



**INSTITUTO SUPERIOR
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
NORTE**

Pedro Emanuel Magalhães Lopes Moutinho de Carvalho

**A influência da terapêutica de antipsicóticos típicos e atípicos na
Psicose Esquizofrénica: A relevância nas funções executivas**

Tese de Mestrado em Neuropsicologia Clínica

2011/2012

Pedro Emanuel Magalhães Lopes Moutinho de Carvalho

**A influência da terapêutica de antipsicóticos típicos e atípicos na
Psicose Esquizofrénica: A relevância nas funções executivas**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Neuropsicologia Clínica submetida
ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Norte.

Orientador: Prof. Doutor Luís Coelho Monteiro

2011/2012

Resumo

Este estudo pretende avaliar a influência das diferentes terapêuticas psicofarmacológicas (administração de antipsicóticos típicos e atípicos) no tratamento da Psicose Esquizofrénica ao nível das funções executivas, de forma a permitir o estudo das mesmas tendo em conta os factores iatrogénicos que influenciam os resultados das avaliações neuropsicológicas neste domínio.

Apesar de já existir investigação sobre este problemática, não encontramos na revisão de literatura efectuada, nenhum estudo que recorresse à *BADS (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome)*. Este instrumento de avaliação tem vindo a ser considerado uma bateria de eleição para a avaliação do funcionamento executivo, uma vez que esta prova se caracteriza por uma elevada validade ecológica.

Com a possível descoberta de diferenças significativas entre as diferentes terapêuticas e efeitos subsequentes ao nível das funções executivas, este estudo objectiva a identificação dos factores iatrogénicos das terapêuticas, de forma a perceber a contaminação dos resultados, aquando da necessidade do estudo neuropsicológico do comprometimento das funções executivas nestes doentes.

Para o efeito, recrutamos 41 participantes diagnosticados com psicose esquizofrénica, estando 20 medicados com antipsicóticos típicos e 21 com antipsicóticos atípicos.

Contrariamente às nossas expectativas, os resultados globais da *BADS* não evidenciam diferenças significativas na comparação de grupos. Foram encontradas apenas diferenças significativas residuais numa das seis sub-provas da *BADS*, entre estes dois tipos de medicação quanto ao seu impacto no funcionamento executivo.

Palavras Chave: *psicose esquizofrénica, antipsicóticos típicos; antipsicóticos atípicos; funções executivas; BADS*

Abstract

The purpose of this study is to evaluate the influence of different psychopharmacological therapies (administration of typical and atypical antipsychotics) in the treatment of Schizophrenic Psychosis at the level of executive functions, to allow the study of the same in view of the iatrogenic factors that influence the results of the neuropsychological evaluations in this area.

Investigations of this nature have already been performed, however, in the literature review carried out, it was not found any that had resorted to *BADS* (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome), which is a test of easy application in clinical practice, taking into account its characteristics of high ecological validity as regards as the study of executive functions and dysexecutive syndromes.

With the possible discovery of significant differences between the various therapies and subsequent effects at the level of executive functions, this study aims to identify and isolate the iatrogenic factors of therapies, to realize the contamination of the results, when the necessity of the neuropsychological study of the impairment of executive functions in these patients.

Forty one patients participated, diagnosed with schizophrenic psychosis, 20 being treated with typical antipsychotics and 21 with atypical antipsychotics.

Despite our expectations, the overall results of *BADS* do not show significant differences between the two groups. Only residual significant differences were found in one of the six sub-tests of the *BADS* between these two types of medication concerning their impact on executive functioning.

Keywords: *schizophrenic psychosis, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, executive functions, BADS*

Agradecimentos

Os meus agradecimentos vão para todos os que me apoiaram e orientaram na realização desta tese:

À minha família: pais, irmãos, namorada

Aos meus professores: Doutor Luís Monteiro, Dr. Paulo Pimentel e Dra. Dulce Maia

E a todos os meus amigos que se demonstram uma das maiores forças locomotoras da minha vida.

Lista de Acrónimos e Abreviaturas

BADS- *Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome*

CCA- Cortex Cingulado Anterior

CHTMAD- Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro

CMP-Cortex Medial Pré-frontal

CPFDL- Cortex Pré- Frontal Dorsolateral

IM- Intra Muscular

PET- Tomografia de Emissões de Positrões

NAA- N- acetil- aspartato

NMDA- N-metil D- aspartato

RMN- Ressonância Magnética Nuclear

SP- Serviço de Psiquiatria

WCST- *Wisconsin Card Sorting Test*

Índice de Quadros

Quadro 1. *Sintomas Primários e Secundários da Esquizofrenia*

Quadro 2. *Sintomas Positivos e Negativos da Esquizofrenia*

Quadro 3. *Resumo dos resultados da meta análise levada a cabo por Heinrichs e Zakzanis*

Quadro 4. *Lista de antipsicóticos típicos e atípicos*

Quadro 5. *Caracterização da amostra de doentes*

Quadro 6. *Médias e desvios padrão, graus de liberdade, valor t e significância da soma dos resultados padronizados das sub-provas da BADS*

Quadro 7. *Médias e desvio padrão, graus de liberdade, valor t e significância dos resultados padronizados das sub-provas da BADS*

Quadro 8. *Médias e desvios padrão, graus de liberdade, valor t e significância no que diz respeito ao tempo de execução da prova Alteração das Regras e Programa de Acção e Procura da Chave*

Quadro 9. *Médias e desvios padrão, graus de liberdade, valor t e significância do número de erros cometidos na prova Alteração das Regras.*

Índice de Figuras

Figura 1. Classificação geral e média da pontuação total padronizada dos sujeitos de cada grupo.

Figura 2. Tempo de execução da prova Alteração da Regra por parte de cada grupo da amostra.

Figura 3. Número de erros cometidos por cada grupo da amostra na prova Alteração da Regra2.

