconsin Card Sorting Test tell us? Schizophr Res 2010; 122:85-93.
176. Berman I, Viegner B, Merson A, Allan E, Pappas D, Green AI. Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. Schizophr Res 1997; 25:1-10.
177. Bozikas VP, Kosmidis MH, Kioperlidou K, Karavatos A. Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. Compr Psychiatry.

2004b;45: 392-400.

178. Dickinson, D, Gold JM. Less unique variance than meets the eye: Overlap among traditional neuropsychological dimensions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; 34:423- 34.
179. Carter CS, Barch DM, Buchanan RW, Bullmore E, Krystal EJ et al. Identifying cognitive mechanisms targeted for treatment development in schizophrenia: an overview of the first meeting of the cognitive neuroscience treatment research to improve cognition in schizophrenia initiative. *Biol. Psychiatry* 2008; 64:4-10.
180. Cohen JD, Insel TR. Cognitive neuroscience and schizophrenia: translational research in need of a translator. *Biol Psychiatry* 2008; 64, 2-3.
181. Dickinson D, Ragland JD, Gold JM, Gur RC. General and specific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David? *Biol Psychiatry* 2008;64: 823-7.
182. Dickinson D, Ragland JD, Calkins ME, Gold JM, Gur RC. A comparison of cognitive structure in schizophrenia patients and healthy controls using confirmatory factor analysis. *Schizophr Res* 2006; 85:20-29.
183. Barch D. The relationships among cognition, motivation and emotion in schizophrenia: how much and how little we know. *Schizophrenia Bull* 2005; 3(4): 875-81.
184. Strauss GP, Allen DN, Duke LA, Ross SA , Schwartz J. Automatic affective processing impairments in patients with deficit syndrome schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 102: 76-87.
185. Barch DM, Dowd EC. Goal representations and motivational drive in schizophrenia: the role of prefrontal-striatal interactions. *Schizophrenia Bull* 2010; 36(5):919-34.
186. Moritz S, Ferahli S, Naber D. Memory and attention performance in psychiatric patients: lack of correspondence between clinician-rated and patient-rated functioning with neuropsychological test results. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10: 623-33.
187. Medalia A, Lim RW. Self-awareness of cognitive functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 71: 331-8.
188. Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2003; 160:4-12.
189. Rodrigues ACT, Banzato CEM. A logical-pragmatic perspective on validity. *Dial Phil*

Ment Neuro Sci 2009; 2(2): 40-4.

190. Kendler KS. The nosologic validity of paranoia (simple delusional disorder): A review. Arch Gen Psychiatry 1980;37: 699-706.
191. Andreasen NC. The validation of psychiatric diagnosis: new models and approaches. Am J Psychiatry 1995; 152:161-2.
192. Carpenter WT Jr. Deconstructing and reconstructing illness syndromes associated with psychosis. World Psychiatry 2007; 6(2): 92-3.

Apêndice 1 - Capítulo “Cognition in schizophrenia: An introduction for the clinician”

Publicado em: Kamala Deka; Dhrubajyoti Bhuyan (org.). Psychiatric Update, Second Edition. Dibrugarh: Kaustubh Prakashan & Printers, 2010, p. 444-480.

Cognition in schizophrenia: An introduction for the clinician

Clarissa de Rosalmeida Dantas, M.D., M.Sc.; Bruno Raposo Barros, M.D.; Cláudio E. M. Banzato, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry, Medical School, University of Campinas (UNICAMP)
Campinas, São Paulo, Brazil

The past three decades have witnessed an accrue ment of information about the importance and the nature of cognitive abnormalities in schizophrenia. Advances in methods of neuropsychological testing and neuroimaging, coupled with the acknowledgement of the pervasive character of cognitive deficits in schizophrenia and their profound impact on functional outcome, have spurred research on the cognitive dimension of schizophrenia.

Although the current knowledge base regarding cognition in schizophrenia is quite broad, its assimilation by clinicians still has to overcome some challenges. Cognitive impairment is not as yet included in the formal diagnostic criteria for schizophrenia of current classification systems such as the DSM-IV-TR and the ICD-10, which might lessen attention to cognitive features of schizophrenia in psychiatric training and in clinical day-by-day practice. Furthermore, clinicians’ concepts of cognition in schizophrenia seem to diverge significantly from research constructs (Bromley, 2007). Besides, whereas symptoms of the positive and disorganized dimensions tend to be easily and intuitively assessed, cognitive impairments often require probing with neuropsychological and/or neurocognitive instruments which the clinician may not be familiar with. Studies show that

both patients' cognitive complaints and clinicians' assessments are poor predictors of patients' performance on cognitive tests (Moritz et al, 2004; Medalia and Lim, 2004; Prouteau et al., 2004).

Thus, the purpose of this article is to provide an accessible overview of clinical features of the cognitive dimension of schizophrenia such as life-time course, functional relevance and treatment possibilities, as well as to present some key concepts and the main research approaches in the field.

Prevalence and life-time course

Cognitive impairment is highly prevalent in patients with schizophrenia (Keefe et al., 2005) and it distinguishes patients from healthy comparison subjects to a robust degree (i.e. an effect size of approximately 1) (Heinrich and Zakzanis, 1998; Dickinson et al., 2007, Reichenberg and Harvey, 2007). Question arises if cognitive deficits are not universal in schizophrenia (Tandon et al, 2009). Recent studies indicate that approximately 15% to 30% (with most estimates between 20% and 25%) of schizophrenic patients have neuropsychological profiles in the normal range (Allen et al. 2003; Holthausen et al. 2002; Ilonen et al. 2004; Kremen et al. 2000; Weickert et al. 2000). However, presenting a normal neuropsychological profile not necessarily means that the patient was not cognitively affected by schizophrenia (Kremen et al. 2000). Patients identified as being "within normal limits" by clinical neuropsychology criteria have been reported to have performances on word reading tasks (considered to be an estimate of premorbid IQ) and levels of parental education (a predictor of expected cognitive functioning) that are significantly above healthy control subjects with similar cognitive performance (Kremen et al., 2000; Keefe et al., 2005). Based on such findings, some investigators have suggested that schizophrenic patients who perform at the control mean level have, in fact, suffered a decrement in their cognitive functioning in regard to their higher premorbid level or the level they were supposedly expected to reach (Palmer et al., 2009, Keefe et al., 2005).

Premorbid phase

There is compelling evidence that schizophrenia is associated with early premorbid cognitive deficits (Cannon et al., 2002; Tandon et al., 2009; Woodberry et al., 2008). A systematic review of population-based cohort studies, with intellectual functioning measured prospectively, before the onset of schizophrenia, and subsequent population-based monitoring for disorder onset indicates a strong association between cognitive impairments in childhood and adolescence and risk of later schizophrenia (MacCabe, 2008). In addition to cohort studies (Jones et al., 1994; Seidman et al., 2006), retrospective case-control follow-back studies (Schmael et al., 2007) and prospective studies of persons at high risk for schizophrenia (Keshavan et al., 2005, Lencz et al., 2006) also indicate that individuals who later develop schizophrenia have had presented abnormalities such as: delay in motor development, attentional dysfunction deficits in receptive language, lower IQ and poor academic performance in childhood. However, studies have not found a clear pattern of differential deficits, and have pointed instead, to a generalized deficit affecting most or all domains (MacCabe, 2008).

Peri-onset

There are limited data documenting the course of cognitive deficits before and after the full-blown psychotic symptoms that mark schizophrenia onset. Seidman et al. (2006) examined changes in IQ of schizophrenic patients whose cognitive functioning at the age of seven had been assessed as part of an American prospective national study (the National Collaborative Perinatal Project – NCPP, 1959-1974). A subset of participants had their cognitive performance re-assessed about 28 years later. People who developed schizophrenia showed a mean decline of approximately 10 IQ points, adjusted for changes in the non-schizophrenic controls, from the age of seven to the time they were re-tested.

In a pioneer study, Schwartzman et al. (1962) compared the premorbid Army enlistment intelligence test scores and 10 year re-test scores, of 50 Canadian World War II veterans who developed schizophrenia after enlistment to the scores of 30 psychiatrically healthy veterans matched to the patient group in terms of test scores at the time of enlistment. The authors found that the group that developed schizophrenia had a decline equivalent to approximately 6 IQ points relative to premorbid assessment.

The available longitudinal comparisons of premorbid to post morbid cognition do not warrant definite conclusions, but, taken together, these studies suggest a deterioration of cognitive functioning around the onset of psychotic symptoms (Palmer et al., 2009; Tandon et al., 2009).

Post-onset

Some studies suggest that modest improvements in cognitive function are observed in the course of antipsychotic treatment (Klingberg et al., 2008, Davidson et al., 2009). Szöke et al. (2008) in a meta-analysis of 53 longitudinal studies of cognition in schizophrenia, including in total 2476 people with schizophrenia, with a mean time between test and re-test of 12 months, found improvements in the performances of participants with schizophrenia in most cognitive tasks (except semantic verbal fluency), with estimated effect sizes varying from -0.02 to 0.53 . No substantial differences in cognitive improvement are noted between first and second-generation controlling for differences in extrapyramidal side-effects (Keefe et al., 2007; Davidson et al., 2009).

It should be noted, however, that in samples of adult controls, improvement in cognitive performance assessed on two separate occasions are mostly due to practice effects (learning how to perform the task). Tests in which schizophrenic patients show similar or smaller improvement compared to that observed in control groups present a possible or definite practice effect. In the meta-analysis of Szöke et al. (2008) data suggested that, for most cognitive variables, practice effect alone might account for the improvement observed in people with schizophrenia and might even mask an actual deterioration in some cognitive processes.

Cognitive deficits persist through the long-term course of schizophrenia. Follow-up studies of up to 12 years from the first schizophrenia episode show remarkably stability in neurocognitive functioning after some degree of cognitive decline observed around the onset of psychotic symptoms (Hoff et al., 2005; Heaton et al., 2001). In contrast, studies of middle-aged and elderly institutionalized patients with schizophrenia have revealed a decline in gross measures of cognitive status even over a brief 2.5-year test–retest interval (Kurtz, 2005). Longitudinal studies suggest that patients with late life schizophrenia start to decline cognitively around the age of 65 to a greater extent than can be attributed to

“normal aging” (Rajji & Mulsant, 2008), and this decline does not seem to be attributable to any comorbid neurodegenerative condition such as Alzheimer’s disease, either (Friedman et al. 1999).

However, as most of these studies have been conducted in institutionalized patients, rather than the typical outpatient population, the effects of institutionalization itself are difficult to disentangle from the specific effects of schizophrenia requiring institutionalization (Kurtz, 2005; Rajji & Mulsant, 2008).

Relationship to other symptom domains

There is a great amount of literature supporting the understanding of cognitive deficits as a separate dimension of schizophrenia symptomatology. However, the relationship of cognitive to other symptom domains remains a matter of speculation and raises questions still to be addressed in research.

One of such questions is whether the cognitive-neural system dysfunction plays a specific role in the development of other symptoms of schizophrenia, such as hallucinations, delusions, thought disorder, or negative symptoms. Some cognitive-neural disturbances may be a key mechanism in the pathway to symptom formation (though the extent to which they are necessary or sufficient conditions remains uncertain), that is, for the development of specific types of symptoms. If so, then the severity of such cognitive deficits across individuals should be correlated with the severity of the symptoms to which they contribute (Barch, 2005). Conversely, it is possible that symptoms, either from this or other domains, might contribute somehow to the impaired cognitive performance displayed by schizophrenic patients. For instance, considering that negative symptoms are also reported to be present early in the premorbid phase of schizophrenia (Schmael et al., 2007) deficits in motivation and social drive could hamper the acquisition and development of cognitive skills in childhood and adolescence. In addition, it should be considered that cognitive functioning is inferred, in research, from performance in neuropsychological or cognitive neuroscience tasks. The presence and severity of other schizophrenic symptoms might affect task performance by themselves, potentially acting as confounders when attempts are made to identify primary cognitive disturbances.

Negative symptoms

The cognitive and negative domains of schizophrenia have many features in common (Harvey et al., 2006). Negative symptoms and cognitive deficits could be reasonably characterized as “early symptoms”, as they are reported to be present already in premorbid and prodromal phases of schizophrenia (Cannon et al., 2002; Jones et al., 1994; Reichenberg et al., 2000; Schmael et al., 2007), and they appear to share a similar course (Fenton & McGlashan, 1991; Hoff et al., 2005). In addition, both domains are predictors of poor social and vocational outcomes (Bowie et al., 2008), although differential correlations between negative and cognitive features of the illness and everyday outcomes can be identified. When negative and cognitive symptoms are considered simultaneously, cognitive impairment might be a stronger predictor of real-world outcomes than negative symptoms (Velligan et al., 1997).

In cross-sectional studies the severity of cognitive impairments is significant but modestly correlated to the severity of negative symptoms (Basso et al., 1998; Dominguez et al., 2009; Mohamed et al., 1999). In longitudinal studies (Harvey et al., 1996; Harvey et al., 2003; Hughes et al., 2003) there is a pattern of significant correlations at each of the successive assessments, but little correlation over time has been reported, with negative symptoms changes failing to predict cognitive changes (Hughes et al., 2003).

Two models for conceptualizing the observed relationships between negative and cognitive symptoms are considered to have stronger support from studies to date: a) a model that proposes that each of these symptom dimensions has a separate etiology but that these etiologies might be related; and b) a model that proposes that negative and cognitive dimensions have separate etiologies and that the reported correlations between those dimensions are actually indirect and influenced by measurement and definitional issues and/or by “third variable” relationships with other features of schizophrenia (Harvey et al., 2006).

Positive symptoms

In cross-sectional studies, correlations between the severity of cognitive symptoms and the severity of positive symptoms are neither large nor significant (Mohamed et al., 1999; Dominguez et al., 2009). As regarding cross-sectional studies of association between

cognitive deficits and other schizophrenia symptoms, concerns of patient selection bias should be raised, as it might be possible that patients with severe positive and/or disorganized symptoms might not be able or willing to take neuropsychological tests.

In longitudinal studies, positive symptoms are poor predictors of cognitive impairment (Putnam et al., 1996). Although there is a substantial variability in the course of schizophrenia across patients (Andreasen et al., 2005; Tandon et al., 2009) positive symptoms tend to have exacerbations and remissions over time, becoming less severe in the long-term, while cognitive symptoms, as discussed above, are more temporally stable (Andreasen et al., 2005; Tandon et al., 2009). As a result, even within the same patient, the correlation between positive and cognitive symptoms is expected to vary.

The lack of associations between positive and cognitive dimension of schizophrenia supports the hypothesis that differential latent cerebral mechanisms underlie the each of those symptom domains (Dominguez et al., 2009).

Disorganization symptoms

Disorganization symptoms (referring to manifestations such as: formal thought disorder, bizarre behavior, incongruous affect and markedly inappropriate attire) are reported to be significant, yet modestly, associated with cognitive impairment both in general and in several specific cognitive domains (Basso et al., 1998; Dominguez et al., 2009). One of the hypotheses elicited by the association between cognitive deficits and disorganization symptoms is that the former may play a causal role in at least some components of the disorganized dimension, such as formal thought disorder. Melinder and Barch (2003) studying 44 patients with either schizophrenia or schizoaffective disorder found that both negative thought disorder and discourse coherence deficits were significantly correlated with working memory deficits, supporting thus their hypothesis that these two types of language alterations may reflect underlying manifestations of working memory deficits.

Impaired insight

Studies consistently report associations between poor insight and cognitive impairment in schizophrenia (Drake and Lewis, 2003; Keshavan et al., 2004; Lysaker et al., 2002). Insight is currently understood as multidimensional (Dantas and Banzato, 2007; Kemp and David, 1997) and the dimensions of insight have shown differential correlations with specific cognitive domains (Koren et al., 2004; Lysaker et al., 2002). Executive and metacognitive functions (Drake and Lewis, 2003; Koren et al., 2004) have been particularly correlated to poor insight in schizophrenia, but overall, correlations in the numerous studies that examined the relationship between poor insight and neuropsychological impairments were wide ranging and fit no particular explanatory pattern (David and Kemp, 1997) The mechanisms that may mediate between basic neurocognitive deficits and poor insight are still to be elucidated (Drake and Lewis, 2003) and given the multifactorial nature of insight in schizophrenia, cognitive deficits are expected to explain poor insight only to some limited extent.

