REVISTA NEUROCIÊNCIAS

Os impactos da esquizofrenia na neurocognição: uma revisão de escopo

The effects of schizophrenia on neurocognition: a scope review

Los efectos de la esquizofrenia en la neurocognición: Uma revisión del alcance

Saulo Henrique Campello de Freitas[1], Ariane Aragão Alves[2], Tatiane Maria Lisbôa de Lira[3], Andrey Lucas Rodrigues da Silva[4], Ariane Silva Vital de Souza[5], Camilla de Andrade Tenorio Cavalcanti[6], Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes[7]

1.Graduando de Psicologia pela Faculdade Pernambucana de Saúde. Recife-PE, Brasil. Orcid: https://orcid.org/0000-0002-8074-5007
2.Graduanda de Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco, Campus Agreste. Garanhuns-PE, Brasil. Orcid: https://orcid.org/0000-0002-1190-2646
3.Graduanda de Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco, Campus Recife. Recife-PE, Brasil. Orcid: https://orcid.org/0000-0001-9474-9669
4.Graduando de Psicologia pela Universidade Federal de Pernambuco, Campus Recife. Recife-PE, Brasil. Orcid: https://orcid.org/0000-0002-2940-5242
5.Graduanda de Biomedicina pela Universidade Federal de Pernambuco, Campus Recife. Recife-PE, Brasil. Orcid: https://orcid.org/0000-0003-1726-2552
6.Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal pela Universidade Federal Rural de Pernambuco, Campus Recife. Recife-PE, Brasil. Orcid: https://orcid.org/0000-0001-6851-3759
7.Docente do Departamento de Biofísica e Radiobiologia da Universidade Federal de Pernambuco. Pós-doutorado pela Universidade Federal de Pernambuco, Campus Recife. Recife-PE, Brasil. Orcid: https://orcid.org/0000-0003-0996-7122

Resumo

Introdução. O transtorno da esquizofrenia é caracterizado por sintomas positivos e negativos, os quais acarretam prejuízos funcionais na dinâmica social, afetiva e profissional. Os déficits cognitivos estão entre os principais sintomas da esquizofrenia, envolvendo a cognição social e a neurocognição. **Objetivo.** Identificar os impactos da esquizofrenia na neurocognição e os domínios mais comprometidos. **Método.** Revisão de escopo com estudos sobre esquizofrenia e impactos cognitivos. Foram utilizados os descritores "*Schizophrenia*", "*Disorder*" e "*Cognition*" e, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 13 artigos para a realização da revisão. **Resultados.** Os artigos eram predominantemente ensaios clínicos de origem europeia. Para avaliar os prejuízos neurocognitivos, utilizou-se as escalas *MATRICS Consensus Cognitive Battery* (MCCB), *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (BACS) e a *The Schizophrenia Cognition Rating Scale (*SCoRS). A esquizofrenia afeta significativamente a neurocognição, tendo como domínios mais prejudicados a memória de trabalho e a velocidade de processamento. Entre as regiões cerebrais afetadas com o declínio cognitivo associado ao transtorno, observou-se déficits no funcionamento no giro pós-central esquerdo, giro frontal médio caudal esquerdo e na ínsula esquerda. Não foi possível esclarecer a relação entre o prejuízo cognitivo com o estágio do transtorno esquizofrênico. Houve também correlação entre comprometimento neurocognitivo com o nível de gravidade dos sintomas, especialmente os negativos. **Conclusão.** O impacto da esquizofrenia no campo da neurocognição é severo, demonstrando, portanto, a necessidade de uma maior amplitude no tratamento do transtorno e no olhar acerca dos sintomas, indo além dos positivos e negativos mais associados ao transtorno esquizofrênico.

Unitermos. Esquizofrenia; Transtorno; Cognição

Abstract

Introduction. The schizophrenia disorder is characterized by positive and negative symptoms, which lead to functional impairments in social, affective, and professional dynamics. Cognitive deficits are among the main symptoms of schizophrenia, involving social cognition and neurocognition. **Objective.** To define the impacts of schizophrenia on neurocognition and the neurocognitive domains most compromised. **Method.** A scope review with studies that addressed schizophrenia and its cognitive impacts. The descriptors "Schizophrenia", "Disorder" and "Cognition" were used and, after applying the inclusion and exclusion criteria, 13 articles were selected for the review**. Results.** The articles were predominantly clinical trials of European origin. To assess neurocognitive impairments, the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) and The Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS) were used. The schizophrenia significantly affects neurocognition, with working memory and processing speed being the most affected domains. Among the brain regions affected with the cognitive decline associated with the disorder, deficits in functioning were observed in the left postcentral gyrus, left medial caudal frontal gyrus, and the left insula. It was not possible to clarify the relationship between cognitive impairment and the stage of schizophrenic disorder. There was also a correlation between neurocognitive impairment and the level of severity of symptoms, especially negative ones. **Conclusion.** The impact of schizophrenia in the field of neurocognition is severe, thus demonstrating the need for a greater amplitude in the treatment of the disorder and in the look at the symptoms, going beyond the positives and negatives most associated with the disorder. schizophrenic.
Keywords. Schizophrenia; Disorder; Cognition