Índice

Introdução.....	9
Parte 1- Enquadramento Conceptual.....	10
1.1- Tipos de Esquizofrenia.....	11
1.2- Alterações Comportamentais.....	12
1.3- Alterações Cognitivas e Relação Neuroanatômica.....	14
1.4- Alterações Neuroanatômicas.	15
1.5- Alterações Neuropsicológicas da Psicose Esquizofrénica.....	17
1.6- Alterações Neuroquímicas.....	23
1.7- Tratamento.....	26
Parte 2- Enquadramento Empírico.....	29
2.1- Objectivos.....	29
2.2- Hipótese Experimental.....	29
2.3- Método.....	29
2.3.1- Amostra.....	29
2.3.2- Materiais.....	31
2.3.4- Procedimentos.....	35
2.3.5- Tratamento e Análise Estatística.....	36
2.4- Resultados.....	36
2.4.1- Discussão de Resultados.....	41
2.5- Conclusão.....	43
Bibliografia.....	45
Artigo.....	52

Introdução

A psicose esquizofrénica é uma patologia do foro psiquiátrico que compromete cognitivamente, de uma forma geral, o paciente. A sua etiologia é desconhecida e tem sido objecto de grande estudo e investigação. São propostas causas neuroanatómicas, neuroquímicas, genéticas e neuropsicológicas que se reflectem nos comportamentos característicos desta patologia. A terapêutica desta perturbação permite uma melhoria ao nível sintomatológico mas não necessariamente ao nível cognitivo.

Sabendo-se que a abordagem terapêutica nos doentes com psicose esquizofrénica é essencialmente dividida em dois grupos (antipsicóticos típicos e atípicos) que são administrados em função da estratégia e opção terapêutica, custo e ambiente sócio- económico do doente. Não existe uma sobreposição terapêutica, isto é, o doente é tratado apenas com uma destas terapêuticas.

Parece ser do senso clínico comum que os antipsicóticos atípicos poderão ter vantagens quanto ao funcionamento cognitivo do doente comparativamente com os antipsicóticos típicos.

Neste sentido, propõe-se neste estudo, avaliar a influência da terapêutica antipsicótica nas funções executivas dos doentes diagnosticados com psicose esquizofrénica.

Os estudos que se dedicam à temática da relação dos antipsicóticos com as funções executivas têm sido pautados pela aplicação e interpretação de resultados do WCST (*Wisconsin Card Sorting Test*) que se traduzem em grande parte através de diferenças não significativas entre cada uma das terapêuticas.

Uma vez que na revisão bibliográfica não foram encontrados estudos que recorressem à aplicação da BADS (*Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*) e, sendo esta uma bateria de testes desenhada com o objectivo de avaliar o funcionamento executivo e a síndrome desexecutiva e, tendo esta uma grande validade ecológica, ficou clara a pertinência da sua aplicação neste estudo.

A amostra utilizada é composta por 41 doentes diagnosticados com psicose esquizofrénica, estando 20 medicados com antipsicóticos típicos e 21 com antipsicóticos atípicos, por psiquiatras do Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar de Trás- os- Montes Alto Douro, EPE.

Parte 1

Enquadramento Conceptual

Após um século de pesquisa acerca das causas e mecanismos da esquizofrenia, não foram ainda identificados marcadores biológicos específicos ou uma patogénese clínica que defina esta doença.

Em 1913, Emil Kraepelin propôs, pela primeira vez, que a esquizofrenia se relaciona com a deterioração progressiva e normalmente, com “triste” resultado final. Essa opinião acerca da Psicose Esquizofrénica foi dominante durante a maior parte do século XX. Hoje em dia é consensual que esta visão não é a mais correcta (Kolb & Wishaw, 2002).

A maioria dos doentes parece ficar num nível bastante estável, após os primeiros anos de exibição de sintomas, com pequena evidência de um declínio no funcionamento neuropsicológico. Os sintomas vão e vêm mas a gravidade é relativa após os primeiros episódios (Cardoso, 2002).

O diagnóstico da Esquizofrenia é feito de acordo com os critérios do DSM-IV, que são observáveis durante o curso natural da doença e não de acordo com os achados estruturais e fisiológicos. O padrão sintomatológico geral da esquizofrenia é muito divergente e, atendendo a um padrão neuronal subjacente, como explicação para as mudanças comportamentais e psíquicas, torna-se difícil estabelecer a relação com uma rede ou estrutura cerebral única (Fallon, Opole, & Potkin, 2003).

A esquizofrenia é uma patologia essencialmente caracterizada por: pensamentos desorganizados, alucinações, ilusões e défices cognitivos. A sua susceptibilidade é 60% genética e 40% ambiental (Cardoso, 2002).

Embora a sua neuropatologia conclusiva ainda não tenha sido definida, ela inclui ventriculomegalia, perda e desorganização neuronal difusa e diminuição do fluxo sanguíneo frontal e do metabolismo. Estudos neuroquímicos verificam, de forma evidente, uma disfunção dopaminérgica. A patologia envolve estruturas corticais e subcorticais (Afifi & Bergman, 2007).

1.1 Tipos de Esquizofrenia:

Actualmente são considerados, segundo a classificação do DSM IV- TR, vários tipos desta doença:

A **esquizofrenia simples** caracteriza-se por um desenvolvimento insidioso associado a um marcado isolamento social e uma diminuição no desempenho laboral e intelectual. Neste tipo de esquizofrenia não se encontram habitualmente os sintomas positivos observados o que por vezes leva a que o diagnóstico deste tipo seja por este motivo, menos evidente. Existe por parte destes doentes uma certa apatia e um sentimento de indiferença face ao mundo exterior. É frequente a presença de uma falta de iniciativa e perda de vontade.

A evolução arrastada do quadro clínico e a quebra das relações e afectivas por superficialidade das mesmas levando estes doentes a cair frequentemente na marginalidade (Cardoso, 2002).