Presence in relatives and individuals with “spectrum” conditions

Cognitive impairments in non-psychotic relatives of people with schizophrenia have been reported by several studies (Appels et al., 2003; Sitskoorn et al. 2004; Trandafir et al., 2006). Relatives show deficiencies on several cognitive measures when compared to controls, particularly on those constructs that are considered to be most impaired in schizophrenic patients (Appels et al., 2003; Sitskoorn et al. 2004; Trandafir et al., 2006), though to a lesser extent than the patients (Sitskoorn et al., 2004).

To control for the possibility that those relatives of schizophrenic patients considered to be “unaffected” will develop schizophrenia later on, Appels et al. (2003) included in their study relatives who were well above the age of risk of schizophrenia onset and found that they had cognitive deficits relative to healthy controls in a pattern similar to that commonly described for schizophrenic patients, suggesting that cognitive deficiencies are not solely predictive of later illness, but also exist in relatives that will never be affected.

Individuals with schizophrenia spectrum conditions, such as patients with schizotypal personality disorder, who are not considered to be at markedly increased risk for

schizophrenia, also show evidence of cognitive deficits similar in profile, yet reduced in severity when compared to schizophrenic patients (Mitropoulou et al., 2005).

The presence of cognitive deficits in non-psychotic relatives of schizophrenic patients and in schizophrenia-spectrum conditions is consistent with the idea that at least some specific deficits are related to genetic susceptibility to schizophrenia (Appels et al., 2003; Snitz et al., 2006; Touloupolu et al., 2007).

Genetics

Currently, the predominant view of the genetics of schizophrenia is that it is a heterogeneous, polygenic/multifactorial disease (Lichtermann et al., 2000; Tandon et al., 2008). One approach proposed in genetics to deal with the phenotypic heterogeneity of schizophrenia is to examine the inheritance of biological traits that increase the liability to a disorder, and supposedly result from pathophysiological processes mediating between genotype and disease phenotype, called endophenotypes. Neurocognitive deficits are considered to be among the most promising of the possible indicators of genetic liability to schizophrenia, and specific cognitive-neural dysfunctions have been proposed as putative endophenotypes (Cannon et al., 2000; Touloupolu et al., 2007).

Cannon et al. (2000), in a discordant twin study design, found that measures of working memory, divided attention, recall intrusions, and choice reaction time contributed uniquely to the discrimination of genetic loading for schizophrenia. Conversely, Touloupolu et al. (2007), using genetic model fitting to monozygotic and dizygotic twin data to quantify the genetic and environmental contributions to the variability of selected neurocognitive measures (intelligence, working memory, processing speed, perceptual organization, and verbal comprehension) and to weight the specific genetic loading, found that genetic influences contributed substantially to all of the cognitive domains, but intelligence and working memory were the most heritable traits. Genetic influences also explained most of the covariance between these two domains and schizophrenia. Findings such as those from the two studies reported have been interpreted as suggestive of the existence of multiple independently inherited dimensions of neural deficit in schizophrenia (Cannon et al., 2000).

Cognitive profile

Cognitive impairment in schizophrenia is substantially of a generalized nature (Lencz et al., 2006; Dickinson et al., 2008a, Dickinson et al., 2008b), and although we have been referring to “pattern of deficits” and “deficits profile” in schizophrenia, no reliable specific pattern of deficits has been established up to date. Compared to patients with psychotic and non-psychotic affective disorders, patients with schizophrenia tend to present more severe and persistent cognitive deficits, but with no qualitative differences (Bora et al., 2010; Heinrichs et al., 2008), not to mention that there is a large variability across patients as far as cognitive impairment is concerned.

Impairments in specific domains of episodic memory (Achin and LePage, 2005; Aleman et al., 1999), processing speed (Dickinson et al., 2007), attention (Fioravanti et al., 2005), executive functions and working memory (Barch and Smith, 2008; Reichenberg and Harvey, 2007) have been reported to be of special relevance in schizophrenia, and is generally to deficits in those domains that authors refers as “patterns” in schizophrenic patients. However, these conceptually separable dimensions are strongly correlated, reflecting their shared relationship with a common cognitive ability factor (Dickinson et al., 2004; Dickinson and Gold, 2008; Keefe et al., 2006), referred to as “g”.

Generalized deficit findings are a challenge to domain-specific interpretations of neuropsychological outcomes in clinical trials, to studies of schizophrenia genetics, and to attempts to determine the neural underpinnings of cognitive dysfunction in schizophrenia (Dickinson et al., 2008a, Dickinson et al., 2008b). The difficulties in making greater progress in establishing the presence of differential cognitive deficits may, in part, reflect the heterogeneous nature of schizophrenia (Tandon et al., 2009), but they have also been frequently attributed to measurement issues (Jonides and Nee, 2005; Carter et al., 2008).

Cognitive assessment

It is likely that a brief summary of assessment approaches and cognitive domains conceptualizations could be helpful in making sense of the literature on the cognitive dimension of schizophrenia.

Studies of cognition in schizophrenia most commonly adopt clinical neuropsychological measures, which typically involve tasks that engage a combination of cognitive processes. The desirable psychometric properties and clinical practicality of those instruments have been demonstrated through extensive use in clinical research, but most of the neuropsychological tasks are based on psychological theory and behavioral testing methods from the 1960s that have changed little since that time (Cohen and Insel, 2008). The exponential growth of basic research on human cognition and its neural underpinnings in the last two decades has produced major advances in the precision with which cognitive processes can be measured and related to underlying neural mechanisms using modern electrophysiologic and neuroimaging techniques (Carter et al., 2008; Cohen and Insel, 2008). But the highly refined tasks used in cognitive neuroscience are not always directly transposable to clinical research: their psychometric properties in clinical populations have been far less studied, if they have at all, and they may also involve procedures that are either too long or too complex to be performed by patients with severe psychiatric illnesses (Cohen and Insel, 2008).

Illustrative of those different approaches to the assessment of cognitive function are two initiatives of the American National Institute of Mental Health (NIMH): the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) and the Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (CNTRICS) (Carter et al., 2008). Among the goals of both programs is the development of an agreed-upon selection of tasks to be used in the research of effective treatments for cognitive deficits, but the parameters of task selection that oriented the accomplishment of that goal in MATRICS and in CNTRICS were quite different and represent an emphasis on a clinical neuropsychology approach and on a cognitive neuroscience approach, respectively. Table 1 summarizes and compares the main characteristics of the afore mentioned two programs.

Table 1 - Comparison between MATRICS' and CNTRICS' features.

MATRICS	CNTRICS
<p data-bbox="342 443 375 1010">Selection of cognitive domains/constructs</p> <p data-bbox="375 443 553 1010">Based on the evaluation of 13 factor analytic studies of cognitive performance in schizophrenia seeking replicated factors at the level of the cognitive test measures loading on factors^a.</p> <p data-bbox="553 443 716 1010">Incorporation of one additional domain not assessed by the factor analytic studies: social cognition, based on indications that social cognition deficits may serve as a mediator between neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia.</p> <p data-bbox="716 443 781 1010">Empirically derived dimensions.</p>	<p data-bbox="342 443 375 1010">Selection of cognitive domains/constructs</p> <p data-bbox="375 443 716 1010">Based on the following criteria^b: readiness of measurement in humans, strong evidence of impairment in schizophrenia, link to functional outcome in schizophrenia, clarity of the understanding/specification of the cognitive system mechanism, clarity of the link to a specific neural circuit measures, practical amenability for use in human imaging studies, link to neural systems in humans through functional neuroimaging, link to neural systems in humans through neuropsychopharmacology, and availability of an explicit animal model.</p> <p data-bbox="716 443 781 1010">Prominent constructs in current cognitive neuroscience judged to be promising for delineating elementary cognitive processes that may be more closely connected to neural systems.</p>
<p data-bbox="781 443 846 1010">Selection of tasks</p> <p data-bbox="846 443 1057 1010">Best brief measures currently available for the selected domains, based on task properties, such as known reliability, low practice effects, relationship to functional outcome, practicality, and tolerability^c.</p> <p data-bbox="1057 443 1122 1010">Tasks have been largely used in clinical research and are ready for use in clinical trials.</p>	<p data-bbox="781 443 846 1010">Selection of tasks</p> <p data-bbox="846 443 1057 1010">Open nomination of potentially relevant paradigms and selection of 1-2 promising tasks for each of the constructs, based on parameters such as: construct validity, neural bases, and availability of animal models. Psychometric properties were not the focus^d.</p> <p data-bbox="1057 443 1122 1010">Paradigms (tasks) are to be translated into use in clinical trials context.</p>
<p data-bbox="1122 443 1187 1010">Final domains/constructs and related tasks</p> <p data-bbox="1187 443 1321 1010"><i>Perception^f</i> <i>Gain control</i> (Already mature tasks) Prepulse Inhibition of Startle</p> <p data-bbox="1321 443 1386 1010"><i>Speed of processing^e</i></p>	<p data-bbox="1122 443 1187 1010">Final domains/constructs and related tasks</p> <p data-bbox="1187 443 1321 1010"><i>Perception^f</i> <i>Gain control</i> (Already mature tasks) Prepulse Inhibition of Startle</p>

Category Fluency	Mismatch Negativity
Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) - Symbol-coding	(Task recommended for development)
Trail Making A	Steady-state Visual-evoked Potentials combined with Contrast Sensitivity to Magnocellular vs Parvocellular Biased Stimuli
Attention/Vigilance	Contrast-contrast Effect Task
Continuous Performance Test - Identical Pairs (CPT-IP)	Visual Integration
Working Memory	Coherent Motion Detection Task
Verbal: Letter-number Span	Contour Integration Task
Nonverbal: Wechsler Memory Scale (WMS) - III Spatial Span	Attention^s
Verbal Learning	Control of attention
Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) - Revised	Guided Search
Visual Learning	Distractor Condition Sustained Attention Task
Brief Visuospatial Memory Test (BVMT) - Revised	Working Memory^h
Reasoning and Problem Solving	Goal Maintenance
Neuropsychological Assessment Battery (NAB) - Mazes	AX-Continuous Performance Test/Dot Pattern Expectancy Task (AX-CPT/DPX)
Social Cognition	Interference control
Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT) - Managing Emotions	Recent Probes Task
	Operation/Symmetry Span Task
	Long-term memoryⁱ
	Relational encoding and retrieval
	Associative Inference Paradigm
	Relational and Item Encoding and Retrieval (RIER) Task
	Item encoding and retrieval
	RIER Task
	Reinforcement learning
	Probabilistic Reward Task
	Probabilistic Selection Task
	Probabilistic Reversal Learning Task
	Executive Control^j
	Rule generation and selection
	CANTAB Intra/Extradimensional Set Shift

Switching Stroop

Dynamic adjustments in control

Stop Signal Test

Conflict and Error Adaptation in the Stroop Task

Social cognition and affective processing¹

Emotion identification and responding

Penn Emotion Recognition Task (ER-40)

Facial Affect Recognition and the Effects of Situational

Context

MATRICES - Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia

CNTRICS - Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia

Sources: a - Nuechterlein et al. (2004); b - Carter et al. (2008); c - Kern et al. (2004); d - Barch et al. (2008); e - Available at:

<http://www.matrics.ucla.edu/matrics-psychometrics-frame.htm>; f - Green et al. (2009); g - Nuechterlein et al. (2009); h - Barch et al., (2009a);

i - Ragland et al. (2009); j - Barch et al. (2009b); l - Carter et al. (2009).

Research on cognition in schizophrenia will probably benefit from a balance between investigation of associations at more integrated levels of cognition and neurobiology (which might be more useful to the understanding of functional outcome, for instance) and more narrowly targeted approaches (which might prove more useful for the understanding of the pathophysiology of the disease, for instance) (Dickinson, 2008b).

Cognitive domains

In describing cognitive domains relevant to schizophrenia, we will focus on the constructs pointed by the CNTRICS as the most promising for translational research, as we believe such constructs will become increasingly prevalent in the literature on cognition in schizophrenia.

Visual perception

Visual processing involves several types of neural interactions, including lateral excitatory facilitation, inhibition, and top-down feedback. Those interactions can be divided into two classes, on the basis of their effects: the first is concerned with optimization of response levels (*gain control*), and the second is concerned with grouping of neural responses through enhanced neural co-activation (*integration*) (Butler et al., 2008). Gain control involves neurons adapting their response levels to take into account the surrounding context of stimuli to make best use of a limited dynamic signaling (Green et al., 2009). Integration involves processes linking the output of neurons that individually code local (typically small) attributes of a scene into global (typically larger) complex structure. Integration refers to processing one step beyond the isolated registration of brightness, color, orientation, motion, and depth cues (Butler et al., 2008).

Gain control plays an important role in the perception of contrast and motion. Patients with schizophrenia show decreased contrast sensitivity in behavioral and electrophysiological studies (Keri et al., 2002; Butler et al., 2005; Butler et al., 2007), as well as motion processing deficits (Brenner et al., 2003; Chen et al., 1999; Kim et al., 2006a;) indicating gain control deficits. Visual integration impairments are also present in schizophrenic patients, as indicated by in contrast, contour, form, and motion processing deficits (Butler et al., 2008; Doniger et al., 2002; Weiner et al., 1990).

In vision, gain control is generally related to mechanisms in the lateral geniculate nucleus and in the visual cortex, whereas integration involves secondary visual cortex and higher areas (Butler et al., 2008).

Attention

Attention serves to modulate and enhance the functioning of other cognitive systems, such as perception, memory and response selection, and impairment in almost any task could be construed as a consequence of a deficit in attention. Besides, constructs of attention, executive control, and working memory are largely overlapping (Luck and Gold, 2008).

Attention tasks can be divided according to whether they involve selection among competing inputs or selection among competing rules. Additionally it is important to distinguish between the control of selection (i.e., the process of determining which inputs will be selected) and the implementation of selection (i.e., the processes involved in producing differential processing of the selected and unselected inputs) (Luck and Gold, 2008).

Input selection involves giving a subset of inputs preferential access to a given cognitive process. It operates primarily when multiple potential inputs to a process compete with each other for further processing, and attention provides a bias signal that can allow a given input to win this competition, beating out other inputs that might be even more salient (Luck and Gold, 2008).

Rule selection involves selecting among different rules that might govern the operation of ongoing processing rather than selecting among different inputs to the process. These rules might be either explicit task instructions or prepotent stimulus-response pairings that arise from extensive experience. The Stroop task is a prototypical example of a rule-selection task. When an observer is asked to name the ink color and ignore the word form, the name-the-ink-color rule must compete with the highly over-learned read-the-word rule, and it is the resolution of this competition between rules that is fundamentally responsible for the slowing of responses when the ink color and word form are incompatible. Rule selection is also considered to be one of the fundamental executive

control processes, and rule selection tasks can be considered examples of executive control tasks (Logan and Gordon, 2001).

Attention and working memory are bidirectionally related. In one direction, input selection processes can be used to determine what information is stored in working memory. In the opposite direction, the contents of working memory might provide a bias signal that influences input selection (Desimone and Duncan, 1995).

The *control of selection* (or *control of attention*) typically involves prefrontal and parietal cortices, and the *implementation of selection* typically occurs within the areas that process the inputs (e.g., within visual cortex) (Posner and Petersen, 1990).

Although control and implementation might prove difficult to isolate experimentally, the available evidence suggests that rule selection and the control of selection are impaired in schizophrenia, whereas input selection and the implementation of selection are relatively unimpaired (especially when contributions from rule selection and attentional control are minimized) (Carter et al., 1992; Fuentes et al., 1999; Maruff et al., 1998; Nuechterlein et al., 2009; Oie et al., 1998).

Working memory

Working memory is typically defined as the ability to maintain and manipulate information over short periods of time (Barch and Smith, 2008). It is perhaps one of the most frequently studied cognitive domains with a large body of theoretical and empirical work dedicated to the understanding of working memory at both the psychological and neural level (Barch, 2005). Working memory has been also extensively studied in schizophrenia (Barch and Smith, 2008, Forbes et al., 2009).

There are a number of influential models of the processes involved in working memory. Recently, the centrality of *goal maintenance* and *interference control* in working memory has been emphasized (Barch and Smith, 2008; Kane and Engle, 2003). Goal maintenance was defined in CNTRICS as “the processes involved in activating task related goals or rules based on endogenous or exogenous cues, actively representing them in a highly accessible form, and maintaining this information over an interval during which that information is needed to bias and constrain attention and response selection” (Carter et al.,

2008). Interference control was defined as “the processes involved in protecting the contents of working memory from interference from either other competing internal representations or external stimuli (Carter et al., 2008).”