Resumen

Introducción. El trastorno esquizofrénico se caracteriza por síntomas positivos y negativos, que conducen a alteraciones funcionales en la dinámica social, afectiva y profesional. Los déficits cognitivos se encuentran entre los principales síntomas de la esquizofrenia, e involucran la cognición social y la neurocognición. **Objetivo.** Definir los impactos de la esquizofrenia en la neurocognición y los dominios neurocognitivos más comprometidos. **Método.** Revisión del alcance con estudios que abordaron la esquizofrenia y sus impactos cognitivos. Se utilizaron los descriptores "Schizophrenia", "Disorder" y "Cognition" y, después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 13 artículos para la revisión. **Resultados.** Los artículos fueron predominantemente ensayos clínicos de origen europeo. Para evaluar las deficiencias neurocognitivas, se utilizaron la batería cognitiva de consenso MATRICS (MCCB), la evaluación breve de la cognición en la esquizofrenia (BACS) y la escala de calificación cognitiva de la esquizofrenia (SCoRS). La esquizofrenia afecta significativamente la neurocognición, siendo la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento los dominios más afectados. Entre las regiones del cerebro afectadas por el deterioro cognitivo asociado con el trastorno, se observaron deficiencias en el funcionamiento de la circunvolución poscentral izquierda, la circunvolución frontal caudal medial izquierda y la ínsula izquierda. No fue posible aclarar la relación entre el deterioro cognitivo y el estadio del trastorno esquizofrénico. Se encontro también una correlación entre el deterioro neurocognitivo y el nivel de gravedad de los síntomas, especialmente los negativos**. Conclusión.** El impacto de la esquizofrenia en el campo de la neurocognición es severo, demostrando así la necesidad de una mayor amplitud en el tratamiento del trastorno y en la mirada a los síntomas, yendo más allá de lo positivo y negativos más asociados con el trastorno esquizofrénico.
Palabras clave. Esquizofrenia; trastorno; cognición

Trabalho realizado na Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.

Conflito de interesse: não Recebido em: 23/03/2023 Aceito em: 21/09/2023

Endereço de correspondência: Saulo Henrique Campello de Freitas. R. Tenente João Cícero 65. Recife-PE, Brasil. Email: Saulohenrique15@outlook.com

INTRODUÇÃO

O espectro da esquizofrenia inclui, além do transtorno esquizofrênico, outros transtornos psicóticos e de

personalidade esquizotípica[1]. No que tange a epidemiologia, a esquizofrenia possui uma prevalência de 0,3 a 0,7% na população global, apesar das variações por questões éticas, raciais e geográficas[1]. Os sintomas da esquizofrenia apresentam um alto nível de heterogeneidade[2], de forma que são caracterizados por alucinações, delírios e prejuízos cognitivos[3].

Os critérios diagnósticos da esquizofrenia consistem em: presença por pelo menos um mês de alucinações, delírios, discurso desorganizado, comportamento catatônico e sintomas negativos (embotamento afetivo, por exemplo); prejuízos em algum aspecto da vida funcional (trabalho, vínculos interpessoais ou autocuidado); presença de sinais de perturbação por pelo menos seis meses, podendo ser tanto sintomas prodrômicos ou residuais tanto os do primeiro critério; não ocorrência de episódios depressivos e baixa duração de episódios de humor na fase ativa dos sintomas; os sinais de perturbação e sintomas não podem ser causados por substâncias ou condição de saúde; em caso de diagnóstico na infância de transtorno do espectro autista, os delírios e alucinações devem necessariamente estarem presentes por pelo menos um mês[1].

A esquizofrenia é significativamente associada com consequências funcionais a nível profissional, o que pode ser explicado pelos déficits em importantes funções executivas e neurocognitivas, como a memória de trabalho e resolução de problemas de raciocínio, e com prejuízos funcionais a nível social[4,5], podendo estes serem explicados através dos

interesses atípicos e crenças disfuncionais presentes no paciente esquizofrênico[6]. Assim, a esquizofrenia relaciona-se com dificuldades de manutenção e progressão em vínculos empregatícios, além de contatos sociais que muitas vezes são limitados ao ambiente familiar[1].

É relativamente comum que, devido a semelhanças na sintomatologia neurofisiológica e psiquiátrica, a esquizofrenia seja erroneamente confundida e, consequentemente, diagnosticada como transtornos do espectro autista ou transtorno bipolar[7]. No entanto, as taxas de comorbidades mais elevadas da esquizofrenia são relacionadas aos transtornos por abuso de substâncias, presentes em mais da metade dos pacientes esquizofrênicos[1]. Ademais, outras comorbidades significativamente presentes na esquizofrenia são os transtornos de ansiedade, transtorno de pânico e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), além de condições médicas como diabetes, síndromes metabólicas e ganho de peso devido redução do autocuidado[1].