No caso da **forma hebefrénica ou desorganizada** os sintomas afectivos e as alterações do pensamento são destacados. Estão presentes ideias delirantes desorganizadas e não sistematizadas. Os doentes com esta forma de psicose esquizofrénica apresentam um contacto muito pobre com a realidade e uma marcada regressão das faculdades mentais. Existe a possibilidade de ocorrer irritabilidade marcada nalguns doentes associada a comportamentos agressivos, levando erroneamente, nalguns casos a serem interpretados como comportamentos anti-sociais (psicopáticos).

A esquizofrenia do **tipo paranóide** é a forma da doença mais facilmente identificada, uma vez que os sintomas positivos da esquizofrenia predominam. O quadro clínico inclui um delírio (s) paranóide (s) relativamente bem organizado (s). Existe um maior contacto com a realidade comparativamente com a esquizofrenia do tipo hebefrénico ou desorganizado. O comportamento encontra-se condicionado devido às ideias delirantes paranóides e alucinações auditivo- verbais apresentadas frequentemente por estes doentes. Tipicamente os doentes são desconfiados, reservados, podendo nalguns casos apresentar comportamentos agressivos decorrentes

de ideias delirantes, sendo estas, frequentemente, de temática persecutória, ou ainda às alucinações auditivo- verbais que podem ser de comando ou imperativas.

A **forma catatónica** é na actualidade, extremamente rara, e pode ser caracterizada por um predomínio de sintomas motores e por alterações da actividade, que podem escalar desde um estado de estupor acinético até um estado excitatório. A flexibilidade cérea está presente neste quadro clínico e caracteriza-se pela adopção, por parte do doente, de uma posição imóvel de longa duração. São também frequentes nesta forma de esquizofrenia, os risos imotivados, a repetição de movimentos motores e sem significado (estereotípias). Pode também haver repetição das palavras do interlocutor (ecolália) ou dos seus movimentos (ecopraxia).

A **esquizofrenia do tipo residual** caracteriza-se pela insuficiência de sintomas encontrados para a formulação de um diagnóstico de um outro tipo de esquizofrenia. Existe um predomínio sintomatológico do tipo negativo que se reflecte num isolamento social marcado, embotamento afectivo, e uma pobreza ao nível do conteúdo do discurso e do pensamento. Este tipo de esquizofrenia pode ser observada com maior frequência nos doentes com longos anos de evolução e que se encontram nalguns casos, há muitos anos internados em hospitais psiquiátricos.

1.2 Alterações Comportamentais

As características típicas da Esquizofrenia, como a percepção alterada, as alucinações auditivas, atribuição de significados bizarros ou atribuição de significados a eventos quotidianos e a adopção de um sistema de falsas crenças, assim como défices cognitivos, implicam uma disfunção dos circuitos fronto-subcorticais e anomalias na neurotransmissão dopaminérgica (Nosarti & Shergill, 2008).

Os sintomas da Esquizofrenia podem ser divididos em dois grupos: sintomas primários e secundários e consequentemente sintomas negativos e positivos.

Quadro 1.

Sintomas Primários e Secundários da Esquizofrenia

Primários	Secundários
<ul style="list-style-type: none">- Somatogéneos- Inderiváveis- Precoces- Constantes- Incompreensíveis	<ul style="list-style-type: none">- Psicogéneos- Deriváveis- Tardios- Inconstantes- Compreensíveis

No plano clínico, a semiologia a estudar e classificar com vista ao diagnóstico volta-se mais para a presença dos chamados sintomas positivos e negativos:

Quadro 2.

Sintomas Positivos e Negativos da Esquizofrenia

Positivos	Negativos
<ul style="list-style-type: none">- Inserção do Pensamento- Transmissão do Pensamento- Eco do Pensamento- Roubo do Pensamento- Alucinações auditivas na 3ª pessoa- Alucinações auditivas na 2ª pessoa- Delírios de influência- Delírios de referência- Delírios paranóides	<p>Embotamento afectivo (atimia)</p> <ul style="list-style-type: none">- Expressão facial invariável- Diminuição dos movimentos espontâneos- Ausência de gestos expressivos- Ausência de inflexões vocais <p>Alogia- pobreza da fala</p> <ul style="list-style-type: none">- Pobreza nos conteúdos da linguagem- Aumento do tempo de latência de resposta <p>Apatia (abulia)</p> <ul style="list-style-type: none">- Descuido no arranjo pessoal e na higiene- Pouco empenho a nível do trabalho- Falta de energia <p>Anedonia (associabilidade)</p> <ul style="list-style-type: none">- Perda de interesse na diversão- Perda de interesse pelo sexo- Incapacidade de sentir intimidade- Incapacidade para criar amigos

1.3 Alterações Cognitivas e Relação Neuroanatômica

Os sintomas psicóticos não são a única manifestação da esquizofrenia e a consciência acerca dos défices cognitivos têm propulsionado a investigação das funções neuropsicológicas dos sujeitos com esquizofrenia. (Nosarti & Shergill, 2008)

Os principais domínios cognitivos afectados incluem a atenção, funções executivas, memória de trabalho e aprendizagem. Estas funções neuropsicológicas são moduladas, em parte, pelo córtex pré-frontal. O circuito pré-frontal dorsolateral tem sido associado principalmente com a memória de trabalho e as estratégias executivas (eficiência da capacidade de memória de trabalho, planeamento e estratégias de resolução de problemas), o circuito cingulado anterior está envolvido na motivação (Glahn , et al., 2005) e no processo de inibição de resposta (Rubya, et al., 2001). A alteração da activação neuronal (hipoactivação) no córtex pré- frontal dorsolateral (CPFDL) durante a performance de várias actividades cognitivas está bem documentada na esquizofrenia, especialmente se envolvem a memória episódica e de trabalho e a inibição de resposta. Sendo também a activação do CPFDL associada a défices na performance de actividades. Quanto maior for a activação, maior será a performance e quanto menor for a activação, maior será o aparecimento de défices comportamentais. Alguns autores conjecturam que a falha na memória de trabalho, é responsável pela manutenção e actualização da informação, dirigindo o processo cognitivo e comportamental que pode explicar algumas características da esquizofrenia, especialmente ao nível dos sintomas negativos e desorganização de pensamento (Nosarti & Shergill, 2008).