Goal maintenance in working memory has been linked to the function of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), with dopaminergic inputs to DLPFC being of critical importance, although recent work has specified an important role for both glutamate (Conway et al., 2005) and norepinephrine, as well (Stratta et al., 1998).

Numerous studies have provided evidence that individuals with schizophrenia have deficits in goal maintenance in working memory. Such deficits are present in both medicated and unmedicated individuals and at both acute and chronic stages of the illness (Barch et al., 2001; Cohen et al., 1999; Javitt et al., 2000; Stratta et al., 1998). In addition, such deficits in goal maintenance are found in the first-degree relatives of individuals with schizophrenia (McDonald et al., 2003; Delawalla et al., 2008), as well as in individuals with schizotypal personality disorder (Barch et al., 2004).

Interference control is also impaired both in schizophrenic patients and in their relatives (Finkelstein et al., 1997; Brahmhatt et al., 2006). Research, recently summarized by Jonides and Nee (2006) has implicated left ventral lateral prefrontal cortex in interference control in working memory.

Long-term memory

The ability to successfully remember a prior event is the outcome of a complex set of processes that occur at different times. During the initial experience of an event, *encoding processes* play a critical role in determining the content and subsequent accessibility of an event (Ranganath et al. 2008). Encoding of an episode will typically involve a complex combination of perception, conceptual processing, and action. Cognitive control processes are engaged during encoding in order to direct attention toward certain goal-relevant information and away from irrelevant information, and they can play a significant role in promoting effective memory formation (Craik, 2002).

Both encoding and retrieval involve *item-specific strategies* which focus on distinctive attributes of specific items that are being processed, irrespective of

contemporaneously presented context or elements; and *relational strategies* which focus on common elements across a set of items, and how they were associated with coincident context, stimuli, or events (Blumenfeld and Ranganath, 2007).

Another important construct related to long term memory is *reinforcement learning*, defined as an "acquired behavior as a function of both positive and negative reinforcers including the ability to (a) associate previously neutral stimuli with value, as in Pavlovian conditioning; (b) rapidly modify behavior as a function of changing reinforcement contingencies; and (c) slowly integrate over multiple reinforcement experiences to determine probabilistically optimal behaviors in the long run" (Ragland et al., 2009).

Studies of patients with brain damage and neuroimaging studies of healthy participants suggest that the perirhinal cortex (a region of medial temporal lobe - MTL) might be sufficient to support near-normal performance on measures of item memory, whereas the hippocampus might be required to support recollection of information in the service of relational memory tasks (Bowles et al., 2007 Diana et al., 2007, Ranganath et al., 2008; Yonelinas et al., 2002). Functional imaging studies have also emphasized the importance of the prefrontal cortex (PFC) for the implementation of control processes that facilitate episodic encoding and retrieval, with the ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC) supporting item-specific processing and the DLPFC additionally recruited during relational encoding (Blumenfeld and Ranganath, 2007; Murray and Ranganath, 2007).

Functional imaging studies of episodic memory in schizophrenia have consistently reported abnormal patterns of activity in the MTL and PFC (Achim and LePage, 2005). Patients with schizophrenia are most impaired in relational memory measures, whereas familiarity-based item recognition is relatively spared (Boyer et al., 2007). Encoding and retrieval processes are more affected than long-term storage (Paulsen et al., 1995; Ranganath et al., 2008). Reinforcement learning seems to be impaired in schizophrenia, but the limited data available so far does not grant definite conclusions (Ragland et al., 2009).

Executive control

Executive control processes are those mechanisms involved in complex thought and behavior, which allow individuals to flexibly and dynamically adjust their performance in response to changing environmental demands and changing internal goal states (Barch et

al., 2009b). There are multiple concurrent models of executive control. Although there is no convergence among cognitive neuroscientists in support of a single model, there are some commonalities and key components of executive function that do feature prominently across many models of executive function (Kerns et al., 2008). Two of such constructs are: *rule generation and selection* and *dynamic adjustments in control*.

Rule generation and selection was defined as “the processes involved in activating task-related goals or rules based on endogenous or exogenous cues, actively representing them in a highly accessible form, and maintaining this information over an interval during which that information is needed to bias and constrain attention and response selection” (Carter et al., 2008).

One view of rule selection is that it involves a dynamic gating mechanism (O’Reilly, 2006), in which PFC plays an important role. When the gate is open, then PFC representations can be updated. However, when the gate is closed, then PFC rule representations are maintained. One possible gating mechanism could involve the neurotransmitter dopamine, with D1 receptor activation associated with stable maintenance and D2 receptor activation associated with rapid updating (O’Reilly, 2006). At the same time, interactions between basal ganglia and PFC might be involved in selective rule updating (Kerns et al., 2008).

Numerous behavioral and imaging studies have shown that individuals with schizophrenia display impairments on a wide variety of tasks that presumably require rule generation and selection, such as the Wisconsin Card Sorting task (Daban et al., 2002; Goldberg and Weinberger; 1988; Nieuwenstein et al., 2001).

Dynamic adjustments in control were defined as “the processes involved in detecting the occurrence of conflict or errors in ongoing processing, identifying the type of control adjustments needed, and recruiting additional control processes” (Carter et al., 2008).

Computational models tend to be consensual in proposing that the dorsal anterior cingulate cortex (ACC) is critically involved in performance monitoring (Brown and Braver, 2005; Yeung et al., 2004). ACC receives dopaminergic input from other regions that process error information (Brown and Braver, 2005) and provides information to the

DLPFC and also to the locus coeruleus (Aston-Jones and Cohen, 2005), regions involved in implementing changes in performance.

There is evidence of impaired performance monitoring in schizophrenia (Bates et al., 2002; Kim et al., 2006b; Silver et al., 2007). Additionally, schizophrenic patients present reduced ACC activity when making errors or during high-conflict trials in functional magnetic resonance imaging (Heckers et al., 2004; Kerns et al., 2005) and in electroencephalography studies (Bates et al., 2004; Morris et al., 2008).

Social cognition

The expression “social cognition” is defined in various ways, but generally refers to the mental operations that underlie social interactions, including perceiving, interpreting, and generating responses to the intentions, dispositions, and behaviors of others (Green et al., 2008b; Ochsner, 2008).

Social cognition and neurocognition likely represent two separate areas of vulnerability in schizophrenia, as suggested by factor analytic studies (Allen et al., 2007; van Hooren et al., 2008). Furthermore, the lack of significant overlap among the different social cognition measures in such factor analytic studies suggests that the expression ‘social cognition’ encompasses various cognitive mechanisms (van Hooren et al., 2008). Social cognitive processes may act as key mediators between nonsocial cognition and functional outcome as indicated by studies that found significant relationships between social cognition and nonsocial cognition on the one hand, and between social cognition and community functioning on the other, whereas the direct relationships between nonsocial cognition and outcome are reduced (and sometimes eliminated) when social cognition is added to the model (Addington et al., 2006; Vauth et al., 2004). In addition, social cognition contributes variance to models of functional outcomes independently of nonsocial cognition (Couture et al., 2006; Fett et al., 2010; Pinkham et al., 2006). Social cognitive deficits appear to be key determinants of daily functioning in schizophrenia, including instrumental actions, interpersonal functioning, and vocational achievement (Kee et al., 2003; Couture et al., 2006).

Social cognition in general, and particularly in schizophrenia, is studied for a variety of different goals using very different frameworks (Green et al., 2008; Ochsner, 2008). The

studies described above adopt a behavioral social cognition approach, within which assessment involves questionnaires and paper and pencil tests. A different approach seeks to understand the significant problems with complex social interactions observed in people with schizophrenia using the emerging set of tools and constructs from social cognitive and affective neuroscience (SCAN), where it is generally considered that specific cognitive and neural systems support the mental operations that underlie social interactions (Carter et al., 2009).

Reviewing the current state of knowledge in SCAN, Ochsner (2008) proposed a heuristic model for what he called the “social-emotional processing steam” assuming, as a basic premise, that, in many if not all cases, human social and emotional behaviors are highly intertwined (Olsson and Ochsner, 2008). In Ochsner’s hierarchical model, cognitive and affective abilities engaged in social interactions are grouped in five constructs considered to be relatively distinct in so far as they have been tied to distinct but related sets of neural systems:

- 1) *Acquisition of social-affective values*: the learning of which stimuli and actions, whether social or non-social, lead to aversive as opposed to appetitive outcomes.
- 2) *Recognition of and response to social-affective stimuli*: the ability to quickly identify and respond to nonverbal social cues, such as fearful or disgust facial expressions. There are a number of studies suggesting that recognition of emotion is significantly impaired in schizophrenia (Gur et al., 2006; Gur et al., 2007; Silver et al., 2004).
- 3) *Embodied simulation or low-level mental state inference*: the bottom-up, stimulus-driven activation of shared representations which might support the vicarious understanding of another person’s experience, hypothesized to provide a basis for empathy. Work on low-level mental state inference focuses on perceptual, motor, visceral, affective representations that might support direct experiential understanding.
- 4) *High-Level Mental State/Trait Inference*: the processes involved in the use of higher-level representations of mental states to take into account situational/contextual information that constrains the meaning of a social action.

Work on high-level mental state inference focuses on more abstract, semantic, and categorical representations that might support a symbolic or descriptive understanding of experience and action. This construct is closely related to the concept of theory of mind (ToM), a cognitive ability that is reported to be particularly impaired in schizophrenic patients (Sprong et al., 2007).

- 5) *Context-sensitive regulation*: the ability to regulate one's judgments about and behavior toward others in a context appropriate manner, based in processes of reappraisal of the meaning of a social-affective stimulus, the re-learning of contingencies between stimuli or actions and affective outcomes, and the weighting of the relative values of choices options to balance short-term versus long-term gains.

The SCAN itself is a field in relatively early phase of development. Although a number of important elements in the “social-emotional processing steam” model of Ochsner are still poorly understood in healthy people, they are recognized as potentially highly relevant to schizophrenia (Carter et al., 2009) and will probably be object of much future research.

Cognition and functional outcome

Impairments in social functioning, which comprises having a functional role in the community, working, living independently and relating to others, may occur in several diseases, but are a most prominent feature in schizophrenia (Tandon et al., 2009). Social functioning is deeply related to quality of life and a strong predictor of the overall outcome of schizophrenia (Couture et al., 2006).

Although functional outcome is influenced by multiple factors, recent literature supports the idea that neurocognition is a key element (Couture et al., 2006; Green et al., 2000), accounting for 20% to 60% of the variance in measures of functional outcome (Green et al., 2000). Neurocognitive deficits, and to a lesser degree negative symptoms, have been consistently reported to be significant correlates of functional capacity, and (perhaps less directly) of manifest everyday functioning, whereas positive symptoms have shown little or no demonstrable correlations to everyday functioning (Bowie et al., 2008; Velligan et al., 1997). Furthermore, in longitudinal studies, cognitive impairment is a strong predictor of poor social and vocational outcome (Kraus and Keefe, 2007).

The issue of whether specific cognitive domains are particularly associated to overall functional capacity or status is less clear. In a classic review of the literature on the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia, Green (1996), found that episodic memory and attention might be especially relevant to functional outcome. However the same author, in an updated review (Green et al., 2000), found that the largest amount of variance in functional outcome was predicted by global or composite cognitive (rather than domain-specific) measures of neurocognition

Fett et al. (2010), in a recent meta-analysis, report results suggesting that different neurocognitive functions might be somewhat differentially related to different domains of functional outcome. The authors found consistent and substantial associations between both neurocognition (nonsocial) and social cognition and functional outcome (with small to medium range effect sizes) but social cognition appeared to be more strongly related to community functioning than neurocognition. The overall neurocognitive factor accounted for 6% of the variance in community functioning, while the amount of variance that could be explained by the average social cognitive domains was 16%. Comparisons between all

neurocognitive and social cognitive domains and community functioning indicated that this difference was specifically due to stronger associations with ToM (Fett et al., 2010). Similar results, pointing to the important role of social cognition in determining functional outcome in schizophrenia, have been often reported. For instance, Vauth et al. (2004) studying 133 schizophrenic inpatients on a rehabilitation ward using structural equation modeling to test whether social cognition has a stronger and more direct influence on vocational functioning than nonsocial cognition, found that the direct impact of nonsocial cognition on vocational functioning was smaller than the impact of social cognition on work-related social skills.

Treatment strategies

Antipsychotic drugs and cognition

First generation antipsychotics were generally thought to have minimal effects on cognition, either positive or deleterious (Palmer et al., 2009). Mishara and Goldberg (2004) conducted a meta-analysis of the available empirical literature on the effects of first generation antipsychotic treatment on cognition and found, contrary to conventional wisdom, that there might indeed be some beneficial cognitive effects of conventional antipsychotic, although such effects are modest (mean effect size 0.22).

In a meta-analysis of studies examining cognitive change associated to treatment with second generation antipsychotics, Woodward et al., (2005) found that second generation antipsychotics might mildly improve overall cognitive function (effect sizes from 0.32 to 0.43), as well as a number of cognitive domains (effect sizes for domains ranged from 0.17 to 0.46), and additionally, that second generation antipsychotic were superior to first generation antipsychotics in improving overall cognitive function.

The question of differential cognitive benefits of second generation versus first generation antipsychotics is not fully settled (Palmer et al., 2009). The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia study, sponsored by the NIMH, provides a comprehensive investigation of the cognitive effects of antipsychotic medications (Keefe et al. 2007). The CATIE study involved a randomized

double-blind comparison of schizophrenia treatment for up to 18 months with any of five medications, including four second generation antipsychotics (olanzapine, quetiapine, risperidone, or ziprasidone) and one conventional neuroleptic (perphenazine). The cognitive effectiveness analyses were based on 817 patients who completed at least a baseline and 2-month follow-up assessments. There was a significant improvement in overall cognitive performance within each of the treatment groups, and there were no significant differences between the treatment groups in terms of changes in any of five specific cognitive domains. Overall changes in each of the groups, while statistically significant, were small and of questionable functional importance, and given the absence of an untreated group, could at least partially reflect practice effects. However, one methodological aspect of the CATIE should be taken into account in the interpretation of these findings: the majority of patients in the CATIE study were already receiving treatment with one or more antipsychotic medications at the time of study entry, thus the possibility that acute cognitive benefits of antipsychotic medications may have been attenuated by prior treatment cannot be ruled out (Keefe et al., 2007).

A surprising finding in the CATIE was that participants randomized to the conventional neuroleptic presented greater improvement in cognitive performance than did those randomized to second generation antipsychotics (Keefe et al., 2007).

The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) also failed to find differential cognitive benefit of second generation versus first generation antipsychotics). In that study (Davidson et al. 2009), 498 first episode schizophrenic patients (each with less than 2 weeks exposure to antipsychotic medications in the year preceding study enrollment) were randomly assigned to treatment with a conventional neuroleptic (haloperidol) or one of four second generation antipsychotic medications (amisulpride, olanzapine, quetiapine, or ziprasidone). Comparison of baseline to 6-month follow-up assessments indicated statistically significant improvements in overall cognitive test performance (effect sizes ranging from 0.33 to 0.56), but there were no differences in the magnitude of the changes among the five medication groups. Moreover, cognitive improvement was weakly related to changes in other symptom domains (Davidson et al. 2009).

The studies reported above address the potential cognitive effects of medications intended primarily to treat the psychotic symptoms. More recently, efforts to develop more targeted pharmacologic treatments for cognition in schizophrenia have been undertaken, as represented by the MATRICS (Marder et al., 2004) and the CNTRICS (Carter et al., 2008) projects, and hopefully will eventually provide more effective pharmacological strategies for cognitive improvement in schizophrenia.

Cognitive remediation

Cognitive remediation interventions have been reported to have some promising results in the treatment of cognitive impairments in schizophrenia (McGurk et al., 2007, McGurk et al., 2009, Eack, 2010).

Cognitive remediation is a broad expression referring to a variety of different behavioral treatment approaches. Programs can be carried out individually or in group and might involve different techniques such as: paper and pencil tasks, specific sets of computer exercises, verbal group discussions, and individual coaching into the community (Medalia and Choi, 2009; Revheim and Marcopulos 2006). Programs' goals also vary, they may be to compensate for specific deficits or to restore a skill, such as problem-solving, or they may emphasize metacognitive processes, such as learning style (Medalia and Choi, 2009). Frequency of sessions can range from one to 10 hourly sessions a week, and the duration of active treatment can range from several weeks to 2 years, depending on the treatment setting, goals and/or severity of deficits, most commonly lasting from 3 to 6 months (Medalia and Choi, 2009).