O tratamento da esquizofrenia é baseado na intervenção medicamentosa com fármacos antipsicóticos, além de que é recomendado a realização de intervenções psicossociais[8].

Diante desse contexto, os déficits cognitivos se apresentam entre os principais sintomas da esquizofrenia, seja os prejuízos relacionados à neurocognição ou a cognição social[9], o que pode ser visto através do fato de que tais prejuízos estão presentes em cerca de 80% dos pacientes

esquizofrênicos[5]. No que tange à neurocognição, cerca de 20 a 25% dos indivíduos com esquizofrenia apresentam performances abaixo da média em medidas avaliativas de domínios neurocognitivos, o que evidencia a importância de estudos voltados para tal temática[10].

A neurocognição engloba as chamadas funções executivas, conjunto de habilidades cognitivas fundamentais para o desenvolvimento e funcionamento do indivíduo, envolvendo funções do campo da memória (memória de trabalho, por exemplo), capacidade de raciocínio, flexibilidade cognitiva, atenção, níveis de aprendizado, criatividade, dentre outras[10].

No contexto do transtorno esquizofrênico, os déficits neurocognitivos mais severos estão correlacionados com prejuízos no funcionamento em comunidade e uma maior gravidade dos sintomas psicóticos, além de associar-se com uma formação educacional mais precária[10]. Nesse sentido, os impactos no funcionamento neurocognitivo estão fortemente associados com os níveis acadêmico e social do sujeito anteriores ao desenvolvimento da psicopatologia, indicando a importância do olhar clínico para o transtorno a partir de uma perspectiva social[11].

Entretanto, apesar da literatura demonstrar que há impactos da esquizofrenia na neurocognição, ainda não há uma definição estabelecida acerca de quais são as funções neurocognitivas mais impactadas em decorrência do transtorno.

A esquizofrenia ainda é, muitas vezes, associada apenas aos sintomas positivos e negativos mais conhecidos (alucinações, delírios e embotamento afetivo), além do fato de que a visão que se tem sobre a cognição do paciente esquizofrênico é, em muitos casos, restrita a aspectos da cognição social, como a dificuldade de interpretação das emoções de outras pessoas através de expressões faciais[11]. Portanto, dado esse contexto, diante da prevalência significativa e dos severos prejuízos à vida funcional e do indivíduo com esse transtorno, mostra-se a importância de analisar os efeitos da esquizofrenia na neurocognição.

MÉTODO

Foi realizado um estudo de revisão de escopo da literatura científica, em abril de 2022, acerca das publicações mais relevantes no que tange aos impactos do Transtorno do Espectro de Esquizofrenia na neurocognição. Sendo assim, as bases de dados selecionadas para a busca dos artigos científicos foram *United States National Library of Medicine* (PubMed), *ScienceDirect* e a *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), utilizando-se os descritores encontrados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) "*Schizophrenia*", "*Disorder*" e "*Cognition*" mediante o operador booleano "AND".

Em relação aos critérios de inclusão, foram selecionados artigos que se encaixassem no objetivo proposto. Ademais, constaram para a seleção das publicações: estudos e ensaios clínicos, estudos comparativos, conjunto de dados, estudos

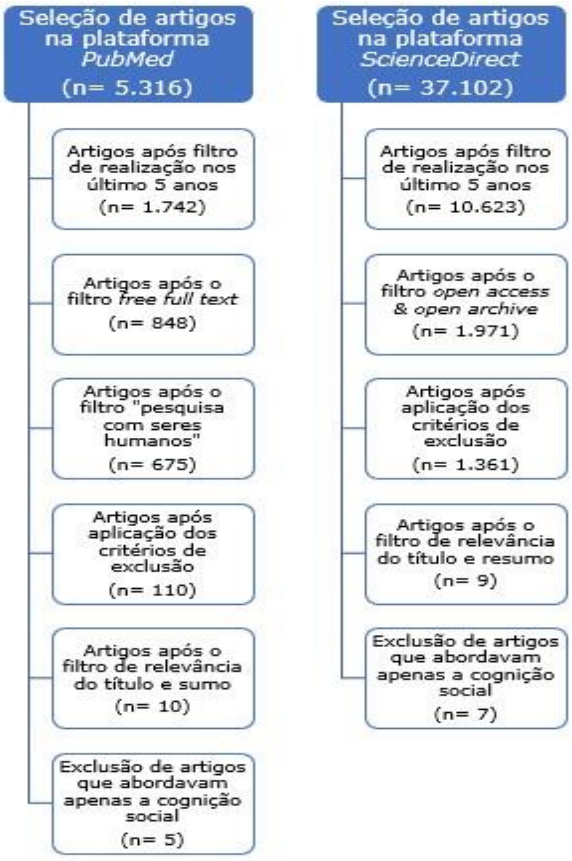
observacionais, estudos clínicos randomizados controlados e estudos de gêmeos, além de artigos realizados nos últimos cinco anos e estudos realizados apenas com seres humanos. Nesse sentido, os critérios de exclusão aplicados na busca dos artigos científicos foram: ser artigo de opinião, revisão, editorial e resumo de eventos científicos, além de publicação indisponível gratuitamente e pesquisas que abordavam o Transtorno do Espectro da Esquizofrenia e a neurocognição, porém não as correlacionaram.