Através de estudos que recorrem à imagiologia por ressonância magnética funcional, tem-se observado um aumento da activação noutras áreas frontais tais como: córtex cingulado anterior (CCA) e regiões do lobo frontal esquerdo, comparativamente com o grupo de controlo, indicam que as anomalias na activação na esquizofrenia não estão confinadas ao CPFDL e que, talvez, os processos de hipo e hiperactivação seriam melhor compreendidos atendendo a toda a rede neuronal das áreas cerebrais envolvidas em tarefas específicas e fazendo inferências com os mecanismos biológicos envolvidos (Glahn , et al., 2005).

De um ponto de vista geral, tem sido proposto que os défices neuropsicológicos na esquizofrenia podem estar associados, não com disfunções focais cerebrais, mas sim com disrupções de vias definidas de processamento de informação (Nosarti & Shergill, 2008).

É também aceite um modelo de dismetria cognitiva em que é proposto um comprometimento funcional ao nível do circuito cortico- subcortical- cerebelar (Stephen, Baldewey, & Friston, 2006 cit in. Nosarti & Shergill, 2008). De acordo com este modelo, um complexo padrão de défices e compensação adaptativa envolverá redes neuronais individuais de forma diferenciada. O conceito de dismetria remete para um processo geral e básico (metaprocesso) que está por detrás dos sistemas cognitivos (por exemplo: memória e atenção) ou sub- sistemas (por exemplo: memória de trabalho e codificação). Os estudos de neuroimagem funcional suportam a hipótese de dismetria cognitiva e alterações de conexão funcionais em sub-sistemas cognitivos selectivos como: fronto-temporal, fronto-parietal e cortico- subcortical- cerebelar (Stephen, et al., 2006 cit in. Nosarti & Shergill, 2008)

1.4 Alterações Neuroanatômicas

De acordo com estudos realizados, que recorreram a imagem de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), os doentes com esquizofrenia apresentam uma diminuição geral do volume cerebral e uma redução da substância cinzenta e um aumento do volume ventricular (Daniel et al., 1991; Shenton et al., 2001; Steen et al., 2006; Ward et al., 1996; Wright et al., 2000 cit. In Keshavan et al., 2008).

Foram, também, detectadas reduções ao nível das estruturas do lobo temporal, em particular do hipocampo, amígdala e do sulco temporal superior(Lawrie and Aberkmeil, 1998; Nelson et al., 1998 cit. In Keshavan et al., 2008); do tálamo e do córtex pré-frontal e corpo caloso (Woodruff et al., 1995 cit. in Keshavan et al., 2008).

A redução da substância cinzenta na área dos lobos mediais temporais correlaciona-se com comprometimentos mnésicos, enquanto que a redução ao nível do sulco temporal superior se correlaciona com o aparecimento de sintomas positivos característicos da esquizofrenia (Honea et al., 2005 cit. in Keshavan et al. 2008)

Como possível etiologia da esquizofrenia, chegou a sugerir-se que desenvolvimento assimétrico e anomalias na dominância cerebral podem remeter para a vertente genética desta patologia (Crow et al., 1989, DeLisi et al., 1994 cit . in Keshavan et al., 2008).

Algumas alterações estruturais, como, por exemplo, o aumento do volume dos gânglios basais pode estar relacionado com o tratamento com antipsicóticos típicos (Chakos et al., 1994; Keshavan, 1994; Sherk & Falkai, 2006 cit in. Keshavan et al., 2008), e os antipsicóticos atípicos podem estar relacionados com a diminuição do volume dos gânglios basais (Keshavan et al., 2008).

Constatou-se que as diminuições estruturais ao nível do corpo caloso e noutros tractos fibrosos poderão estar relacionados com défices cognitivos (Keshavan et al., 2008).

Recorrendo a técnicas neuroimagéticas *in vivo*, é possível observar uma falha na activação do córtex pre-frontal dorsolateral (CDLPF) durante a execução de tarefas cognitivas mediadas por esta estrutura (hipofrontalidade) (Berman & Meyer-Lindberg, 2004 cit. in Keshavan et al., 2008).

O volume reduzido do CPFDL na esquizofrenia é associado a uma pobre capacidade de atenção/execução e abstracção e, mais recentemente, foi associado à redução volumétrica do CCA, que se traduz num défice de funcionamento cognitivo (Keshavan et al., 2008).

Foram observadas também evidências de afectação no hipocampo. Este é associado primariamente às funções mnésicas, quando associado à amígdala fazem parte do sistema fronto-límbico medial, postulando-se assim, haver uma relação estrutural da disfunção frontal com áreas pré- frontais (Szesko et al., 2002 cit. in Rusch, et al., 2008)

Em síntese, doentes com psicose esquizofrénica revelam alteração morfológica cerebral global destacando reduções proeminentes localizadas e, também ao nível de conexões neuronais envolvendo particularmente o cortex medial, temporal superior e pré-frontal. Estas anomalias são subtis e parecem persistir ao longo do curso da doença (Keshavan et al., 2008).

1.5 Alterações Neuropsicológicas na Psicose Esquizofrénica

O comprometimento cognitivo geral é considerado uma das características primárias da esquizofrenia (Bozikas et al., 2006). Dados da investigação sugerem que as alterações cognitivas nos doentes com esquizofrenia variam entre 1.5 a 2 desvios padrão abaixo dos valores dos controlos saudáveis nas mais variadas dimensões cognitivas (Gold, 2004; Heinrich & Zakzanis, 1998; Saykin et al., 1991); os défices cognitivos apressam os sintomas positivos e negativos (Crow et al., 1995), mantendo-os constantes ao longo do tempo, podendo, nalguns casos verificar-se uma deterioração progressiva após, mesmo após o indulto desta, os sintomas cognitivos persistem (Tandon, Nasrallah, & Keshavan, 2009).