The literature on the effects of cognitive remediation in schizophrenia has been reviewed in meta-analytic studies, which have reported statistically significant cognitive improvement associated with cognitive remediation, with moderate to large effect sizes (Krabbendam and Aleman, 2003; McGurk et al. 2007; Medalia and Choi, 2009). The effect sizes found in those meta-analytic studies varied in accordance with the outcome measures adopted. When the outcome measure was neuropsychological tests performance the effect sizes were larger than when daily functioning, which might be influenced by a multiplicity of variables, was considered the outcome variable (Medalia and Choi, 2009). An interesting finding is that the degree of cognitive improvement does not necessarily **need to** be large to

facilitate better functional outcomes. Instead, opportunities to apply newly acquired cognitive skills and strategies in the real world are crucial (Wykes and Huddy, 2009).

In their meta-analysis, McGurk et al. (2007) found that cognitive remediation programs that included strategy coaching had stronger effects on functioning than programs that focused only on drill and practice. Strategy coaching typically targets memory and executive functions by teaching methods such as chunking information to facilitate recall and to improve problem-solving skills. It is unclear whether strategy coaching is more effective because people manage to transfer skills from the training setting into their daily lives or because teaching such strategies helps patients to compensate for the effects of persistent cognitive impairments on functioning, or, more likely, both.

Another interesting finding about cognitive remediation strategies was provided by Eack et al. (2010) in a two-year randomized controlled trial. They used a cognitive enhancement therapy which is an integrated approach to remediation of cognitive deficits in schizophrenia, based on computerized neurocognitive training and socio-cognitive exercises in groups. Patients who received cognitive enhancement therapy demonstrated significantly greater preservation of gray matter volume over 2 years in the left hippocampus, parahippocampal gyrus, and fusiform gyrus, and significantly greater gray matter increases in the left amygdala (all corrected $P < .04$) compared with those who received enriched supportive therapy. Less gray matter loss in the left parahippocampal and fusiform gyrus and greater gray matter increases in the left amygdala were significantly related to improved cognition and mediated the beneficial cognitive effects of cognitive enhancement therapy. Their results suggest that cognitive rehabilitation may protect against gray matter loss and may even support gray matter growth in medial temporal areas.

There is no sufficient evidence to bolster the superiority of any current approach in cognitive remediation, but considered collectively, cognitive remediation programs can be cost-effective and are often valued by patients and relatives (Wykes and Huddy, 2009). Taken together, the studies aforementioned highlight the importance and viability of looking beyond pharmacological interventions to address the functional effects of cognitive impairment in schizophrenia.

Summary

Cognitive impairments are highly prevalent in patients with schizophrenia, and have a profound impact on patients' functional outcome. Cognitive deficits are often present in the early premorbid phase of schizophrenia, they tend to worsen around the onset of psychotic symptoms, and have a relatively stable long-term course. Cognitive deficits are also found in relatives of schizophrenic patients and in individuals with schizophrenia spectrum conditions, which is consistent with the idea that at least some specific deficits are related to genetic susceptibility to schizophrenia. Cognitive impairment in schizophrenia is substantially of a generalized nature, but impairments in specific domains of memory, attention, and executive control might be of special relevance in schizophrenia. Deficits of social cognition may have an important role as a predictor of functional outcome in schizophrenia, mediating associations between nonsocial cognition and functional outcome. Current pharmacological interventions have modest effects in cognitive impairments, while cognitive remediation strategies have presented some promising results. Multiple initiatives are underway to improve the precision with which cognitive processes can be measured and related to underlying neural mechanisms, as well as to develop more effective treatments for cognitive impairments in schizophrenia.

References

- Achim, A.M., LePage, M., 2005. Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 187, 500–509.
- Addington, J., Saeedi, H., Addington, D., 2006. Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in schizophrenia? *Schizophr Res.* 85, 142–150.
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E.H., et al., 1999. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 156, 1358–1366.
- Allen, D. N., Goldstein, G., Warnick, E., 2003. A consideration of neuropsychologically normal schizophrenia. *J. Inter. Neuropsych. Soc.* 9(1), 56–63.
- Allen, D.N., Strauss, G.P., Donohue, B., van Kammen, D.P., 2007. Factor analytic support for social cognition as a separable cognitive domain in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 93,325–333.
- Andreasen, N.C., Carpenter, W.T., Kane, J.M., et al., 2005. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am. J. Psychiatry* 162, 441–449.
- Appels, M.C.M., Sitskoorn, M.M., Westers, P., Lems, E.B., Kahn, R.S., 2003. Cognitive dysfunction in parents of schizophrenia patients parallel the deficits found in patients. *Schizophr. Res.* 63, 285– 293.
- Aston-Jones, G., Cohen, J.D., 2005. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function:

- Adaptive gain and optimal performance. *Annu. Rev. Neurosci.* 28:403–450.
- Barch, D.M., 2005. The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 1:321–53.
- Barch, D.M., Berman, M.G., Engle, R., Jones, J.H., Jonides, J., MacDonald, A., et al., 2009a. CNTRICS final task selection: working memory. *Schizophr. Bull.* 35 (1) 136–152.
- Barch, D.M., Braver, T.S., Carter, C.S., Poldrack, R.A., Robbins, T.W., 2009b. CNTRICS final task selection: executive control. *Schizophr. Bull.* 35 (1) 115–135.
- Barch, D.M., Carter, C.S. and the CNTRICS Executive Committee, 2008. Measurement issues in the use of cognitive neuroscience tasks in drug development for impaired cognition in schizophrenia: a report of the second consensus building conference of the CNTRICS initiative. *Schizophr. Bull.* 34 (4) 613–618.
- Barch, D.M., Carter, C.S., Braver, T.S., et al. 2001. Selective deficits in prefrontal cortex regions in medication naïve schizophrenia patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 50, 280–288.
- Barch, D.M., Mitropoulou, V., Harvey, P.D., New, A.S., Silverman, J.M., Siever, L.J., 2004. Context-processing deficits in schizotypal personality disorder. *J. Abnorm. Psychol.* 113, 556–568.
- Barch, D.M., Smith, E., 2008. The cognitive neuroscience of working memory: relevance to CNTRICS and schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 64, 11–17.
- Basso, M. R., Nasrallah, H. A., Olson, S. C., Bornstein, R. A., 1998. Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 31, 99–111.
- Bates, A.T., Kiehl, K.A., Laurens, K.R., Liddle, P.F., 2002. Error-related negativity and correct response negativity in schizophrenia. *Clin. Neurophysiol.* 113, 1454–1463.
- Bates, A.T., Liddle, P.F., Kiehl, K.A., Ngan, E.T., 2004. State dependent changes in error monitoring in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 38, 347–356.
- Blumenfeld, R.S., Ranganath, C., 2007. Prefrontal cortex and long-term memory encoding: An integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging. *Neuroscientist.* 13, 280–291.
- Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C., 2010. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: Implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophr. Bull.* 36 (1) 36–42.
- Bowie, C.R., Leung, W.W., Reichenberg, A., et al., 2008. Predicting schizophrenia patients' real world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biol. Psychiatry* 63, 505–511.
- Bowles, B., Crupi, C., Mirsattari, S.M., Pigott, S.E., Parrent, A.G., Pruessner, J.C., et al., 2007. Impaired familiarity with preserved recollection after anterior temporal-lobe resection that spares the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 16382–16387.
- Boyer, P., Phillips, J.L., Rousseau, F.L., Ilivitsky, S., 2007. Hippocampal abnormalities and memory deficits: New evidence of a strong pathophysiological link in schizophrenia. *Brain Res. Rev.* 54, 92–112.
- Brahmbhatt, S.B., Haut, K., Csernasky, J.G., Barch, D.M., 2006. Neural correlates of verbal and nonverbal working memory deficits in individuals with schizophrenia and their high-risk siblings. *Schizophr. Res.* 87, 191–204.
- Brenner, C.A., Wilt, M.A., Lysaker, P.H., Koyfman, A., O'Donnell, B.F., 2003. Psychometrically matched visual-processing tasks in schizophrenia spectrum disorders. *J. Abnorm. Psychol.* 112, 28–37.
- Bromley, E., 2007. Clinicians' concepts of the cognitive deficits of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 33 (3) 648–651.
- Brown, J.W., Braver, T.S., 2005. Learned predictions of error likelihood in the anterior cingulate cortex. *Science* 307, 1118–1121.
- Butler, P.D., Martinez, A., Foxe, J.J., Kim, D., Zemon, V., Silipo, G., et al., 2007. Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain* 130, 417–430.
- Butler, P.D., Silverstein, S.M., Dakin, S.C., 2008. Visual perception and its impairment in schizophrenia.

Biol Psychiatry 64, 40–47.

Butler, P.D., Zemon, V., Schechter, I., et al., 2005. Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 495–504.

Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T.E., et al., 2002. Evidence for early childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 59, 449–556.

Cannon, T.D., Huttunen, M.O., Lonnqvist, J., Tuulio-Henriksson, A., Pirkola, T., Glahn, D., et al., 2000. The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 67(2) 369–382.

Carter, C. S., Barch, D.M., Gur, R., Gur, R., Pinkham, A., Ochsner, K., 2009. CNTRICS final task selection: social cognitive and affective neuroscience–based measures. *Schizophr. Bull.* 35 (1) 153–162.

Carter, C.S., Barch, D.M., Buchanan, R.W., Bullmore, E., Krystal, E.J., et al., 2008. Identifying cognitive mechanisms targeted for treatment development in schizophrenia: an overview of the first meeting of the cognitive neuroscience treatment research to improve cognition in schizophrenia initiative. *Biol. Psychiatry* 64, 4–10.

Carter, C.S., Robertson, L.C., Chaderjian, M.R., Celaya, L.J., Nordahl, T.E., 1992. Attentional asymmetry in schizophrenia: Controlled and automatic processes. *Biol. Psychiatry* 31, 909–918.

Chen, Y., Levy, D.L., Sheremata, S., Nakayama, K., Matthyse, S., Holzman, P.S., 2003. Effects of typical, atypical, and no antipsychotic drugs on visual contrast detection in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160, 1795–1801.

Cohen, J.D., Barch, D.M., Carter, C., Servan-Schreiber, D., 1999. Context-processing deficits in schizophrenia: converging evidence from three theoretically motivated cognitive tasks. *J. Abnorm. Psychol.* 108, 120–133.

Cohen, J.D., Insel, T.R., 2008. Cognitive neuroscience and schizophrenia: translational research in need of a translator. *Biol. Psychiatry* 64, 2–3.

Conway, A.R., Kane, M.J., Bunting, M.F., Hambrick, D.Z., Wilhelm, O., Engle, R.W., 2005. Working memory span tasks: a methodological review and user’s guide. *Psychol. Bull. Rev.* 12, 769–786.

Couture, S.M., Penn, D.L., Roberts, D.L., 2006. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr. Bull.* 32(S1): S44–S63.

Craik, F.I., 2002. Levels of processing: Past, present, and future? *Memory* 10, 305–318.

Daban, C., Amado, I., Bayle, F., Gut, A., Willard, D., Bourdel, M., et al., 2002. Correlation between clinical syndromes and neuropsychological tasks in unmedicated patients with recent onset schizophrenia. *Psychiatry Res.* 113, 83–92.

Dantas, C.R., Banzato, C.E.M., 2007. Inter-rater reliability and factor analysis of the Brazilian version of the Schedule for the Assessment of Insight: Expanded Version (SAI-E). *Rev. Bras. Psiquiatr.* 29 (4) 359–362.

Davidson, D., Galderisi, S., Weiser, M., Werbeloff, N., et al., 2009. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: A randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am. J. Psychiatry* 166, 675–682.

Delawalla, Z., Csernansky, J.G., Barch, D.M., 2008. Prefrontal cortex function in nonpsychotic siblings of individuals with schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 63, 490–497.

Desimone, R., Duncan, J., 1995. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu. Rev. Neurosci.* 18, 193–222.

Diana, R.A., Yonelinas, A.P., Ranganath, C., 2007. Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: A three-component model. *Trends Cogn. Sci.* 11, 379–386.

Dickinson, D., Gold, J.M., 2008a. Less unique variance than meets the eye: Overlap among traditional

- neuropsychological dimensions in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 34, 423–434.
- Dickinson, D., Iannone, V.N., Wilk, C.M., Gold, J.M., 2004. General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 55, 826–833.
- Dickinson, D., Ragland, J.D., Gold, J.M., Gur, R.C., 2008b. General and specific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David. *Biol. Psychiatry* 64, 823–827.
- 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. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 532–542.
- Dominguez, M-G., Viechtbauer, W., Simons, C.J., van Os, J., Krabbendam, L., 2009. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychol. Bull.* 135, 157–71.
- Doniger, G.M., Foxe, J.J., Murrar, M.M., Higgins, B.A., Javitt, D.C., 2002. Impaired visual object recognition and dorsal/ventral stream interaction in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 1011–1020.
- Drake, R. J., Lewis, S.W., 2003. Insight and neurocognition in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 63, 165–173.
- Eack, S.M., Hogarty, G.E., Cho, R.Y., Prasad, K.M.R., Greenwald, D.P., Hogarty, S.S., Keshavan, M.S., 2010. Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia - results from a 2-year randomized controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 67(7) 674–682.
- Fenton, W.S., McGlashan, T.H., 1991. Natural history of schizophrenia subtypes: II. Positive and negative symptoms and long term course. *Arch. Gen. Psychiatry* 48, 978–986.
- Fett, A-K.J., Viechtbauer, W., Dominguez, M-G., Penne, D.L., van Os, J., Krabbendam, L., 2010. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. (epub).
- Finkelstein, J.R.J., Cannon, T.D., Gur, R.E., Gur, R.C., 1997. Attentional dysfunction in neuroleptic-naive and neuroleptic-withdrawn schizophrenic patients and their siblings. *J. Abnorm. Psychol.* 106, 203–212.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., et al., 2005. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol. Rev.* 15, 73–95.
- Forbes, N.F., Carrick, L. A., McIntosh, A.M., Lawrie, S.M., 2009. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol. Med.* 39, 889–905.
- Friedman, J. I., Harvey, P. D., Kemether, E., Byne, W., & Davis, K. L., 1999. Cognitive and functional changes with aging in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 46(7) 921–928.
- Fuentes, L.J., Boucart, M., Alvarez, R., Vivas, A.B., Zimmerman, M.A., 1999. Inhibitory processing in visuospatial attention in healthy adults and schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 40, 75–80.
- Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., 1988. Probing prefrontal function in schizophrenia with neuropsychological paradigms. *Schizophr. Bull.* 14, 179–183.
- Green, M.F., 1996. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* 153(3), 321–330.
- Green, M.F., Butler, P.D., Chen, Y., Geyer, M.A., Silverstein, S., Wynn, J.K., Yoon, J.H., Zemon, V., 2009. Perception measurement in clinical trials of schizophrenia: promising paradigms from CNTRICS. *Schizophr. Bull.* 35 (1) 163–181.
- Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., Mint, J., 2000. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff"? *Schizophr. Bull.* 26(1) 119–136.
- Green, M.F., Kern, R.S., Heaton, R.K., 2004. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr. Res.* 72, 41–51.
- Green, M.F., Penn, D.L. Bental, R., et al., 2008. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr. Bull.* 34 (6) 1211–1220.
- Gur, R.E., Kohler, C.G., Ragland, J.D., et al., 2006. Flat affect in schizophrenia: relation to emotion

- processing and neurocognitive measures. *Schizophr Bull.* 32, 279–287.
- Gur, R.E., Loughhead, J., Kohler, C.G., et al., 2007. Limbic activation associated with misidentification of fearful faces and flat affect in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 1356–1366.
- Harvey, P.D., Bertisch, H., Friedman, J.I., et al., 2003. The course of functional decline in geriatric patients with schizophrenia: cognitive, functional, and clinical symptoms as determinants of change. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 11, 610–619.
- Harvey, P.D., Lombardi, J., Leibman, M., et al., 1996. Cognitive impairment and negative symptoms in schizophrenia: a prospective study of their relationship. *Schizophr Res.* 22, 223–231.
- Harvey, P.H., Koren, D., Reichenberg, A., Bowie, C.R., 2006. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr. Bull.* 32 (2), 250–258.
- Heaton, R.K., Gladsjo, J.A., Palmer, B.W., Kuck, J., Marcotte, T.D., Jeste, D.V., 2001. The stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch. of Gen. Psychiatry* 58(1) 24–32.
- Heckers, S., Weiss, A.P., Deckersbach, T., Goff, D.C., Morecraft, R.J., Bush, G., 2004. Anterior cingulate cortex activation during cognitive interference in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 161, 707–715.
- Heinrichs, R.W., Ammari, N., Vaz, S.M., Miles, A.A., 2008. Are schizophrenia and schizoaffective disorder neuropsychologically distinguishable? *Schizophr. Res.* 99, 149–154.
- Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.K., 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12, 426–445.
- Hoff, A., Svetina, C., Shields, G., et al., 2005b. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 78, 27–34.
- Holthausen, E. A., Wiersma, D., Sitskoorn, M. M., Hijman, R., Dingemans, P. M., Schene, A. H., et al., 2002. Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: subgroup, disease severity or cognitive compensation? *Psychiatry Res.* 112 (1), 1–11.
- Hughes, C., Kumari, V., Soni, W., et al., 2003. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 59, 137–146.
- Ilonen, T., Taiminen, T., Karlsson, H., Lauerma, H., Leinonen, K.-M., Wallenius, E., et al. (2004). Neuropsychological subtyping of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 129(2), 191–199.
- Javitt, D.C., Shelley, A., Silipo, G., Lieberman, J.A., 2000. Deficits in auditory and visual context-dependent processing in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 1131–1137.
- Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., et al., 1994. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 344, 1398–1402.
- Jonides, J., Nee, D.E., 2005. Assessing dysfunction using refined cognitive methods. *Schizophr. Bull.* 31, 823–829.
- Jonides, J., Nee, D.E., 2006. Brain mechanisms of proactive interference in working memory. *Neuroscience* 139, 181–193.
- Kane, M.J., Engle, R.W., 2003. Working-memory capacity and the control of attention: the contributions of goal neglect, response competition, and task set to Stroop interference. *J. Exp. Psychol.* 132, 47–70.
- Kee, K.S., Green, M.F., Mintz, J., Brekke, J.S., 2003. Is emotional processing a predictor of functional outcome in schizophrenia? *Schizophr Bull.* 29, 487–497.
- Keefe, R.S., Bilder, R.M., Harvey, P.D., et al., 2006. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacol.* 31, 2033–2046.
- Keefe, R.S.E., Bilder, R.M., Davis, S.M., Harvey, P.D., et al., 2007. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 633–647.
- Keefe, R.S.E., Eesley, C.E., Poe, M.P., 2005. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia? *Biol.*

Psychiatry 57, 688–691.