À luz do processo de seleção de artigos, foram encontrados no total 42.418 publicações disponíveis nas bases de dados escolhidas, de forma que no PubMed, inicialmente, foram encontrados 5.316 artigos científicos, sendo 5 deles selecionados para a pesquisa a partir da leitura de títulos e resumos e exclusão por irrelevância do tema frente ao objetivo do estudo, aplicação dos filtros de período de realização da publicação nos últimos cinco anos, *free full text* e pesquisas envolvendo apenas seres humanos, além do cumprimento dos demais critérios de inclusão e exclusão.

Já na busca na *ScienceDirect*, foram encontrados 37.102 artigos científicos, de forma que 8 deles foram escolhidos através da leitura dos títulos e resumos e exclusão por irrelevância do tema diante do objetivo da revisão, utilização dos filtros relacionados ao tempo de realização da pesquisa (cinco anos), *open access & open archive* e a execução dos critérios de inclusão e exclusão, como detalhado na Figura 1, que descreve o processo para

realização da presente revisão. Portanto, se utilizou 13 artigos científicos para a realização da pesquisa[2-7,9-13,16,17].

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos para a revisão.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização dos estudos

Conforme o critério de inclusão acerca do período de publicação dos artigos selecionados para a pesquisa, os estudos variaram entre o ano de 2018 e 2022. Assim, 50% dos artigos foram publicados no ano de 2021 (6 artigos[3-5,9,12,15]), 2 (16,7%) dos artigos foram publicados em 2022[2,10], 3 artigos foram publicados (16,7%) em 2018[6,7,13], 1 (8,3%)

estudo foi publicado em 2020[11] e 1 (8,3%) estudo foi publicado em 2019[16]. As informações acerca do período de publicação estão apresentadas na Figura 2.

Figura 2. Gráfico do número de artigos publicados por ano.

Com relação ao local dos estudos, os artigos selecionados para a presente revisão tiveram predominância de países europeus, sendo 7 (58,3%) deles oriundos da Europa[2,4,5,11-13,16], 3 (25%) do continente asiático[3,6,9] e 2 (16,7%) dos Estados Unidos da América[7,10]. No que tange ao tipo dos estudos, 8 artigos caracterizavam ensaios clínicos[3,5-8,11,13,16], 2 artigos de estudos controlado randomizados[2,4], 1 artigo de estudo transversal[9] e 1 consistia em um estudo prospectivo[12].

Para avaliar os prejuízos neurocognitivos na esquizofrenia, foram utilizadas as escalas *MATRICS*

Consensus Cognitive Battery (MCCB), *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (BACS), *The Schizophrenia Cognition Rating Scale (*SCoRS), *The Wechsler Test of Adult Reading* (WTAR) e a *Screen for Cognitive Impairment In Psychiatry* (SCIP). As informações acerca das características dos estudos revisados estão mais detalhadas na Tabela 1.

Domínios neurocognitivos prejudicados pela Esquizofrenia

O campo da neurocognição engloba uma série de domínios cognitivos fundamentais para o funcionamento humano. Ao dividir uma amostra de pacientes com esquizofrenia em grupos com comprometimento cognitivo relativamente preservado, moderadamente prejudicado e severamente prejudicado, foi visto que o estudo evidenciou que o grupo severamente prejudicado obteve resultados significativamente piores em todos os testes de avaliação neurocognitiva, de forma que os prejuízos mais graves foram vistos na atenção, na velocidade de processamento e na velocidade motora[2]. Além disso, a chave para a compreensão dos déficits cognitivos na esquizofrenia está no comprometimento da velocidade de processamento, fenômeno característico do transtorno[5].

Tabela 1. Caracterização dos estudos revisados.