Os domínios neuropsicológicos a ter em conta e que se destacam nos doentes com psicose esquizofrénica são: atenção, memória, velocidade psicomotora, linguagem e funções executivas (Jaeger, Czobor, & Berns, 2003; Glahn, et al., 2005).

Atenção

A recente investigação neuropsicológica sugere que a atenção não é um processo unitário e envolve diferentes componentes operacionais mediadas por múltiplas estruturas cerebrais. No entanto, os recentes estudos neuropsicológicos que assentam nesta premissa, pouco acrescentam na compreensão dos défices na esquizofrenia comparativamente com os estudos mais antigos que sugerem que a maior parte dos processos atencionais como: alerta, atenção sustentada, codificação e *shifting*; se encontram comprometidos até certo ponto. Não é possível isolar uma etapa em particular do processamento atencional nem identificar se forma isolada qual estará afectado nesta patologia. Estas premissas podem apresentar-se decepcionantes do ponto de vista da especificidade neuroanatômica, mas existem poucas dúvidas de que o comprometimento atencional é um dos défices cognitivos mais observados na psicose esquizofrénica (Goldberg & Gold, 2000).

O *Continuous Performance Test* (CPT) tem desempenhado um papel central no estudo da atenção sustentada. Os doentes esquizofrénicos cometem um número

excessivo de erros, falhando as respostas aos diferentes estímulos. Embora o CPT avalie tipicamente a atenção sustentada, o tipo de erros cometidos ao longo do teste remete para possíveis comprometimentos na atenção selectiva e na rapidez de resposta (Goldberg & Gold, 2000).

Memória

As funções mnésicas têm sido objecto de estudo nesta patologia. A recordação de pares de palavras, histórias, números e desenhos geométricos tem sido relatada como deficiente (Saykin et al., 1991). Estes défices destacam-se ao nível de um comprometimento intelectual geral. Por exemplo, Gold et al. (1992b) refere que os doentes esquizofrénicos apresentam grandes discrepâncias entre o quociente de inteligência e a *Weschler Memory Scale- Revised Memory Index*, apresentando esta última, resultados inferiores e não os atribuindo causalmente a uma disfunção atencional.

Várias etapas do processamento da memória declarativa encontram-se afectadas. Estudos sugerem que os doentes esquizofrénicos utilizam estratégias de codificação ineficientes, portanto não tiram proveito das regularidades semânticas (Gold et al. 1992). Estratégias de recuperação ineficiente ou pouco esforço na recuperação também foram verificadas. Quando é avaliada a memorização de conteúdos após um intervalo de 20 ou mais minutos, os doentes demonstram uma aceleração moderada do esquecimento comparativamente aos sujeitos normais (Gold et al, 1992b; Goldberg et al. 1993) e contrariamente aos doentes amnésicos que apresentam uma aceleração marcada ao nível do esquecimento. A aprendizagem de itens baseados em listas de palavras também foi estudada. Os doentes esquizofrénicos apresentam capacidade para aprender estas listas, mas obtêm pontuações inferiores às dos sujeitos de controlo. A memória reduzida para as porções iniciais das listas de palavras (efeito de primazia) também foi descoberta (Manschreck et al. 1991). Estes três factores de informação (aprendizagem lenta, esquecimento moderado e ausência do efeito de primazia) pode indicar que os doentes têm apresentam um comprometimento na consolidação da informação no armazenamento a longo prazo.

Paradigmas de reconhecimento que envolvem estratégias de procura pouco elaboradas (onde os doentes com esquizofrenia apenas têm que identificar se o item lhes é familiar ou se foi apresentado recentemente) podem desta forma ajudar na medição psicométrica da consolidação de informação embora apresentem resultados conflituosos. Por vezes os pacientes apresentam uma performance relativamente melhor (não necessariamente normal) nestas tarefas comparativamente às da memória de recuperação. Contudo, existe a possibilidade de que estes resultados sejam um artefacto de diferenças na dificuldade entre os testes de recuperação e reconhecimento. Para além do mais, nalguns estudos, a recuperação e o reconhecimento encontram-se altamente relacionados (Goldberg & Gold, 2000).

A memória episódica está envolvida em todos os processos que requeiram uma recuperação consciente de informação ou acontecimentos que foram previamente experienciados pessoalmente. Várias baterias de provas tais como: *Rivermead Behavioural Memory test* e o *California Verbal Learning Test* dão conta de um grande número de resultados que apontam que os doentes com psicose esquizofrénica apresentam um comprometimento da memória episódica comparativamente com o grupo de controlo (Mortimer, 2005).

O hipocampo desempenha um papel importante na memória, tem conexões multisinápticas com o córtex pré-frontal. RMN demonstram reduções volumétricas hipocampais assim como irregularidades na região medial e temporal esquerda. A tomografia de emissão de positrões permite encontrar uma disfunção hipocampal aquando de testes de memória episódica (Mortimer, 2005).

Outro tipo de sistema mnésico que é teoricamente dissociável do sistema de memória declarativa ou explícita é o sistema de memória implícita. Nestes paradigmas não é pedido aos sujeitos que recuperem informação de forma consciente, mas que demonstrem itens específicos da aprendizagem quando necessários para o desempenho de certas tarefas em que os estímulos foram apresentados anteriormente. Num estudo sistemático, Schwartz, Rosse & Deutsch (1993) descobriram que os doentes com psicose esquizofrénica exibem resultados normais ao nível da memória implícita em tarefas que envolvem identificação de material perceptualmente

degradado e nas tarefas de produção de categoria semântica enquanto a recuperação explícita através de pistas se encontra comprometida.

A memória a longo prazo encontra-se desproporcionalmente afectada comparativamente com a preservação da memória implícita e procedimental.