Kemp, R., David, A., 1997. Insight and compliance. In: Blackwell, ed. Compliance and the treatment alliance in serious mental illness. Amsterdam: Hardwood, p. 61-86.

Keri, S., Antal, A., Szekeres, G., Benedek, G., Janka, Z., 2002. Spatiotemporal visual processing in schizophrenia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 14, 190–196.

Kern, R.S., Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Deng, B.H., 2004. NIMH-MATRICES survey on assessment of neurocognition in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 72, 11-19.

Kerns, J.G., Cohen, J.D., MacDonald, A.W. III, Johnson, M.K., et al., 2005. Decreased conflict and error-related activity in the anterior cingulate cortex in subjects with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 162, 1833–1839.

Kerns, J.G., Nuechterlein, K.H., Braver, T.S., Barch, D.M., 2008. Executive functioning component mechanisms and schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 64, 26–33.

Keshavan, M.S., Diwadkar, V.A., Montrose, D.M., et al., 2005. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. *Schizophr Res* 79, 45–57.

Keshavan, M.S., Rabinowitz, J., Desmedt, G., Harvey, P.D., Schooler, N., 2004. Correlates of insight in first episode psychosis. *Schizophr. Res.* 70, 187-194.

Kim, D., Wylie, G., Pasternak, R., Butler, P.D., Javitt, D.C., 2006a. Magnocellular contributions to impaired motion processing in schizophrenia. *Schizophr Res.* 82, 1–8.

Kim, M.S., Kang, S.S., Shin, K.S., Yoo, S.Y., Kim, Y.Y., Kwon, J.S., 2006b. Neuropsychological correlates of error negativity and positivity in schizophrenia patients. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 60, 303–311.

Klingberg, S., Wittorf, A., Sickinger, S., et al., 2008. Course of cognitive functioning during the stabilization phase of schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 42, 259–267.

Koren, D., Seidman, L.J., Poyurovsky, M., Goldsmith, M., Viksman, P., Zichel, S. et al., 2004. The neuropsychological basis of insight in first-episode schizophrenia: a pilot metacognitive study. *Schizophr. Res.* 70, 195-202.

Krabbendam, L., Aleman, A., 2003. Cognitive rehabilitation in schizophrenia: a quantitative analysis of controlled studies. *Psychopharmacology*, 169, 376–382.

Kraus, M.S., Keefe, R.S.E., 2007. Cognition as an outcome measure in schizophrenia. *Brit. J. Psychiatr.* 191(S50): s46

Kremen, W.S., Seidman, L.J., Faraone, S.V., Toomey, R., Tsuang, M.T., 2000. The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.*, 109 (4) 743–752.

Kurtz, M.M., 2005. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophr. Res.* 74(1) 15–26.

Lencz, T., Smith, C.W., McLaughlin, D., et al., 2006. Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 59, 863–871.

Lichtermann, D., Karbe, E., Maier, W., 2000. The genetic epidemiology of schizophrenia and of schizophrenia spectrum disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 250, 304–310.

Logan, G.D., Gordon, R.D., 2001. Executive control of visual attention in dual-task situations. *Psychol. Rev.* 108, 393-434.

Luck, S.J., Gold, J.J., 2008. The construct of attention in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 64, 34–39.

Lysaker, P.H., Bryson, G.J., Lancaster, R.S., Evans, J.D., Bell, M.D., 2002. Insight in schizophrenia: associations with executive function and coping style. *Schizophr. Res.* 59, 41-47.

MacCabe, J.H., 2008. Population-based cohort studies on premorbid cognitive function in schizophrenia. *Epidemiol. Rev.* 30, 77–83.

- MacDonald, A.W., III, Pogue-Geile, M.F., Johnson, M.K., Carter, C.S., 2003. A specific deficit in context processing in the unaffected siblings of patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 57–65.
- Marder, S.R., 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. *Schizophr. Res.* 72, 5–9.
- Maruff, P., Danckert, J., Pantelis, C., Currie, J. 1998. Saccadic and attentional abnormalities in patients with schizophrenia. *Psychol. Med.* 28, 1091–1100.
- McGurk, S.R., Mueser, K.T., DeRosa, T.J., Wolfe, R., 2009. Work, recovery, and comorbidity in schizophrenia: A randomized controlled trial of cognitive remediation. *Schizophr. Bull.* 35 (2): 319-335.
- McGurk, S.R., Twamley, E.W., Sitzer, D.I., McHugo, G.J., Mueser, K.T., 2007. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 164, 1791-1802.
- Medalia, A., Choi, J., 2009. Cognitive remediation in schizophrenia. *Neuropsychol. Rev.* 19, 353-364.
- Medalia, A., Lim, R.W., 2004. Self-awareness of cognitive functioning in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 71, 331–338.
- Melinder, M.R., Barch, D.M., 2003. The influence of a working memory load manipulation on language production in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 29(3) 473–85
- Mishara, A.L., Goldberg, T.E., 2004. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol. Psychiat.* 55(10), 1013–1022.
- Mitropoulou, V., Harvey, P.H., Zegarelli, G., et al., 2005. Neuropsychological performance in schizotypal personality disorder: importance of working memory. *Am. J. Psychiatry* 162, 1896-1903.
- Mohamed, S., Paulsen, J.S., O’Leary, D., Arndt, S., Andreasen, N., 1999. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 749–754.
- Moritz, S., Ferahli, S., Naber, D., 2004. Memory and attention performance in psychiatric patients: lack of correspondence between clinician-rated and patient-rated functioning with neuropsychological test results. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 10, 623–633.
- Morris, S.E., Yee, C.M., Nuechterlein, K.H., 2006. Electrophysiological analysis of error monitoring in schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 115, 239–250.
- Murray, L.J., Ranganath, C., 2007. The dorsolateral prefrontal cortex contributes to successful relational memory encoding. *J. Neurosci.* 27, 5515–5522.
- Nieuwenstein, M.R., Aleman, A., de Hann, E.H.F., 2001. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: A meta-analysis of WCST and CPT studies. *J. Psychiatr. Res.* 35, 119 –125.
- Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Greena, M.F., Heatong, R.K., 2004. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 72, 29-39.
- Nuechterlein, K.H., Luck, S.J., Lustig, C., Sarter, M., 2009. CNTRICS final task selection: Control of Attention. *Schizophr. Bull.* 35 (1) 182–196.
- O’Reilly, R.C., 2006. Biologically based computational models of high level cognition. *Science* 314:91–94.
- Ochsner, K.N., 2008. The social-emotional processing stream: Five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biol. Psychiatry* 64, 48–61.
- Oie, M., Rund, B.R., Sundet, K., 1998. Covert visual attention in patients with early-onset schizophrenia. *Schizophr. Res.* 34, 195–205.
- Olsson, A., Ochsner, K.N., 2008. The role of social cognition in emotion. *Trends Cogn. Sci.* 12, 65–71.
- Palmer, B.W., Dawes, S.E., Heaton, R.K., 2009. What do we know about neuropsychological aspects of

- schizophrenia? *Neuropsychol. Rev.* 19, 365–384.
- Paulsen, J.S., Heaton, R.K., Sadek, J.R., Perry, W., Delis, D.C., Braff, D., et al., 1995. The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 1, 88–99.
- Pinkham, A.E., Penn, D.L., 2006. Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skill in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 143, 167–178.
- Posner, M.I., Petersen, S.E., 1990. The attention system of the human brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 13:25–42.
- Prouteau, A., Verdoux, H., Briand, C., et al., 2004. Self-assessed cognitive dysfunction and objective performance in outpatients with schizophrenia participating in a rehabilitation program. *Schizophr. Res.* 69, 85–91.
- Putnam, K.M., Harvey, P.D., Parrella, M., White, L., et al., 1996. Symptom stability in geriatric chronic schizophrenic inpatients: a one-year follow-up study. *Biol. Psychiatry* 39, 92–99.
- Ragland, J.D., Cools, R., Frank, M., Pizzagalli, D.A., Preston, A., Ranganath, C., Wagner, A.D., 2009. CNTRICS final task selection: long-term memory. *Schizophr. Bull.* 35 (1) 197–212.
- Rajji, T.K., Mulsant, B.H., 2008. Nature and course of cognitive function in late-life schizophrenia: a systematic review. *Schizophr. Res.* 102(1–3), 122–140.
- Ranganath, C., Minzenberg, M.J., Ragland, J.D., 2008. The cognitive neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 64, 18–25.
- Reichenberg, A., Harvey, P.D., 2007. Neuropsychological impairments in schizophrenia: integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol. Bull.* 133, 833–858.
- Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Weiser, M., et al., 2000. Premorbid functioning in a national population of male twins discordant for psychoses. *Am. J. Psychiatry* 157, 1514–1516.
- Revheim, N., Marcopulos, B. A., 2006. Group treatment approaches to address cognitive deficits. *Psychiatr. Rehabil. J.* 30, 38–45.
- Schmael, C., Georgi, A., Krumm, B., et al., 2007. Premorbid adjustment in schizophrenia—an important aspect of phenotype definition. *Schizophr. Res.* 92, 50–62.
- Schwartzman, A.E., Douglas, V.I., 1962. Intellectual loss in schizophrenia. I. *Canadian Journal of Psychology*, 16, 1–10.
- Seidman, L.J., Buka, S.L., Goldstein, J.M., Tsuang, M.T., 2006. Intellectual decline in schizophrenia: evidence from a prospective birth cohort 28 year follow-up study. *J. Clin. Exp. Neuropsych.* 28(2), 225–242.
- Silver, H., Goodman, C., 2007. Impairment in error monitoring predicts poor executive function in schizophrenia patients. *Schizophr. Res.* 94: 156–163.
- Silver, H., Goodman, C., Knoll, G., Isakov, V., 2004. Brief emotion training improves recognition of facial emotions in chronic schizophrenia. A pilot study. *Psychiatry Res.* 128, 147–154.
- Sitskoorn, M.M., Aleman, A., Ebisch, S.J., et al., 2004. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 71, 285–295.
- Snitz, B.E., Macdonald III, A.W., Carter, C.S., 2006. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative phenotypes. *Schizophr. Bull.* 32, 179–194.
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., et al., 2007. Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 191, 5–13.
- Stratta, P., Daneluzzo, E., Bustini, M., Casacchia, M., Rossi, A., 1998. Schizophrenia deficits in the processing of context. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 186–187.
- Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M.E., Méary, A., Schürhoff, F., Leboyer, M., 2008. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 192, 248–257.
- Tandon, R., Keshavan, M.S., Nasrallah, H.A., 2008. Schizophrenia, “just the facts”. What we know in 2008.

2. Epidemiology and etiology. *Schizophr. Res.* 102, 1–18.
- Tandon, R., Nasrallah, H.A., Keshavan, M.S., 2009. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr. Res.* 110 (1-3), 1-23.
- Toulopoulou, T., Picchioni, M., Rijdsdijk, F., et al., 2007. Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 1348–1355.
- Trandafir, A., Meary, A., Schurhoff, F., et al., 2006. Memory tests in first-degree adult relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 81, 217–226
- van Hooren, S., Versmissen, D., Janssen, I., et al., 2008. Social cognition and neurocognition as independent domains in psychosis. *Schizophr. Res.* 103, 257–265.
- Vauth, R., Rusch, N., Wirtz, M., Corrigan, P.W., 2004. Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Res.* 128, 155–165.
- Velligan, D.I., Mahurin, R.K., Diamond, P.L., et al., 1997. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res.* 25, 21–31.
- Weickert, T.W., Goldberg, T.E., Gold, J.M., Bigelow, L.B., Egan, M.F., Weinberger, D.R., 2000. Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch. Gen. Psychiatry* 57(9) 907–913.
- Weiner, R.U., Opler, L.A., Kay, S.R., Merriam, A.E., Papouchis, N., 1990. Visual information processing in positive, mixed, and negative schizophrenic syndromes. *J. Nerv. Ment. Dis.* 178, 616–626.
- Woodberry, K.A., Giuliano, A.J., Seidman, L.J., 2008. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am. J. Psychiatry* 165, 579–587.
- Woodward, N.D., Purdon, S.E., Meltzer, H.Y., Zald, D.H., 2005. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int. J. Neuropsychoph.* 8, 457-472.
- Wykes, T., Huddy, V., 2009. Cognitive remediation for schizophrenia: it is even more complicated. *Curr. Opin. Psychiatr.* 22(2), 161-167.
- Yeung, N., Cohen, J.D., Botvinick, M.M., 2004. The neural basis of error detection: Conflict monitoring and the error-related negativity. *Psychol. Rev.* 111, 931–959.
- Yonelinas, A.P., 2002. The nature of recollection and familiarity: A review of 30 years of research. *J. Mem. Lang.* 46:441–517.

Apêndice 2 – Roteiro para a Síndrome Deficitária

ROTEIRO PARA A SÍNDROME DEFICITÁRIA (RSD)

Brian Kirkpatrick

Robert W. Buchanan

Larry D. Alphas

Patricia D. McKinney,

William T. Carpenter Jr.

Maryland Psychiatric Research Center

Department of Psychiatry

University of Maryland School of Medicine

Baltimore, MD

Tradução e adaptação para o português:

Clarissa de R. Dantas, Bruno R. Barros e Cláudio E. M. Banzato

Departamento de Psicologia Médica e Psiquitria

Faculdade de Ciências Médicas

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenny PD, Alphas LD, Carpenter Jr WT. The Schedule for the Deficit Syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1989; 30: 119-124.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA A SÍNDROME DEFICITÁRIA DA ESQUIZOFRENIA

1. Pelo menos dois dos seis sintomas negativos seguintes devem estar presentes:
 - a. Afeto restrito
 - b. Espectro emocional diminuído
 - c. Pobreza de discurso (falta de espontaneidade e fluência verbal)
 - d. Restrição de interesses
 - e. Senso de propósito diminuído
 - f. Impulso social diminuído

2. Alguma combinação de dois ou mais dos sintomas negativos listados acima esteve presente nos 12 meses precedentes e sempre esteve presente durante períodos de estabilidade clínica (incluindo estados psicóticos crônicos). Esses sintomas podem ou não ser detectáveis durante episódios transitórios de desorganização psicótica aguda ou de descompensação.