Nº	Tipo de estudo	Objetivo	Local	Amostra
Oomen 2022[2]	Randomizado	Identificar subtipos cognitivos de transtornos do espectro da esquizofrenia em fase inicial com controles pareados como grupo de referência e avaliar subgrupos cognitivos em relação a medidas volumétricas clínicas e cerebrais.	Holanda	86 participantes com Esquizofrenia, entre 18 e 50 anos.
Karyakina 2021[5]	Ensaio clínico	Construir um modelo de rede de funções neurocognitivas para identificar a gravidade das deficiências nas funções individuais e os vértices centrais de todo o modelo.	Rússia	115 participantes com esquizofrenia (50M e 65F), entre 18 e 55 anos.
Haugen 2021[4]	Randomizado	Investigar o que caracteriza os indivíduos com esquizofrenia que experimentam mais ou menos disfunção executiva subjetiva na vida cotidiana em comparação com o desempenho executivo objetivo em testes neuropsicológicos.	Noruega	66 participantes com esquizofrenia (40M e 26F), entre 16 e 44 anos.
Sampedro 2020[11]	Ensaio clínico	Analisar as diferenças na criatividade entre pacientes com esquizofrenia em comparação com controles saudáveis e explorar o papel potencial das funções executivas e da teoria da mente como mediadores dessa relação.	Espanha	45 participantes com Esquizofrenia (35M e 10F), idade média: 41,58 anos
Chen 2021[9]	Estudo transversal	Explorar as características específicas da função cognitiva em pacientes com esquizofrenia em diferentes estágios e seus fatores de influência.	China	208 participantes com esquizofrenia, entre 16 e 55 anos.
Romanowska 2022[10]	Ensaio clínico	Investigar as associações entre capacidade neurocognitiva atual e pré-mórbida, funcionamento e sintomas em subgrupos neurocognitivos de indivíduos com esquizofrenia.	Estados Unidos	954 participantes com esquizofrenia ou Transtorno Esquizoafetivo.
Hirata 2018[6]	Ensaio clínico	Examinar as diferenças na função cerebral entre pacientes com Transtorno do Espectro Autista e aqueles com Esquizofrenia, em resposta à cognição social e não social, usando espectroscopia de infravermelho próximo funcional.	Japão	26 pacientes (13 com Esquizofrenia e 13 com Transtorno do Espectro Autista).
Menks 2019[7]	Ensaio clínico	Compreender melhor o comprometimento cognitivo em transtornos psicóticos e estágios da doença e testar várias previsões da hipótese de diferentes trajetórias	Estados Unidos	410 participantes (112 com Transtorno Bipolar e 298 com algum transtorno do Espectro da Esquizofrenia)
Berendsen 2021[12]	Estudo prospectivo	Avaliar se os parâmetros cognitivos estão associados aos estágios clínicos em uma grande amostra de pacientes com transtornos do espectro da esquizofrenia e identificar marcadores cognitivos no início do estudo que estão associados à transição de estágio em três e seis anos de acompanhamento.	Holanda e Bélgica	1119 participantes com algum transtorno do espectro da esquizofrenia.
Bucci 2018[13]	Ensaio clínico	Explorar o funcionamento acadêmico e social pré-mórbido em pacientes com esquizofrenia e suas associações com a gravidade dos sintomas negativos e comprometimento neurocognitivo.	Itália	915 participantes com Esquizofrenia, sendo 69,4% homens e 30,6% mulheres, entre 18 a 66 anos.
Masuzawa 2021[3]	Ensaio clínico	Investigar a relação entre comprometimento cognitivo avaliado subjetivamente e neurocognição em pacientes com esquizofrenia.	Japão	50 participantes com esquizofrenia, entre 18 e 65 anos.
Martin-Subero 2021[15]	Ensaio clínico	Avaliar as ativações e desativações associadas à recordação autobiográfica na esquizofrenia.	Espanha	27 participantes com esquizofrenia, entre 18 e 65 anos.

M: Sexo Masculino F: Sexo Feminino.

Ainda nesse contexto, pode-se observar diferenças significativas entre a amostra de pacientes com esquizofrenia e o grupo-controle nos testes de avaliação das funções executivas, tendo como domínio neurocognitivo mais prejudicado a memória de trabalho, além de impactos na criatividade verbal[11].

A memória de trabalho foi um dos domínios cognitivos mais citados como deficitários, atrelada à relação entre o comprometimento cognitivo na esquizofrenia com o funcionamento acadêmico e social pré-mórbido, percebendo-se um déficit maior em funções cognitivas no grupo da amostra com nível mais baixo de funcionamento acadêmico e social pré-mórbido em comparação com o grupo de nível mais alto, sendo essas funções a memória de trabalho, aprendizado verbal, velocidade de processamento, raciocínio e resolução de problemas[13].

O comprometimento da memória de trabalho também foi visto na realização de uma avaliação acerca do funcionamento das funções executivas em pacientes com esquizofrenia da amostra[4], os quais obtiveram um resultado significativamente menor na memória de trabalho, no intervalo de dígitos (avalia a velocidade de processamento) e no sequenciamento de letras e números.