Este comprometimento assemelha-se ao da síndrome amnésica clássica como por exemplo a que é vista na síndrome de Korsakoff (Mortimer, 2005).

Velocidade Psicomotora

A velocidade Psicomotora relaciona-se com o tempo que é necessário desde o processamento do sinal à preparação da resposta e até à sua execução. Costuma ser medida de acordo com o tempo de reacção.

Os doentes com psicose esquizofrénica têm uma performance lenta em vários testes psicomotores como por exemplo: escrita, tarefas que exijam manipulações rápidas com as pontas dos dedos (por exemplo: *finger tapping*) ou manutenção da velocidade por breves períodos de tempo em actividades manuais. (Morrens et al., 2007)

Linguagem

Talvez a maior discrepância entre a observação clínica e a avaliação formal ocorre no domínio da linguagem. Embora o discurso na esquizofrenia é muitas vezes marcado pela falta de referências pronominais, sem lógica e com divagação do conteúdo, os doentes podem, de forma inesperada, obter boas pontuações nos testes de Linguagem. Rausch et al. (1980) descobriram que os doentes esquizofrénicos pontuam como os sujeitos de controlo e significativamente melhor que os doentes amnésicos em testes que requerem capacidade de aplicação de regras linguísticas. Testes verbais nucleares da *WAIS-R*, que incluem provas de vocabulário, informação, abstracção de semelhanças e compreensão apresentaram pontuações quase normais (Gold et al. 1994).

As bases para a desordem da linguagem na psicose esquizofrénica podem, teoricamente, assentar num conjunto de anormalidades na organização semântica. Estudos de *priming* semântico (Manschreck et al. 1988) indicam que os doentes com esquizofrenia demonstram rapidez de tempo de reacção a uma palavra de *priming* semântico que os sujeitos de controlo (por exemplo: a resposta à palavra gato é mais rápida se procedida pela palavra cão do que pela palavra pedra). Gourovich et al. (1993) também inferiram que a performance da fluência semântica se encontra mais afectada que a fluência fonológica, ou seja, também implica a organização do sistema semântico. Não obstante a relação entre estes tipos de sistema semântico e discurso desorganizado não foram empiricamente testados.

Funções executivas

As funções executivas são compostas por diversas dimensões cognitivas que se reportam para a resolução de problemas, uso de conceitos abstractos e gestão de recursos e competências cognitivas. Também se referem à capacidade de mudança e/ou adaptação de respostas a problemas do dia-a-dia (Harvey & Sharma, 2002)

Os pacientes com psicose esquizofrénica parecem ser incapazes de manter o controlo volitivo sobre o processamento de informação. Demonstram dificuldades na formulação de planos, na sua iniciação e na recuperação de erros após o plano ter começado a ser executado. Também apresentam problemas aquando da interrupção do plano: parecem esquecer-se da tarefa que estão a desempenhar logo após a interrupção. Vários investigadores demonstram que os doentes com esquizofrenia apresentam dificuldades marcadas na mudança de regra do *WCST*, resposta ao *feedback* e na abstracção (Goldberg & Gold, 2000). Apresentam dificuldades em conceitos abstractos e cometem erros perseverativos a respostas incorrectas. Shallice et al. (1991) dão ênfase à consistência de provas que apontam para défices frontais nas suas análises detalhadas de caso, uma vez que a maioria dos doentes apresentaram défices marcados no *WCST* e Torre de Hanói.

A memória de trabalho encontra-se envolvida no funcionamento executivo.

Segundo Baddeley (1992), a memória de trabalho pode ser definida como a capacidade de “armazenar temporariamente e manipular a informação necessária para executar tarefas cognitivas complexas como por exemplo a compreensão da linguagem, aprendizagem e raciocínio”. Vários estudos demonstram que os doentes com esquizofrenia obtêm uma má performance num leque de várias tarefas que exigem memória de trabalho. Estes achados servem também para suportar a hipótese de que o CPF está comprometido no doente esquizofrénico. (Gold et al., 1997; Perry et al., 2001)

Heinrichs e Zakzanis (1998) fizeram uma meta análise compreensiva e quantitativa de estudos levados a cabo para a descoberta de compromissos cognitivos entre esquizofrénicos e sujeitos saudáveis. O quadro abaixo resume os resultados da análise e que confirmam as alterações cognitivas apresentadas:

Quadro 3.

Resumo dos resultados da meta análise levada a cabo por Heinrichs e Zakzanis

Testes	M_d	DP	n
Global Verbal Memory	1.41	0.59	32
Bilateral Motor Skill	1.30	0.38	5
Performance IQ	1.26	1.00	17
Continuous Performance	1.16	0.49	14
Word Fluency	1.15	1.00	29
Stroop Test	1.11	0.49	6
WAIS-R IQ	1.10	0.72	35
Token	0.98	0.49	7
Tactile-Transfer	0.98	1.71	12
Selective Verbal Memory	0.90	0.62	7
Wisconsin Card Sort	0.88	0.41	43
Verbal IQ	0.88	0.66	27
Unilateral Motor Skill	0.86	0.39	6
Trail Making – Part B	0.80	0.50	15
Non-Verbal Memory	0.74	1.98	14
Trail Making – Part A	0.70	0.36	12
Facial Recognition	0.61	0.36	8
Digit Span	0.61	0.43	18
Line Orientation	0.60	0.63	4
Non-WAIS-R IQ	0.59	0.51	43
Vocabulary	0.53	0.21	38
Block Design	0.46	0.39	12

(M_d), media do grau de comprometimento entre doentes e sujeitos de controlo; (DP), desvio padrão; (n), número de estudos revistos.)

Medicação e alterações cognitivas

A maior parte da avaliação neuropsicológica na esquizofrenia recai em doentes que estão a fazer medicação prescrita para a patologia. Tem vindo a ser cada vez mais claro que a medicação antipsicótica típica e a medicação anti-colinérgica administrada para o tratamento dos efeitos extrapiramidais pode comprometer o funcionamento cognitivo dos doentes com psicose esquizofrénica (Keefe et al, 1999).