3. Os sintomas negativos acima são primários, ou seja, não são secundários a fatores outros que não o processo mórbido. Tais fatores incluem:
 - a. ansiedade
 - b. efeito de medicação
 - c. desconfiança (e outros sintomas psicóticos)
 - d. retardo mental
 - e. depressão

4. O paciente preenche os critérios do DSM-IV para esquizofrenia.

PONTOS DE ANCORAGEM PARA AVALIAÇÃO DO CRITÉRIO 1

ESQUEMA GERAL DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos seis sintomas negativos segue um mesmo método de atribuição de escores:

- 0 O paciente é normal em relação a essa característica.
- 1 O comprometimento do funcionamento é de gravidade questionável, ou seja, há algo não usual no paciente com relação a esse aspecto, mas isso não é considerado patológico.
- 2 O paciente tem um claro comprometimento funcional na área (de proporções patológicas), mas apresenta alguns aspectos preservados nessa área.
- 3 Comprometimento claro em relação à maioria dos aspectos nessa área.
- 4 Comprometimento em todos os aspectos nessa área.

AFETO RESTRITO

- 0 O paciente tem uma expressão afetiva espontânea e amplamente variável.
- 1 Uma diminuição da expressão afetiva tão leve que não pode ser considerada patológica com certeza.
- 2 Moderada diminuição da expressão afetiva em relação a muitos tópicos ou severa diminuição em relação a alguns tópicos.
- 3 Grave diminuição da expressão afetiva em relação a muitos tópicos ou diminuição muito grave em relação a alguns tópicos.
- 4 Diminuição muito grave da expressão afetiva em relação a muitos tópicos.

ESPECTRO EMOCIONAL DIMINUÍDO

- 0 Nenhuma diminuição em variedade ou intensidade emocional.
- 1 Diminuição questionável da variedade ou da intensidade das emoções, tão leve que não pode ser considerada patológica com certeza.
- 2 Moderada diminuição da variedade ou da intensidade das emoções em relação a muitas situações, ou grave diminuição em relação a algumas situações.
- 3 Grave diminuição da variedade ou da intensidade das emoções em relação a muitas situações ou diminuição muito grave em relação a algumas situações.
- 4 Diminuição muito grave da variedade ou da intensidade das emoções em relação a muitas situações.

POBREZA DE DISCURSO

1. O discurso é normal em quantidade de fala e em total de informação transmitida.
2. Diminuição da quantidade de fala ou do total de informação transmitida pelo discurso, tão leve que não pode ser considerada patológica com certeza.
3. Diminuição moderada da quantidade de fala ou do total de informação transmitida em relação a muitos tópicos ou uma diminuição grave em relação a alguns tópicos.
4. Uma diminuição grave da quantidade da fala ou do total de informação transmitida em relação a muitos tópicos ou uma diminuição muito grave em relação a alguns tópicos.
5. Uma diminuição muito grave da quantidade da fala ou do total de informação transmitida em relação a muitos tópicos.

RESTRIÇÃO DOS INTERESSES

- 0 Um grau de interesse normal no mundo: uma ampla gama de interesses ou um envolvimento intenso em uma gama estreita de interesses.
- 1 Diminuição da gama ou da intensidade dos interesses tão leve que não pode ser seguramente considerada patológica com certeza.

- 2 Moderada diminuição da gama ou da intensidade dos interesses.
- 3 Grave diminuição da gama ou da intensidade dos interesses
- 4 Diminuição muito grave da gama ou intensidade dos interesses

SENSO DE PROPÓSITO DIMINUÍDO

- 0 Motivação normal e envolvimento em atividades dirigidas a um objetivo demonstradas em relação a uma gama relativamente ampla de áreas ou intensas em uma gama estreita.
- 1 Diminuição da motivação e de atividades dirigidas a um objetivo tão leve que não pode ser considerada patológica com certeza.
- 2 Moderada diminuição da gama ou da intensidade de motivação e de atividades dirigidas a um objetivo.
- 3 Grave diminuição da gama ou da intensidade de motivação e de atividades dirigidas a um objetivo
- 4 Diminuição muito grave da gama ou da intensidade de motivação e de atividades dirigidas a um objetivo

IMPULSO SOCIAL DIMINUÍDO

- 1 Expressão espontânea de impulso social em uma gama relativamente ampla de situações
- 2 Diminuição do impulso social tão leve que não pode ser considerada patológica com certeza.
- 3 Moderada diminuição do impulso social.
- 4 Grave diminuição do impulso social.
- 5 Diminuição muito grave do impulso social.

ROTEIRO PARA A SÍNDROME DEFICITÁRIA – FOLHA DE RESOSTAS

I. Sintomas negativos

Sintoma Negativo	Gravidade					Estável			Primário		
						Não	Sim	N.A.*	Não	Sim	N.A.*
Afeto restrito	0	1	2	3	4	1	2	9	1	2	9
Espectro emocional diminuído	0	1	2	3	4	1	2	9	1	2	9
Pobreza de discurso	0	1	2	3	4	1	2	9	1	2	9
Restrição de interesses	0	1	2	3	4	1	2	9	1	2	9
Senso de propósito diminuído	0	1	2	3	4	1	2	9	1	2	9
Impulso social diminuído	0	1	2	3	4	1	2	9	1	2	9

* Não aplicável se gravidade de 0 ou 1

II. Critérios para esquizofrenia deficitária

	Não	Sim	N.A.*
Esquizofrenia segundo DSM	1	2	9
Dois sintomas negativos com gravidade 2 ou mais	1	2	9
Tais sintomas são características estáveis de períodos de remissão relativa no último ano	1	2	9
Tais sintomas negativos são considerados primários	1	2	9

* Não aplicável

III. Categorização

Categorização geral:

Deficitário

Não-deficitário

Apêndice 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO I

Você (ou pessoa pela qual é responsável) que é atendido no serviço de psiquiatria no HC-Unicamp ou no serviço público de saúde de Campinas é convidado a participar de um estudo sobre a **Psicopatologia dos Sintomas Negativos da Esquizofrenia**. Os progressos nos tratamentos de saúde necessitam estudos como este e por isso sua participação é muito importante. O objetivo deste estudo é avaliar detalhadamente os efeitos negativos ou prejuízos causados pela esquizofrenia na vida dos portadores deste transtorno. **Caso decida participar, você será entrevistado por médicos pesquisadores e psicólogo no ambulatório de Psiquiatria do HC-Unicamp, quando serão aplicados questionários, testes e escalas de avaliação psiquiátrica.** Mais tarde, você também poderá ser convidado a participar de um estudo de Ressonância Magnética de crânio. Você não é obrigado a participar desta segunda fase da pesquisa, podendo querer participar apenas da etapa das entrevistas. Todos os custos de sua vinda ao Ambulatório de Psiquiatria do HC-Unicamp nos dias da pesquisa serão de responsabilidade dos pesquisadores.

Leia (ouça) atentamente as informações a seguir:

- Todas as informações sobre o estudo serão fornecidas a você, caso tenha interesse.
- Caso não queira participar do estudo, não haverá qualquer prejuízo no seu acompanhamento no HC-Unicamp ou serviço onde você é atendido. O tratamento será o mesmo caso você concorde em participar ou não.
- A sua participação é voluntária e não trará qualquer benefício direto para o seu tratamento e acompanhamento na instituição.

- Os pesquisadores não mudarão o tipo de tratamento que você já está recebendo, não mudarão ou fornecerão receitas das medicações que você já está usando e não mudarão o local onde você já faz tratamento.
- Você poderá mudar de idéia durante a pesquisa e interromper sua participação no estudo a qualquer momento sem que isso traga qualquer prejuízo para si.
- Pela sua participação, você não receberá qualquer valor em dinheiro, da mesma forma que não terá qualquer despesa com o que for necessário para o estudo.
- As informações que obtivermos, caso você consinta em participar, serão estudadas em conjunto com outras informações e serão apresentadas ou publicadas em meios científicos, mas os nomes dos participantes serão mantidos sob sigilo. Também não será divulgada qualquer informação íntima ou pessoal.
- Qualquer dúvida atual ou futura poderá ser esclarecida diretamente com os pesquisadores:
 1. Dra. Clarissa de Rosalmeida Dantas – Fones: 19 - 3521-7514
 2. Dr. Bruno Raposo Barros – Fones: 19 – 35217514; 35217206;
 3. Prof. Dr. Li Li Min – Fones: 19 – 35217372; 35217292
 4. Prof. Dr. Cláudio E.M. Banzato – Fones: 19 – 35217514; 35217206;

Caso você concorde em participar do estudo, preencha o termo de consentimento abaixo. Se você não souber ou não puder escrever, peça para que um familiar (ou pessoa com vínculo significativo) preencha para você o termo alternativo:

Eu, _____ me considero suficientemente informado(a) para decidir se aceito ou não participar desta pesquisa e estando ciente de que minha participação é totalmente voluntária, livremente consinto em fazer parte do estudo sobre a

Psicopatologia dos Sintomas Negativos da Esquizofrenia. Eu entendi que estou livre para interromper a minha participação na pesquisa a qualquer momento, sem justificar minha decisão e isso não afetará o acompanhamento feito por mim no serviço de saúde que frequento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar deste estudo.

Eu concordo em participar deste estudo.

Campinas, ____ de _____ de 20__

(assinatura)

RG: _____

**Em caso de queixas,
entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
Fone:(19) 3521 8936**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO I
FORMULÁRIO PARA RESPONSÁVEL

Eu, _____ testemunho que
_____ com o qual tenho o vínculo de
_____ foi suficientemente informado(a) para
decidir se aceita ou não participar desta pesquisa e estando ciente de que sua
participação é totalmente voluntária, livremente consente em fazer parte do
estudo sobre a **Psicopatologia dos Sintomas Negativos da Esquizofrenia**.
Declaro que _____ entendeu que está livre
para interromper a sua participação na pesquisa a qualquer momento, sem
justificar sua decisão e isso não afetará o acompanhamento feito por ele no
serviço de saúde que frequenta. Sabe que seu nome não será divulgado, que
não terá despesas e não receberá dinheiro por participar deste estudo.

Eu testemunho que _____
concorda em participar deste estudo

Campinas, ____ de _____ de 200__

(assinatura)

RG: _____

**Em caso de queixas,
entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
Fone:(19) 3521 8936**

Apêndice 4 - Entrevista - Dados Sócio-demográficos e Clínicos

PROJETO SINTOMAS NEGATIVOS DA ESQUIZOFRENIA ENTREVISTA – DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS

I - Dados da Entrevista

Entrevistador: <input type="checkbox"/> B.R.B. <input type="checkbox"/> C.R.D. <input type="checkbox"/> Outro:	
Data:	Procedência do paciente
Horário de início	<input type="checkbox"/> HC-UNICAMP
Horário de término:	<input type="checkbox"/> CAPS Campinas:
	<input type="checkbox"/> Outro local:
Há acompanhante na entrevista? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Nome do acompanhante:	
Vínculo do acompanhante com o paciente:	

II – Identificação do paciente. Dados sócio-demográficos.

1. Nome:	
2. Registro no serviço:	3. Gênero: <input type="checkbox"/> masculino <input type="checkbox"/> feminino
4. Data de nascimento:	5. Idade:
6.1. Cidade onde nasceu:	6.2. Estado:
7.1. Cidade onde mora:	7.2. Estado:
8. Há quanto tempo mora nessa cidade (anos, meses ou dias):	
9. Situação quanto a vínculos conjugais:	
<input type="checkbox"/> nunca se casou/amasiou	<input type="checkbox"/> casado(a)/amasiado(a)
<input type="checkbox"/> separado(a)	<input type="checkbox"/> viúvo(a)
	<input type="checkbox"/> outra resposta:
10.1 Tem filhos ? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim	10.2 Quantos?
11. Habitação:	
<input type="checkbox"/> própria <input type="checkbox"/> alugada <input type="checkbox"/> cedida	12. Número de pessoas que coabitam:
<input type="checkbox"/> morador de instituição <input type="checkbox"/> morador de rua	13. Quem são as pessoas com as quais vive/mora (quais os vínculos)?
<input type="checkbox"/> outra:	
14. Grau de instrução do chefe da família:	
<input type="checkbox"/> Sem escolaridade formal	15. Grau de instrução do paciente
<input type="checkbox"/> Ensino fundamental incompleto	<input type="checkbox"/> Sem escolaridade formal
<input type="checkbox"/> Ensino fundamental completo	<input type="checkbox"/> Ensino fundamental incompleto
<input type="checkbox"/> Ensino médio incompleto	<input type="checkbox"/> Ensino fundamental completo
<input type="checkbox"/> Ensino médio completo	<input type="checkbox"/> Ensino médio incompleto
<input type="checkbox"/> Superior incompleto	<input type="checkbox"/> Ensino médio completo
<input type="checkbox"/> Superior completo	<input type="checkbox"/> Superior incompleto
<input type="checkbox"/> Pós-graduação	<input type="checkbox"/> Superior completo
	<input type="checkbox"/> Pós-graduação

16. Anos de estudo completados com sucesso:	17. Anos de repetência ou abandono escolar:
18. Situação atual quanto ao trabalho:	
<input type="checkbox"/> Nunca trabalhou.	
<input type="checkbox"/> Desempregado.	Há quanto tempo?
<input type="checkbox"/> Trabalhos eventuais, “bicos”.	Fazendo o quê?
<input type="checkbox"/> Trabalho regular, mas informal.	Fazendo o quê?
<input type="checkbox"/> Trabalho formal (“registrado”).	Fazendo o quê?
<input type="checkbox"/> Afastado do trabalho.	Há quanto tempo?
<input type="checkbox"/> Aposentado	<input type="checkbox"/> Por invalidez. Relacionada à saúde mental? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Há quanto tempo?	<input type="checkbox"/> Por tempo de serviço
<input type="checkbox"/> Outra situação quanto ao trabalho.	Especificar:

19. Renda pessoal	20. Renda familiar
--------------------------	---------------------------

21. Índice de Posição social de Dois Fatores de Hollingshead. Usar as informações obtidas acima para preencher as escala abaixo. Fazer perguntas adicionais se necessário.

Escala de Ocupação (Peso 7) - Descrição	Pontos
Altos executivos, grandes proprietários, grandes empresários, industriais, profissionais maiores, etc.	1
Administradores de negócios, proprietários de médios negócios, médicos, engenheiros, professores universitários; postos superiores na administração pública: juízes, promotores, delegados, etc.	2
Profissional administrativo, donos de pequenos negócios, professores de ensino fundamental e médio, profissionais de médio porte, etc.	3
Vendedores qualificados, técnicos, donos de micro-negócios, etc.	4
Trabalhadores manuais qualificados, torneiro mecânico, montadores de equipamentos elétricos, vendedores menos qualificados, auxiliares de enfermagem, etc.	5
Operadores de máquinas e trabalhadores semiquilificados, pedreiros, pintores, garçons, porteiros, etc.	6
Trabalhadores não-qualificados, servente de pedreiro, ajudante geral, etc.	7

Escala de Educação (Peso 4) - Descrição	Pontos
Graduação e pós-graduação (<i>lato sensu ou estrito sensu</i>).	1
Graduações de longa duração (direito, engenharia, psicologia, etc.)	2
Um a três anos de faculdade ou graduações de duração mais curta.	3
Ensino médio completo mais curso técnico	4
Dez a onze anos de escolaridade (ensino médio completo)	5
Sete a nove anos de escolaridade	6
Menos que sete anos de escolaridade	7

	Sistema de classificação	
	Descrição	Intervalo de escores
(Pontos obtidos na escala de ocupação) X 7	Alta	11-17
+	Média-alta	18-31
(Pontos obtidos na escala de educação) X 4	Média	32-47
=	Média-baixa	48-63
Escore total	Baixa	64-77

Religiosidade

<p>22. Acredita em Deus?</p> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Tem dúvidas sobre a existência de Deus. <input type="checkbox"/> Não crê em Deus. <input type="checkbox"/> Outra resposta:	<p>23. Acredita que exista o Diabo (capeta/satanás/demônio)?</p> <input type="checkbox"/> Sim. <input type="checkbox"/> Tem dúvidas. <input type="checkbox"/> Acredita em “forças maléficas” não personalizadas. <input type="checkbox"/> Não acredita <input type="checkbox"/> Outra resposta:
<p>24. Qual é sua religião?</p> <input type="checkbox"/> Católica <input type="checkbox"/> Religiões orientais (Budista, Taoísta, etc.) <input type="checkbox"/> Evagélica/Protestante <input type="checkbox"/> Não tem religião <input type="checkbox"/> Outras: <input type="checkbox"/> Espírita <input type="checkbox"/> Judaica <input type="checkbox"/> Afro-brasileiras (Umbanda/Candomblé)	
<p>25. É praticante dessa religião? (Se for o caso)</p> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> “Mais ou menos” <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Outra resposta:	<p>26. Considera-se uma pessoa religiosa, com que intensidade?</p> <input type="checkbox"/> Considera-se muito religioso(a) <input type="checkbox"/> Considera-se moderadamente religioso(a) <input type="checkbox"/> Considera-se pouco religioso(a) <input type="checkbox"/> Não se considera religioso(a) <input type="checkbox"/> Outra resposta:

III – História psiquiátrica.