Outra questão analisada por um dos estudos[3] foi o questionamento de uma possível correlação entre os resultados da escala SCoRS-J, a qual avalia o impacto dos déficits cognitivos no funcionamento do dia a dia, com os da

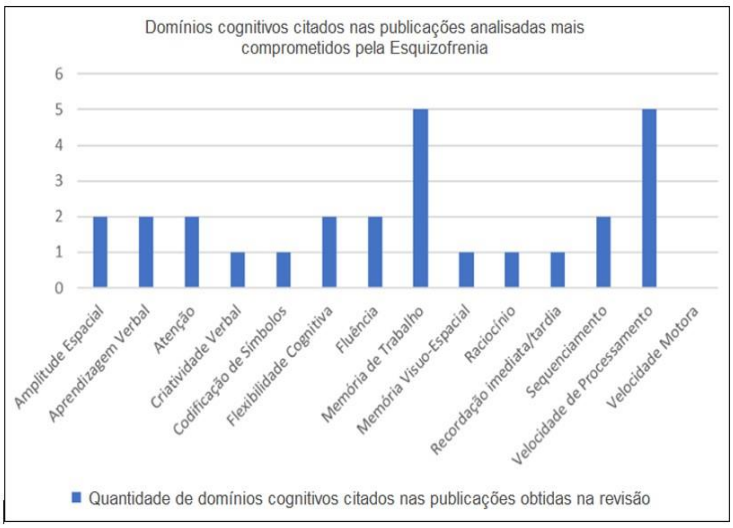
escala BACS-J, uma bateria de avaliação cognitiva realizada para pacientes com esquizofrenia. Nessa perspectiva, se observou uma fraca correlação entre as duas escalas, indicando que os pacientes que apresentavam mais dificuldades em situações do cotidiano que exigem o trabalho de domínios cognitivos possuíam um menor funcionamento atencional.

Dessa forma, os domínios cognitivos mais citados nas publicações no que tange aos prejuízos neurocognitivos na esquizofrenia foram a velocidade de processamento[2,5,7,12,13] e a memória de trabalho[4,7,11-13].

Os achados dos estudos analisados convergem com os resultados da revisão da literatura[14], a qual demonstrou que os principais domínios cognitivos significativamente afetados na esquizofrenia foram a velocidade de processamento e a memória verbal.

Portanto, é possível analisar que tais achados fazem sentido à luz das dificuldades funcionais que os pacientes esquizofrênicos sofrem no que diz respeito a questão do desemprego, visto que habilidades como a velocidade de processamento, memória verbal e a memória de trabalho são altamente exigidas em diversos campos de atuação, dificultando, portanto, a inserção do indivíduo com esquizofrenia no mercado de trabalho. Mais detalhes dos domínios cognitivos constatados nos artigos seguem na Figura 3.

Figura 3. Gráfico dos domínios cognitivos citados nas publicações.



Regiões cerebrais afetadas pelo declínio neurocognitivo

Alguns estudos da presente revisão apresentaram dados acerca de regiões do sistema nervoso central que estiveram associadas ao declínio neurocognitivo na esquizofrenia. Ao analisar as diferenças no volume cerebral entre participantes com esquizofrenia da amostra e o grupo-controle, foi visto que, a nível cortical, as áreas significativamente afetadas nos pacientes da amostra foram o giro pós-central esquerdo, responsável pela integração sensorial; o giro frontal médio caudal esquerdo, associado à velocidade de processamento; e a ínsula esquerda, atrelada à função cognitiva, inteligência e medidas de memória verbal[4].

Já a nível subcortical, toda a substância cinza e mais 20 regiões subcorticais de interesse foram analisadas, no entanto nenhuma alteração significativa foi encontrada. A

respeito da espessura cortical, o grupo severamente prejudicado cognitivamente apresentou um maior afinamento, além de diferenças significativas em regiões frontoparietais em comparação com os grupos relativamente preservados e moderadamente prejudicados cognitivamente[4].

Ademais, o déficit na velocidade de processamento na esquizofrenia está associado a uma diminuição do volume de substâncias brancas (células da glia e axônios) no cérebro, principalmente em regiões como o corpo caloso, áreas frontais, região do cíngulo e a coroa radiante anterior[5].

Quando avaliados os testes de cognição não-social (fluência verbal), os pacientes com esquizofrenia apresentaram disfunções frontopolares (córtex pré-frontal anterior ou frontopolar) em comparação com o grupo-controle da pesquisa, além de que os pacientes com sintomas mais graves do transtorno demonstraram uma menor ativação cerebral nas áreas frontopolares esquerdas durante a realização desses testes[6].

No que se refere ao funcionamento cerebral na memória de pacientes com esquizofrenia, observou-se que os pacientes da amostra diagnosticados com o transtorno apresentavam uma ausência de atividade de regiões cerebrais ativadas em resposta aos estímulos não-evocadores de memória, de forma que as áreas encefálicas que tiveram diferença de atividade significativa entre os dois grupos foram: o giro lingual direito, o cuneus direito, o córtex temporal médio esquerdo e o giro angular direito, sendo

interessante observar que essas 4 áreas estão ligadas justamente com uma maior ativação frente a estímulos não-evocadores de memória no grupo-controle[15].