O número de estudos que incidem sobre o efeito dos novos antipsicóticos (atípicos: clozapina, risperidona e olanzapina) têm aumentado. Postula-se que os antipsicóticos atípicos têm uma primeira linha de acção que consiste na combinação de antagonistas dopa e serotoninérgicos. É proposto que o antagonismo serotoninérgico pode beneficiar a cognição (Sharma, 1999)

Breier (1999) especula também que a melhoria cognitiva pode ser provocada pelo antagonismo do NMDA.

Green et al. (1996) defende que a risperidona tem um papel importante na melhoria da memória de trabalho verbal. Hawkin et al. (1999) alerta para o facto de que ainda não existem indícios de que esta melhoria cognitiva provocada pela medicação tenha um efeito duradouro, mas sim que leva a um melhor funcionamento executivo que levará conseqüentemente à melhoria dos outros domínios cognitivos.

1.6 Alterações Neuroquímicas

As bases neuroquímicas da esquizofrenia têm ganho uma maior compreensão devido a técnicas *post-mortem* e de neuroimagem *in vivo*, que são capazes de identificar alterações metabólicas, de neurotransmissores e sistemas neuroendócrinos.

Até a data têm sido consideradas várias hipóteses como etiologia ao nível neuroquímico. Neste sentido, o excesso de Dopamina tem sido uma das mais antigas e aceites teorias da patofisiologia da esquizofrenia. A psicose aguda está relacionada com o aumento da libertação de dopamina no corpo estriado. Esta teoria é suportada com o resultado da administração medicamentosa de antipsicóticos bloqueadores de dopamina e com o efeito de antipsicóticos antagonistas de dopamina. Outro

fundamento para a hipótese dopaminérgica, resulta da produção de sintomas semelhantes ao da esquizofrenia de consumidores crónicos de anfetaminas, um tipo de droga estimulante do sistema nervoso central. As anfetaminas são antagonistas da dopamina que estimula a libertação da dopamina da membrana pré- sináptica das sinapses e bloqueia a recaptção da dopamina na fenda sináptica. Se as anfetaminas provocam sintomas semelhantes aos da esquizofrenia, ao aumentar a actividade dopaminérgica, talvez a esquizofrenia de ocorrência natural também esteja relacionada à actividade excessiva da dopamina (Kolb & Wishaw, 2002).

Testes post- morte e Tomografia de Emissão de Positrões (PET) sugerem um aumento de receptores D₂ no cérebro de doentes esquizofrénicos.

Estudos sugerem que os défices cognitivos na esquizofrenia, estarão relacionados com défice D₁ pré-frontal. O aumento deste receptor tem sido relacionado com o comprometimento da memória de trabalho na esquizofrenia (Keshavan et al., 2008).

É, também, defendido que a hipoactividade do sistema mesocortical dopaminérgico resulta em sintomas negativos e cognitivos e a hiperatividade do sistema mesolímbico dopaminérgico resulta em sintomas positivos (Weinberger, 1987; Davis et al., 1991 cit. in Keshavan et al., 2008).

Já na linha serotoninérgica, Fallon, Opole, & Potkin (2003), verificaram que a serotonina tem sido implicada na patogénese da esquizofrenia através da observação da administração de medicamentos psicoticomiméticos que se ligam a receptores serotoninérgicos e produzem efeitos semelhantes aos dos sintomas da esquizofrenia. Por exemplo, foi observado um aumento de 15 a 80% na densidade dos receptores no córtex frontal e temporal dos sujeitos com esquizofrenia. A serotonina tem também um papel activo nos sintomas depressivos (Fallon, Opole, & Potkin, 2003).

As projecções dos neurónios serotoninérgicos para o córtex, corpo estriado e substância negra sugerem uma interação entre o sistema serotoninérgico e o sistema dopaminérgico (Fallon, Opole, & Potkin, 2003).

No mesencéfalo, a libertação nos neurónios dopaminérgicos parece ser modulada por receptores de 5 hidroxitriptamina (5-HT₂) localizados nas superfícies somatodendríticas dos neurónios dopaminérgicos (Jacobs & Agnitia, 1992; Jacobs et

al., 1994 cit in. Fallon, Opole, & Potkin, 2003), enquanto que no estriado, os neurónios serotoninérgicos modulam a libertação dos neurónios dopaminérgicos. A serotonina também é relacionada com a inibição da actividade dopaminérgica no córtex, sugerindo assim que o sistema serotoninérgico geralmente media os seus efeitos a vários níveis ao longo de neuroeixos inibindo ou reagindo à actividade dopaminérgica, por exemplo: lesões ao nível da projecção serotoninérgica irá desinibir a actividade dopaminérgica e produzir um “estado simulado hiperdopaminérgico”, que poderá também ser produzido pelo bloqueio dos receptores de serotonina. Não obstante, o bloqueio dos receptores 5-HT₁ é útil na diminuição dos sintomas da esquizofrenia, sendo o bloqueio dos receptores 5-HT₂ característicos do sistema de acção dos antipsicóticos atípicos (Meltzer, 1991 cit. in Fallon, Opole, & Potkin, 2003).