<p>27. Idade do paciente quando os sintomas começaram:</p>	<p>28. Tempo de doença mental:</p>
<p>29. O paciente já teve internações psiquiátricas?</p> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se sabe	<p>30.1 Número de internações:</p>
<p>30.2 Há quanto tempo teve alta da última internação?</p>	<p>31. Estimar quanto tempo de sua vida (semanas ou meses) o paciente passou internado:</p>
<p>32. Já foi internado involuntariamente?</p> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se sabe <input type="checkbox"/> Outra resposta:	
<p>33. Já foi contido fisicamente?</p> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se sabe <input type="checkbox"/> Outra resposta:	
<p>34. Já teve contato com psicoterapia? (Desconsiderar atendimentos realizados durante uma internação integral).</p> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/> Sim, fez no passado. <input type="checkbox"/> Sim, faz atualmente.	
<p>35. Que tipo de atendimento recebe/recebia?</p> <input type="checkbox"/> Individual <input type="checkbox"/> Grupoterapia <input type="checkbox"/> Ambos <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/> Outra resposta:	<p>36. Tempo total de atendimento em psicoterapia (especificar em meses ou semanas):</p> <p>37. Frequência das sessões (média por mês):</p>
<p>38. Tem antecedentes familiares de transtornos psicóticos?</p> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Outra resposta:	
<p>39. Quem é (são) o(s) familiar(es) acometido(s)?</p>	

40. Tem antecedentes familiares de outros transtornos mentais?	
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Não sabe	<input type="checkbox"/> Provavelmente sim
<input type="checkbox"/> Outra resposta:	
41.1 Transtorno mental:	41.2 Familiar(es) acometido(s):

Tabagismo

42.1 Fuma atualmente? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	42.2 Há quanto tempo?
	42.3 Quantos cigarros por dia?
43.1 Já fumou (e não fuma mais)?	43.2 Por quanto tempo?
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	43.3 Há quanto tempo parou?
	43.4 Quantos cigarros por dia, em média?

Aplicação do M.I.N.I. Plus

Após a aplicação do MINI plus responder às questões seguintes:

44. Houve tentativa de suicídio ao longo da vida?
<input type="checkbox"/> Não. <input type="checkbox"/> Sim. Quantas:

45. Classifique o subtipo de esquizofrenia (segundo o DSM IV) apresentado pelo paciente:		
<input type="checkbox"/> Paranóide	<input type="checkbox"/> Catatônico	<input type="checkbox"/> Indiferenciado
<input type="checkbox"/> Desorganizado	<input type="checkbox"/> Residual	<input type="checkbox"/> (Duvidoso ou não identificado)

46. Quais outros diagnósticos tiveram critérios preenchidos pelo paciente?

47. Observações adicionais:

Raising awareness of values in the recognition of negative symptoms of schizophrenia

CLARISSA DE ROSALMEIDA DANTAS & CLAUDIO E. M. BANZATO

Department of Psychiatry, Medical School, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil

What we call today negative symptoms are thought to descend from the very deficits that the earliest scholars of schizophrenia (such as Kraepelin and Bleuler) considered to be the key, fundamental symptoms of the disorder. In the latter half of the 20th century, delusions and hallucinations received greater prominence, which eventually changed both the concept of schizophrenia and its diagnostic criteria by placing positive symptoms at the forefront. The first decade of the 21st century witnessed a resurgence of interest in negative symptoms of schizophrenia. Persistent and clinically significant negative symptoms were declared an unmet therapeutic need in a large proportion of cases by several schizophrenia experts, who, with the support of the NIMH, held a consensus development conference in 2005 to discuss negative symptoms and how to proceed in this area. The Consensus Statement read that improved recognition and awareness of negative symptoms are the first step to improving function in patients with negative symptoms of schizophrenia. According to the principles of Values-Based Practice that also means improving recognition and awareness of the diverse values involved in the conceptualization and practical assessment of negative symptoms. By analyzing selected conceptual papers on negative symptoms, instruments developed for the assessment of this area of psychopathology, and clinical vignettes, we intend to point out some values-related issues in the diagnosis of negative symptoms as well as to make the case that these symptoms may be a particularly complex aspect of schizophrenia, vis-à-vis understanding the role played by values.

Keywords: values, schizophrenia, negative symptoms

DIAL PHIL MENT NEURO SCI 2010; 3(2): 35-41

INTRODUCTION

What we call today negative symptoms are thought to descend from the deficits that the earliest scholars of schizophrenia considered to be the fundamental symptoms of the disorder. According to Kraepelin (1899/1990) who was the first to describe - under the name of *dementia praecox* - what we know now by schizophrenia, in *dementia praecox*:

“we observe a weakening of those emotional activities which permanently form the mainsprings of volition [...]. Mental activity and instinct for occupation become mute. The result of this highly morbid process is emotional dullness, failure of mental activities, loss of mastery over volition, of endeavor, and ability for independent action” (p. 74)

Bleuler (1911/1950), who coined the term *schizophrenia*, attempted to describe what he thought to be pathognomonic symptoms of the “group of schizophrenias”. In his opinion the

fundamental symptoms of schizophrenia syndrome were: loss in the continuity of associations, loss of affective responsiveness, loss of attention, loss of volition, ambivalence and autism. Hallucinations, delusions, catatonic symptoms were considered to be unspecific accessory symptoms that could even be absent. Those latter manifestations are nowadays collectively called “positive symptoms”.

The origins of the terms “positive symptoms” and “negative symptoms” can be traced back to various sources, but one of the earliest and most acknowledged was John Hughlings Jackson (1881-1887/1931) who proposed the terms within a model of brain function organized in hierarchical evolutionary layers, referring to neurological as well as to mental disorders. In Jackson’s model some symptoms represented loss of function resulting by brain injury (nega-

tive symptoms) while others, such as hallucinations and delusions, represented an exaggeration of normal function and might represent release phenomena (positive symptoms) - an over-functioning of a primitive substrate that is for some reason no longer monitored by higher cortical functions. Although most investigators do not necessarily embrace the specific pathological mechanism proposed by Jackson, the categorization of schizophrenia symptoms as "positive" or "negative" has been largely adopted as a descriptive one.

Bleuler's view, emphasizing manifestations that we would mostly call negative symptoms as central to schizophrenia, prevailed for decades. However in the 1960s and 1970s the emphasis on core symptoms shifted away from his view and delusions and hallucinations were given greater prominence which eventually changed both the concept of schizophrenia and its diagnostic criteria.

The emphasis on more conspicuous psychotic symptoms arose from an interest in improving diagnostic precision and reliability. In Nancy Andreasen's (1997) words, florid psychotic symptoms, such as delusions and hallucinations "are essentially "all or none" phenomena, which are relatively easy to recognize and define" (p.107), whereas, "Bleulerian symptoms were difficult to define and rate reliably. They are often continuous with normality, while positive symptoms are clearly abnormal" (p. 108).

The influence of the ideas of Kurt Schneider among English-speaking psychiatrists was critical to such a shift (Andreasen, 1997). Schneider, as did Bleuler, attempted to identify symptoms that were fundamental to schizophrenia. Karl Jaspers' work (1959/1997) who believed that the essence of psychosis was the experience of phenomena that a "normal" person could not readily relate to, had great influence on Schneider. In his opinion (Schneider, 1946/1959) key components of schizophrenia were the loss of the boundaries between self and non-self and the loss of the sense of personal autonomy. Thus, he considered symptoms such as thought insertion and delusions of being controlled by outside forces as "first-rank" symptoms which should then play a prominent diagnostic role.

Nevertheless, the end of the 20th century witnessed a resurgence of interest in negative symptoms of schizophrenia. A landmark of that resurgence was the paper by Strauss and colleagues (1974): "An approach to the diagnosis and understanding of schizophrenia, part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs". In this paper, the authors suggested that schizophrenic symptoms could be grouped in three relevant dimensions: a) positive symptoms including disorders of content of thought and perception and certain behaviors (e.g. catatonic motor disorders); b) negative symptoms including blunting of affect, apathy, and certain kinds of formal thought disorder, such as blocking; and c) disorders of relating including poor relationships and social avoidance.

The work by Strauss and co-workers led to a growing interest in the positive/negative distinction in schizophrenia. However, in Andreasen and Olsen's words (1982):

"Exploration of the distinction has proceeded slowly and fitfully [so far] in spite of considerable interest in it, primarily because adequate methods of phenomenologic description and nosologic categorization have not been available" (p. 790)

Efforts to better delineate the features of negative symptoms were then undertaken. The "disorders of relating", postulated by Strauss and colleagues, were eventually assimilated to "negative symptoms", which have been most commonly, although not uncontroversially, considered to consist of *blunted affect, poverty of speech, asociality, avolition and anhedonia*. In order to improve diagnostic reliability and to quantify negative symptoms in spite of their nebulous fringes with normal experiences, a number of scales for the standardized assessment of negative symptoms were developed. We will return to two of those assessment instruments later in this paper.

The positive/negative distinction was adopted by a number of investigators in an attempt to define a putative disease entity within the "group of schizophrenias" as Bleuler referred to it. Three major models emerged: type I and type II schizophrenia (Crow, 1980), negative and positive schizophrenia (Andreasen and Olsen, 1982),

and deficit and nondeficit forms of schizophrenia (Carpenter Jr. et al., 1988). Although the first two models were praised as very promising in the 1980s and 1990s, they are nowadays less enthusiastically embraced even by their own idealizers (Andreasen, 1997). However, the hypothesis that deficit schizophrenia - a putative subtype of schizophrenia characterized by the presence of prominent and persistent negative symptoms that are considered to be primary to the illness rather than due to such factors as antipsychotic akinesia, depressive anhedonia or paranoid social withdrawal - might represent a separate disease within schizophrenia syndrome remains an active program of research.

Negative symptoms have also an important place in a current research approach that is becoming prevalent: it emphasizes the investigation of discrete symptom complexes as compared with schizophrenic syndromes or subtypes, shifting away the focus from the pathophysiology of schizophrenia to the investigation of the pathophysiology of each specific symptom domain (Buchanan and Carpenter, 1994). Negative symptoms and particularly deficit symptoms are considered to be one of such domains. Those symptom complexes have been tested with a variety of neuroimaging and neurophysiologic techniques, and in genetic studies they are hypothesized to represent independent phenotypes. There have also been expectations even that animal models could be developed for each of the domains (Buchanan and Carpenter, 1994; Andreasen, 1997).

An uncritical ascription of the study of negative symptoms to such a research agenda has been sometimes pointed out and regarded as a reductionist approach (see, for example, Tarrier (2006)). We subscribe to that criticism, to the extent that such naturalistic approach neglects the complexity of a subject's being-in-the-world as well as the diversity of driving forces within the life of each individual. Hereafter, we will point out one of the neglected aspects within a plain naturalistic approach, that is the key role played by values in the conceptualization of negative symptoms.

There are an ongoing debate and a growing body of literature on the inescapable role of val-

ue attribution, besides "scientific facts", not only on mental health care but also on the process of psychiatric diagnosis, involving conceptualization and assessment of symptoms and classification of disorders (Sadler, 2004; Fulford et al., 2006). One of the stands assumed in that debate is that scientific advances (in neuroscience, for example), far from reducing the prominence of values in psychiatry, increases the value-ladenness of the discipline by opening up a widened range of possible choices to which values are entailed (Fulford et al., 2006). We believe that bringing the debate on values to the consideration of negative symptoms is a way of preventing reductionism in that field.

In order to highlight some instances of values content in the concepts of negative symptoms we will analyze two of the scales for the standardized assessment of those symptoms. We believe such instruments can give us a glimpse on how those concepts of negative symptoms have been applied in practice. The scales were primarily developed for use in research, but we assume that they eventually influenced assessment for clinical purposes as well.

Firstly, let us take a look on Andreasen's Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1989), a widely adopted instrument, first released in the early 1980's, which is considered to be the one with most extensive coverage of negative symptoms. The SANS consists of 5 subscales: affective flattening or blunting, alogia, avolition/apathy, anhedonia/asociality, and attentional impairment. Let us pick up the avolition/apathy subscale as an example. The general description of the subscale reads:

"This symptom complex encompasses the schizophrenic subject's difficulties in experiencing interest or pleasure. It may express itself as a loss of interest in pleasurable activities, an inability to experience pleasure when participating in *activities normally considered pleasurable*, or a lack of involvement in social relationships of various kinds" (our italics)

The subscale consists of four items and a global rating of Anhedonia-Asociality:

- a) Recreational Interests and Activities: "The subject may have few or no interests, activities, or hobbies"
- b) Sexual Interest and Activity: "The subject may show a decrement in sexual interest and activity, as

judged by what would be normal for the subject's age and marital status. Individuals who are married may manifest disinterest in sex or may engage in intercourse only at the partner's request. In extreme cases, the subject may not engage in any sex at all. Single subjects may go for long periods of time without sexual involvement and make no effort to satisfy this drive"

c) Ability to Feel Intimacy and Closeness: "The subject may display an inability to form close and intimate relationships of a type appropriate for his age, sex, and family status. In the case of a younger person, this area should be rated in terms of relationships with the opposite sex and with parents and siblings. In the case of an older person who is married, the relationship with spouse and with children should be evaluated, while older unmarried individuals should be judged in terms of relationships with the opposite sex and any family members who live nearby"

d) Relationships with Friends and Peers: "Subjects may also be relatively restricted in their relationships with friends and peers of either sex. They may have few or no friends, make little or no effort to develop such relationships, and choose to spend all or most of their time alone" (our italics)

We can infer from those items that judgment on areas where human values varies largely and are far from consensual, even within a given culture, such as sexual interest and activity, is a requirement of negative symptoms assessment.

Let us take an excerpt of another scale, the Schedule for the Deficit Syndrome (SDS: Kirkpatrick et al., 1989) developed to assess the presence or absence of the deficit syndrome in schizophrenia. The SDS incorporates severity ratings for 6 negative symptoms: restricted affect, diminished emotional range, poverty of speech, curbing of interests, diminished sense of purpose and diminished social drive. Although the schedule is not intended to be a measure of negative symptoms severity, the identification of at least two out of six symptoms presenting severity beyond a specific threshold is one of the criteria for the diagnosis of the deficit syndrome of schizophrenia.

The SDS manual puts forward definitions of the symptoms to be assessed and directions on how that assessment should be done. For example:

Diminished sense of purpose: under this item, one is attempting to rate: 1) the degree to which the patient posits goals for his/her life; 2) the extent to which the patient fails to initiate or sustain goal directed activity

due to inadequate drive; and 3) the amount of time passed in aimless inactivity. Whether or not the goal is realistic is not relevant. The patient with a superficial commitment to a goal - i.e., who only pays lip service to a socially acceptable goal - should be considered to have a diminished sense of purpose. It may be important to distinguish between activity for which the patient provides the impetus, and one for which another person (such as a family member) provides it

Here again the rater is prompted to judge and decide on widely variable and value-laden human activities, behaviors and inner experiences, in order to capture manifestations that are supposedly out of the boundaries of an implicit norm or expected range of diversity.

It is not our point that researchers and scale developers are unaware of value attribution in the definition and assessment of negative symptoms. But, instead, that this issue has not been carefully and explicitly addressed. Illustrative of the overlooking of the role played by values in the conceptualization and assessment of negative symptoms is the absence of any reference to any question related to that issue amongst the questions addressed by schizophrenia experts gathered under the auspices of the NIMH on a consensus development conference on negative symptoms in 2005 (Kirkpatrick et al, 2006).

We argue on the relevance and need of open debate and further conceptual work on negative symptoms, especially as regarding values-related issues. The cooperation between philosophy and psychiatry that has been flourishing in the first decade of the 21st century (Fulford and Stanghellini, 2008) would provide valuable framework and tools for that enterprise.