Diante disso, é possível observar uma predominância de áreas do córtex pré-frontal dentre as regiões significativamente afetadas relacionadas aos prejuízos cognitivos na esquizofrenia. Os achados corroboram com o fato de que o córtex pré-frontal está relacionado, sobretudo, com diversas funções relacionadas à cognição, como as funções executivas, podendo-se citar a memória de trabalho, a capacidade de raciocínio, o planejamento, a resolução de problemas e a flexibilidade cognitiva.

Correlação do estágio clínico da esquizofrenia com o impacto neurocognitivo

Alguns estudos da presente revisão investigaram uma possível correlação do nível do déficit neurocognitivo na esquizofrenia com o estágio clínico do transtorno. Assim, dividida uma amostra em pacientes que tiveram apenas o primeiro episódio psicótico e os já estão clinicamente estáveis, o resultado foi de desempenho significativamente pior do primeiro grupo em relação ao segundo nos testes de avaliação da neurocognição, o que possivelmente pode ser explicado pelos danos nas sinapses nervosas e na barreira hematoencefálica característicos desse estágio, devido a um curto bombardeio de citocinas pró-inflamatórias e uma redução de citocinas anti-inflamatórias[9].

A maior gravidade dos impactos cognitivos em pacientes de primeiro episódio psicóticos também foi vista na revisão narrativa[16], a qual demonstrou que o aumento dos prejuízos cognitivos foi maior nas fases dos sintomas prodrômicos até o primeiro episódio psicótico, prejuízos estes que demonstraram relativa estabilidade do primeiro episódio psicótico até os estágios mais crônicos do transtorno.

No entanto, uma relação inversa também foi observada, pois outra pesquisa[7] evidenciou que o impacto cognitivo foi mais severo nos pacientes em estágio crônico da esquizofrenia do que nos pacientes em estágios iniciais do transtorno, de forma que os principais efeitos do estágio do transtorno foram vistos na recordação imediata da memória verbal, memória de trabalho, velocidade de processamento e fluência verbal.

Também se sugeriu que os pacientes em estágios mais crônicos da esquizofrenia possuem um maior comprometimento cognitivo[7], ao evidenciar em seus resultados um declínio significativo na memória de trabalho e na velocidade de processamento em indivíduos nos estágios mais avançados do transtorno[12].

Diante dessa contradição dos resultados de diferentes estudos acerca da relação do comprometimento cognitivo da esquizofrenia com o estágio do transtorno, se faz importante atentar-se para a necessidade de realização de mais estudos acerca dessa questão. Esses estudos teriam como finalidade chegar à conclusão se há de fato uma correlação significativa

do declínio da cognição com determinada fase do transtorno, além da identificação da possível influência de fatores externos, como o perfil socioeconômico e educacional dos pacientes das amostras utilizadas ou algum fator enviesado não observado.

Correlação do grau de comprometimento neurocognitivo com a gravidade dos sintomas da esquizofrenia

Uma questão que foi discutida em alguns artigos da vigente revisão foi a existência de uma correlação entre o nível do comprometimento neurocognitivo na esquizofrenia com a gravidade dos sintomas do transtorno. Assim, em uma amostra pacientes com esquizofrenia que 84,2% eram classificados como "deteriorado" conforme o nível do déficit cognitivo, foi apresentado que este grupo considerado deteriorado, em comparação com o grupo classificado como "preservado", apresentou resultados consideravelmente piores na avaliação de sintomas da esquizofrenia, evidenciando uma íntima relação do nível dos sintomas negativos do transtorno com o declínio neurocognitivo[10].

A relação entre os sintomas negativos da esquizofrenia com o prejuízo cognitivo do transtorno também foi vista numa revisão semi-sistemática[17], a qual demonstrou que o os sintomas negativos funcionam como mediadores do comprometimento cognitivo nos pacientes esquizofrênicos, de forma que a remediação cognitiva demonstrou estar associada com a melhora de alguns sintomas negativos,

como a desmotivação por exemplo. Tal achado evidencia a importância de uma visão integral do transtorno por parte dos profissionais, de forma que os sintomas, apesar de apresentarem distinções e classificações, não podem ser avaliados de forma isolada um dos outros pelas escalas e medidas de avaliação.

CONCLUSÃO

Os resultados do estudo permitem aos autores concluírem que a esquizofrenia está significativamente associada a um declínio na neurocognição, tendo em vista os diversos domínios neurocognitivos substancialmente prejudicados em indivíduos portadores do transtorno. Diante dos achados, as funções neurocognitivas mais prejudicadas foram a memória de trabalho e a velocidade de processamento, evidenciando assim a importância de um olhar mais direcionado para tais déficits no processo de reabilitação cognitiva em pacientes esquizofrênicos.

Entretanto, não foi possível inferir se há uma correlação direta entre o grau de comprometimento neurocognitivo e o estágio do transtorno, visto que os estudos utilizados na revisão apontaram diferentes resultados, o que demonstra a necessidade de mais pesquisas para avaliar essa questão de fundamental importância na compreensão do declínio neurocognitivo na esquizofrenia.

No que tange ao nível dos déficits na neurocognição com a gravidade dos sintomas do transtorno, conclui-se que há uma correlação direta principalmente no que diz respeito

aos sintomas negativos da esquizofrenia, compreensão que é de fundamental importância mediante o processo de controle dos sintomas ao longo do tratamento.

REFERÊNCIAS

1.American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Porto Alegre: Artmed, 2014.

2.Oomen PP, Gangadin SS, Begemann MJH, Visser E, Mandl RCW, Sommer IEC. The neurobiological characterization of distinct cognitive subtypes in early-phase schizophrenia-spectrum disorders. Schizophr Res 2022;241:228-37. https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.02.006

3.Masuzawa T, Hashimoto T, Yotsumoto K. Subjectively-assessed cognitive impairment and neurocognition associations in schizophrenia inpatients. Schizophr Res Cog 2022;27:100218. https://doi.org/10.1016/j.scog.2021.100218

4.Haugen I, Stubberud J, Ueland T, Haug E, Øie MG. Executive dysfunction in schizophrenia: Predictors of the discrepancy between subjective and objective measures. Schizophr Res Cog 2021;26:100201. https://doi.org/10.1016/j.scog.2021.100201

5.Karyakina M, Shmukler A. Network analysis of cognitive deficit in patients with schizophrenia spectrum disorders. Schizophr Res Cog 2021;26:100213. https://doi.org/10.1016/j.scog.2021.100213

6.Hirata K, Egashira K, Harada K, Nakashima M, Hirotsu M, Isomura S, *et al*. Differences in frontotemporal dysfunction during social and non-social cognition tasks between patients with autism spectrum disorder and schizophrenia. Sci Rep 2018;8:3014. https://doi.org/10.1038/s41598-018-21379-w

7.Menkes MW, Armstrong K, Blackford JU, Heckers S, Woodward ND. Neuropsychological functioning in early and chronic stages of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. Schizophr Res 2019;206:413-9. https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.10.009

8.World Health Organization. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics (endereço na Internet]. Who.int. 2019. Disponível em: https://icd.who.int/browse11/l-m/en

9.Chen S, Liu Y, Liu D, Zhang G, Wu X. The difference of social cognitive and neurocognitive performance between patients with schizophrenia at different stages and influencing factors. Schizophr Res Cog 2021;24:100195. https://doi.org/10.1016/j.scog.2021.100195

10.Romanowska S, Best MW, Bowie CR, Depp CA, Patterson TL, Penn DL, *et al*. Examining the association of life course neurocognitive ability with real-world functioning in schizophrenia-spectrum disorders. Schizophr Res Cog 2022;29:100254. https://doi.org/10.1016/j.scog.2022.100254

11.Sampedro A, Peña J, Ibarretxe-Bilbao N, Sánchez P, Iriarte-Yoller N, Ledesma-González S, *et al*. Mediating role of cognition and social

cognition on creativity among patients with schizophrenia and healthy controls: Revisiting the Shared Vulnerability Model. Psychiatr Clin Neurosci 2019;74:149-55. https://doi.org/10.1111/pcn.12954
12.Berendsen S, Nummenin E, Schirmbeck F, de Haan L, van Tricht MJ, Amelsvoort, *et al*. Association of cognitive performance with clinical staging in schizophrenia spectrum disorders: a prospective 6-year follow-up study. Schizophr Res Cog 2022;28:100232. https://doi.org/10.1016/j.scog.2021.100201
13.Bucci P, Galderisi S, Mucci A, Rossi A, Rocca P, Bertolino A, *et al*. Premorbid academic and social functioning in patients with schizophrenia and its associations with negative symptoms and cognition. Acta Psychiatr Scand 2018;138:253-66. https://doi.org/10.1111/acps.12938
14.Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. Neuropsychol Rev 2018;28:509-33. https://doi.org/10.1007/s11065-018-9388-2
15.Martin-Subero M, Fuentes-Claramonte P, Salgado-Pineda P, Salavert J, Arevalo A, Bosque C, *et al*. Autobiographical memory and default mode network function in schizophrenia: an fMRI study. Psychol Med 2019;51:121-8. https://doi.org/10.1017/S0033291719003052
16.Fett A-KJ, Reichenberg A, Velthorst E. Lifespan evolution of neurocognitive impairment in schizophrenia - A narrative review. Schizophr Res Cog 2022;28:100237. https://doi.org/10.1016/j.scog.2022.100237
17.Kharawala S, Hastedt C, Podhorna J, Shukla H, Kappelhoff B, Harvey PD. The relationship between cognition and functioning in schizophrenia: A semi-systematic review. Schizophr Res Cog 2022r;27:100217. https://doi.org/10.1016/j.scog.2021.100217