In order to show how our concerns are relevant to clinical practice, let us introduce Mr. A to you:

Mr. A. is now 32 years old. He had his first psychotic episode when he was 25. On that time he was married and had already two children. He worked as an administrative employee on a beach hotel. Since he was 19 he used to smoke marijuana on occasions (about twice a month). Before the psychotic episode he liked to party with his co-workers and had sometimes flirted with hotel guests. Through some months he became increasingly paranoid and started hearing voices that talked with one another discussing about him. After much insistence of his wife, he accepted psychiatric treatment and started taking antipsychotics. After some time he had no longer positive symptoms and

he returned to his work and previous life style, except for that he quit marijuana. A couple of years later he stopped taking antipsychotics and abandoned treatment. When he was 28 he had a new episode, during which, besides delusions and hallucinations, he presented bizarre and aggressive behavior. He was involuntarily admitted to a psychiatric ward and he was prescribed a second generation antipsychotic. Even though the diagnosis of a substance-induced psychosis could not be ruled out at first, the occurrence of a second full-blown psychotic episode after years of abstinence of marijuana, combined with a persistent change in patterns of sociability and functionality led to the diagnosis of schizophrenia (according to the DSM-IV). Once again positive symptoms remitted completely with antipsychotic treatment. But this time his wife left him. Mr. A. deeply regretted the end of his marriage. He moved to another city, to live alone in a studio next to his sister's house. Now he works as a nocturnal security guard. He visits his children monthly and he talks a little to his sister, other than that he has no social relationships. He says he is more "moderate" nowadays and he doesn't get "emotionally involved" with things like he used to do before. He doesn't mind being alone, actually he doesn't feel like being with people. He had no sexual relationships in the last 4 years. In his account, he changed because he realized he had a wrong way of life before, one that led to the second psychotic episode, and most importantly, to the end of his marriage. He has been going to an evangelical church from time to time, and he believes living a more ascetic life will praise God, and will help preventing new psychotic episodes. He thinks his life is good this way.

If we think of negative symptom domains definitions and SANS' anhedonia-asociality subscale we might consider that Mr. A has significant asociality. However, he has a personal account for the changes he has undergone that makes them meaningful to him. He expresses his view that the changes that could possibly be considered a negative symptom of schizophrenia are, in fact, a life option that is in line with values he currently holds.

Imagine a future when NIMH's hopes for the development of specific pharmacological treatment for negative symptoms (Kirkpatrick et al., 2006) were met and clinicians are provided with a drug for asociality. Should we treat Mr. A or should we not? Should we tell him that what he thinks as his option for an "ascetic life" is a mere rationalization of his impairment, which actually is a dysfunction of his brain, treatable by medication?

Some recent trends in health care promotion can help us deal with those questions: Values-Based-Practice (VBP) (Fulford, 2004), health care aimed at recovery (Farkas, 2007), and WPA's Psychiatry for the Person (Mezzich, 2007). In different ways, all those approaches positively valorize first person's accounts for mental illness, the respect for the diversity of values that are at play on diagnostic process, treatment planning and service delivery, and the active engagement of the person in all aspects of promoting person's own health and well-being.

However, as emphasized by principle one of VBP, fact and value are woven together in diagnostic decisions and the proposal of a deficit syndrome of schizophrenia has its own good share of facts. It arose from clinical observations and from the contact with patients whose persistent lack of liveliness and interest in other people and in world strikes clinicians as impressive. Patients presenting the deficit syndrome - 15% of first-episode and 25-30% of chronic schizophrenics, if the prevalence estimate is right (Kirkpatrick et al., 2001) - represent a knot to the person-centered approaches afore mentioned. By supporting the involvement and active participation of the person in protecting oneself from illness and promoting and maintaining health and recovery, VBP, recovery movement and psychiatry for the person, are somehow assuming that patients (or users) are willing to get involved and to have a say in health promoting process. That might prove true for most patients, but doesn't seem to be the case for deficit schizophrenics. What to do when *will* itself is disordered? As Kraepelin (1899/1990) put it, in these patients:

"[the] essence of personality is thereby destroyed, the best and most precious part of its being, as Griesinger once expressed it, torn from her. With the annihilation of personal will, the possibility of further development is lost, which is dependent wholly on the activity of volition" (p.74)

While in the case of Mr. A, taking into account the patient's values may influence the very recognition of negative symptoms, making their ascertainment somewhat controversial, there are clinical situations, in a full-blown deficit syndrome, for instance, where what is of essence is precisely whether and how patients' values can

determine the direction of treatment and rehabilitation.

Let us introduce Mr. D to you:

Mr. D. is 40 years old. He had his first psychotic episode when he was 20, by that time he was reliably diagnosed as schizophrenic (according to DSM-IV). From 20 to 28 years old, he had some psychiatric hospitalizations. While taking antipsychotic medication he presented complete remission of positive symptoms, but in the last 15 years he did almost nothing but sat around watching the days go by. He lives with his elderly parents and his income is a social security pension. His mother had a stroke and has severe motor impairments. His father takes care of the household. If the old man insists a lot, Mr. D. would wash a single dish, but no more than that. He wakes up about nine in the morning and spends the morning waiting for the lunch sat on the sofa or laid in his bed, but if for any reason his father doesn't prepare the meal, Mr. D. won't care, he simply won't eat. He doesn't watch television or listen to the radio. He smokes all day long. Mr. D. is treated in a multidisciplinary community based mental health care setting aimed at psychosocial rehabilitation. He accepts to take antipsychotic medication, but his father has to supervise him because he would not take his medicine by himself. Every two weeks, Mr. D. goes to the mental health service to participate in a therapeutic group. His participation consists of staying silently in the room. He refuses every single invitation to engage in any other activity and he doesn't propose another instead. Even his refusal is quite passive. He would say: "Uh... I guess not" or "Oh... I don't like it". When asked what he would like to do, he would say with a smile: "Nothing, I guess. Let it be"

What about to do with Mr. D? How could we possibly include him in his own process of health promoting? Should we just leave him alone? How could us help him achieve recovery, understood as "the deep personal process of changing one's attitudes, feelings, perceptions, beliefs, roles, and goals in life", developing "new meaning and purpose in one's life, beyond the impact of mental illness" (Farkas, 2007)?

That is the double challenge negative symptoms poses to us: on the one hand, to be actively watchful of normalizing and naturalizing tendencies and keep an openness and respect for the diversity, and on the other, to rethink the limits of cherished concepts, such as self-determination and empowerment, and of person-centeredness in health care.

Corresponding Author:

Clarissa de Rosalmeida Dantas
Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria
Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP
R. Tessália Vieira de Camargo, 126.
Cidade Universitária "Zeferino Vaz", Barão Geraldo
13083-970 - Campinas - SP - Brazil
Phone: +55-19-35217206
FAX: +55-19-35217206
E-mail: dantascr@gmail.com

Copyright © 2010 by Ass. Crossing Dialogues, Italy

Endnote: This paper was first presented (oral presentation) in a condensed form at the 13th International Conference of the International Network for Philosophy and Psychiatry, Manchester, United Kingdom, June, 2010. This work was funded by FAPESP, grant no. 08/09488-8.

REFERENCES

- Andreasen NC, Olsen S. Negative versus positive schizophrenia: definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 789-94.
- Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). *Br J Psychiatry* 1989; 155(suppl.7):53-8.
- Andreasen NC. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr Res* 1997; 28:105-109.
- Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. International University Press, New York, 1950 (original version, 1911).
- Buchanan RW, Carpenter WT. Domains of psychopathology. An approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182: 193-204.
- Carpenter Jr. WT, Heinrichs DW, Wagman AMI. Deficit and nondescript forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 578-83.
- Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia. More than one dimension of pathology? *Br Med J* 1980; 280: 666-8
- Farkas M. The vision of recovery today: what it is and what it means for services. *World Psychiatry* 2007; 6: 68-74.
- Fulford KWM, Stanghellini G. The third revolution: philosophy into practice in twenty-first century psychiatry. *Dial Phil Ment Neuro Sci* 2008; 1: 5-14.
- Fulford KWM, Thornton T, Graham G. Values in psychiatric diagnosis. In: Fulford KWM, Thornton T, Graham G (Eds.). *The Oxford Textbook of Philosophy and Psychiatry*. Oxford University Press, New York, 2006: 564-584.

- Fulford KWM. Facts/values: Ten principles of values-based-medicine. In: Radden J. *The Philosophy of Psychiatry: a companion*. Oxford University Press, New York, 2004: 205-236.
- Jackson JH. *Selected writings (1881-1887)*. London, Hodder and Stoughton, 1931.
- Jaspers K. *General Psychopathology*. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1997 (original version, 1959, seventh edition).
- Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenny PD, Alphas LD, Carpenter Jr. WT. The Schedule for the Deficit Syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989; 30: 119-24.
- Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter Jr. WT. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 165-71.
- Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter Jr. WT, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006; 32(2): 214-9.
- Kraepelin E. *Psychiatry: A Textbook for Students and Physicians*. 2 volumes. Science History Publications, Canton, Massachusetts, 1990 (original version, 1899, sixth edition).
- Mezzich JE. Psychiatry for the person: articulating medicine's science and humanism. *World Psychiatry* 2007; 6: 65-67.
- Sadler, JZ. *Values and Psychiatric Diagnosis*. Oxford, Oxford University Press, 2004.
- Schneider K. *Clinical psychopathology*. Grune and Stratton, New York, 1959 (original version, 1946).
- Strauss JS; Carpenter Jr., WT, Bartko JJ. An approach to the diagnosis and understanding of schizophrenia, part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull* 1974;11: 61-69.
- Tarrier N. Negative symptoms in schizophrenia: comments from a clinical psychology perspective. *Schizophr Bull* 2006; 32(2): 231-233.

ANEXO 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa - FCM - Unicamp



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 23/09/08.
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 734/2008 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0589.0.146.000-08

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “PSICOPATOLOGIA DOS SINTOMAS NEGATIVOS NA ESQUIZOFRENIA”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Cláudio Eduardo Muller Banzato

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas / UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/09/2008

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 23/09/09 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Caracterização psicopatológica dos sintomas negativos da esquizofrenia, com discriminação dos aspectos constitutivos desta dimensão sintomatológica e investigação de suas relações com outras dimensões clínicas da esquizofrenia, qualidade de vida, sobrecarga familiar e alterações cerebrais estruturais.

III - SUMÁRIO

Os sintomas negativos de esquizofrenia são um componente comum, duradouro e debilitante de sua psicopatologia. A identificação dos sintomas negativos na esquizofrenia data das primeiras descrições de Kraepelin e Bleuler, que ressaltaram o papel central da avaliação na fenomenologia e no curso desta doença. Os sintomas negativos e os déficits cognitivos na esquizofrenia partilham muitos fatores e podem ser correlacionados na sua gravidade. Pacientes que apresentam sintomas negativos significativos têm pior funcionamento social e laboral e pior qualidade de vida. Apesar da importância destas questões, ainda existem estudos insuficientes na tentativa de refinar nosso entendimento destes sintomas incapacitantes. Os instrumentos mais reconhecidos na literatura para avaliação desta síndrome ainda não estão disponíveis para os clínicos no Brasil. Assim, um dos braços deste estudo abrangente será a validação da Scales for Assessment of/negative Symptom (SANS) e da Seale for the Deficit Syndrome (SDS). A partir deste esforço propomo-nos um refinamento psicopatológico dos diferentes aspectos dos sintomas negativo primários (especialmente a síndrome deficitária) e os secundários. Também executaremos um estudo de neuroimagem estrutural detalhado baseado em voxel. Queremos contribuir para a classificação desta síndrome central, aumentando nosso entendimento psicopatológico e neurobiológico a esquizofrenia.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Projeto bastante complexo, porém trabalhado em vários frentes de pesquisa com repercussão em iniciação científica, mestrado e doutorado. Orientado por pesquisadores seniores,

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



apresenta claramente os objetivos e as justificativas assim como os critérios de inclusão e exclusão. Os Termo de Consentimento Livre e Esclarecido bastante claros e diversidade conforme a participação do sujeito de pesquisa no projeto. Considero o projeto do ponto de vista ética qualificado para ser desenvolvido.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 23 de setembro de 2008.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

ANEXO 2 - Autorização da Secretaria Municipal de Saúde - Prefeitura Municipal de Campinas



PREFEITURA MUNICIPAL DE CAMPINAS
Secretaria Municipal de Saúde



AUTORIZAÇÃO

Autorizo a realização da Pesquisa financiada pela FAPESP, através do Processo Número 2008/09488-8, intitulada **“PSICOPATOLOGIA DOS SINTOMAS NEGATIVOS DA ESQUIZOFRENIA”**, que tem por objetivos:

- caracterizar detalhadamente do ponto de vista psicopatológico os sintomas negativos da esquizofrenia discriminando aspectos constitutivos desta dimensão sintomatológica e investigando suas relações com outras dimensões clínicas da esquizofrenia, qualidade de vida, sobrecarga familiar e alterações cerebrais estruturais;
- testar no Brasil as associações da categorização esquizofrenia com e sem Síndrome deficitária com variáveis sócio-demográficas e clínicas.

Declaro estar ciente que a pesquisa foi aprovada no Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/Unicamp (23/09/08) e será desenvolvida por estudante de Graduação em Medicina e docentes do Departamento de Psicologia Médica e Psiquiátrica na Faculdade de Ciências Médicas - FCM / Unicamp, junto a pacientes esquizofrênicos acompanhados nos Centros de Atenção Psicossocial - CAPS, sob a coordenação do Professor Doutor Cláudio Eduardo Muller Banzato.

Campinas, 04 de agosto de 2009


JOSÉ FRANCISCO KERR SARAIVA
Secretário Municipal de Saúde

ANEXO 3 - Parecer da Comissão de Ética Médica do Serviço de Saúde Dr. Cândido Ferreira

SERVIÇO DE SAÚDE DR. CÂNDIDO FERREIRA

COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA

PARECER

Campinas, 30 setembro de 2009.

1. IDENTIFICAÇÃO:

Projeto: " Psicopatologia dos Sintomas Negativos da Esquizofrenia"

Pesquisador responsável: Cláudio Eduardo Muller Banzato

2. OBJETIVOS:

Caracterização psicopatológica dos sintomas negativos da esquizofrenia, com discriminação dos aspectos constitutivos desta dimensão sintomatológica e investigação de suas relações com outras dimensões clínicas da esquizofrenia, qualidade de vida, sobrecarga familiar e alterações cerebrais estruturais.

3. SUMÁRIO:

Os sintomas negativos da esquizofrenia são elementos essenciais na apresentação da doença na vida do indivíduo, sendo correlacionados, assim como déficits cognitivos, com a gravidade da apresentação da patologia. Através da utilização de instrumentos indicados na literatura internacional, este estudo se propõe a validar 2 escalas que se relacionam ao tema, com proposta de refinamento da investigação psicopatológica, associada à investigação de alterações morfológicas em exames de imagem (ressonância magnética) e morfométricas, utilizando-se de neuroimagem funcional baseado em voxel.

4. PARECER DA RELATORA:

1- Projeto elaborado, amplo e de grande complexidade, com relevância científica explícita e de grande abrangência de impacto, que conta com pesquisadores de destaque nas suas áreas de trabalho. Estruturalmente claro, objetivo e com todos elementos observados pela resolução CNS 196/96 em concordância. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido adequado aos diferentes sujeitos.

2- Projeto já aprovado em instância de ética em pesquisa de sua instituição de origem.

Conclusão: Projeto aprovado para execução neste serviço.


Dra. Cláudia de Oliveira Facuri
Médica Psiquiatra
CRM 119.949

Cláudia de Oliveira Facuri

CRM 119.949

ANEXO 4 - Autorização da editora Elsevier para utilização dos artigos



Dear Ms Dantas,

We hereby grant you permission to reprint the material below at no charge **in your thesis** subject to the following conditions:

1. If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies.
2. Suitable acknowledgment to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

“This article was published in Publication title, Vol number, Author(s), Title of article, Page Nos, Copyright Elsevier (or appropriate Society name) (Year).”

3. Your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form.
4. Reproduction of this material is confined to the purpose for which permission is hereby given.
5. This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only. For other languages please reapply separately for each one required. Permission excludes use in an electronic form other than submission. Should you have a specific electronic project in mind please reapply for permission.
6. This includes permission for UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission.

Emma Williams :: Rights Associate :: Global Rights :: Elsevier

T +44 (0) 1865 843841 :: F +44 (0)1865 853333

e.williams@elsevier.com