Noutra linha, Rusch et al. (2003), demonstraram que o glutamato é fundamental para a patofisiologia e cognição na esquizofrenia. Foram encontradas anomalias referentes à concentração de glutamato e glutamina ao nível do córtex medial pré-frontal (CMP) (aumento de glutamina), no CCA (aumento de glutamina no primeiro episódio de esquizofrenia e um decréscimo de glutamina e glutamato na esquizofrenia crónica) e no tálamo (aumento de glutamina no primeiro episódio e na esquizofrenia crónica). Verificou-se também um aumento do glutamato no CDLPF e no hipocampo, assim como um aumento de glutamina no CDLPF em sujeitos com esquizofrenia crónica. (Rusch, et al., 2008)

O modelo glutaminérgico da esquizofrenia defende que, o glutamato, actuando nos receptores de NMDA (N- metil D- aspartato), tem uma função regulatória estimulando os interneurónios GABAérgicos. A hipofunção do receptor NMDA, na esquizofrenia, levará à perda de controlo inibitório suplantando projecções excitatórias ao córtex cerebral, resultando na libertação excessiva de glutamato e neurotoxicidade. (Rusch, et al., 2008)

Todas as conexões recíprocas entre as regiões corticais e cortico- límbicas como o hipocampo e a amígdala são glutaminérgicas (Rusch, et al., 2008).

As evidências que suportam o modelo glutaminérgico são provenientes de estudos post - mortem que realçam as mudanças nos receptores de glutamato,

incluindo CPFDL e o hipocampo; de estudos genéticos, que relacionam a esquizofrenia com os receptores NMDA e o subsequente sinal das vias transdutoras; a utilização de antagonistas de receptores de NMDA tais como a feniciclidina e a quetamina, que induzem sintomas muito semelhantes ao da esquizofrenia em grupos de controlo. As infusões de quetamina levam a um aumento da concentração da glutamina no cíngulo anterior, este aumento traduz-se nos sujeitos saudáveis em fracos desempenhos no teste Stroop (Farber, 2003 cit. in Rusch, et al., 2008) e que também se verificam no teste WCST (Newcome et al., 1999 cit. in Rusch et al., 2008).

Estudos recentes têm sugerido que o comprometimento executivo é também associado a alterações neuroquímicas específicas, especialmente ao nível da memória de trabalho. O N-acetil aspartato (NAA) é considerado um marcador do funcionamento neuroaxonal e inclui aspetos funcionais de formação e/ou manutenção da mielina (Keshavan et al., 2008).

Na esquizofrenia existe uma redução de NAA no córtex pré-frontal e no hipocampo (Keshavan et al., 2008). A redução do ratio NAA/creatina no córtex dorsolateral pré-frontal em sujeitos com esquizofrenia estão relacionados com uma activação diminuída da rede de memória de trabalho verificada durante a prova WCST (Rusch, et al., 2008).

1.7 Tratamento

Apesar dos 50 anos de uso dos antipsicóticos, as suas acções terapêuticas ainda não forma totalmente compreendidas. Estes possuem um efeito imediato na redução da actividade motora, aliviando assim a agitação excessiva de alguns doentes esquizofrénicos. Na verdade, um dos seus efeitos secundários negativos podem ser a produção de sintomas semelhantes ao da doença de Parkinson. Com o uso prolongado eles podem causar discinesia. Inclui também movimentos rítmicos da boca, das mãos e de outras partes do corpo. Os efeitos são normalmente reversíveis com a interrupção da terapêutica (Kolb & Wishaw, 2002).

O tratamento da esquizofrenia, faz-se com a administração de antipsicóticos. Estes encontram-se divididos em dois grupos atendendo ao perfil do receptor, incidência de efeitos extrapiramidais e eficácia nos sintomas negativos (Kolb & Wishaw, 2002).

Podemos classificar os antipsicóticos em 2 grupos:

Quadro 4.

Lista de antipsicóticos típicos e atípicos

Antipsicóticos Típicos	Antipsicóticos Atípicos
<ul style="list-style-type: none">• Clorpromazina• Haloperidol• Flufenazina• Flupentinal	<ul style="list-style-type: none">• Clozapina• Risperidona• Sertindol• Quetiapina• Anissulprida• Aripiprazol• Zotepina

A acção terapêutica dos antipsicóticos típicos pauta-se principalmente pelo bloqueio dos receptores D₂ dopaminérgicos. Este bloqueio, ao nível da via dopaminérgica mesolímbica irá provocar uma diminuição dos sintomas positivos da doença, em contra ponto o bloqueio das restantes vias dopaminérgicas, resultam em efeitos indesejáveis; o seu efeito na via mesocortical leva a um agravamento dos sintomas negativos, na via tuberofundibular provoca um aumento da prolactina e na via nigroestriada efeitos extrapiramidais (Stahl, 2000).

Todos os antipsicóticos (típicos e atípicos) são antagonistas dos receptores D₂ de dopamina, embora os atípicos se distingam no seu mecanismo de acção, não só são antagonistas dos receptores de dopamina, mas também de receptores serotoninérgicos, colinérgicos, histaminérgicos e alfa adrenérgicos traduzindo assim

também a complexidade etio e fisiopatológica da psicose esquizofrénica (Stahl, 2000).

O facto de serem antagonistas dos receptores serotoninérgicos torna-os responsáveis pela diminuição efeitos secundários e uma melhor eficácia nos sintomas negativos face aos antipsicóticos típicos, ou seja, apresentam menos efeitos secundários extrapiramidais, proporcionando ainda vantagens na sintomatologia negativa, na melhoria da disfunção cognitiva e nos sintomas afectivos (APA, 2004b).

A potência dos antipsicóticos é em geral paralela à atividade dos receptores D₂ embora outros possam traçar o perfil de efeitos secundários (Wittorf et al., 2008).

Ainda não é claro, se os processos cognitivos são influenciados diferencialmente pela medicação com antipsicóticos típicos e atípicos (Wittorf et al., 2008).

Na pesquisa bibliográfica não foram encontrados estudos que tenham recorrido à BADS (*Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*) na exploração relacional de antipsicóticos atípicos com antipsicóticos típicos e o seu efeito nas funções executivas.

Esta bateria é sensível aos défices do planeamento, organização, resolução de problemas e atenção que comprometem o comportamento nas situações do quotidiano. Têm como característica, uma forte validade ecológica (Wilson, Alderman, Burgess, Emslie, & Evans, 2003).

Parte II – Enquadramento Empírico

2.1 Objectivos

O objectivo principal do presente estudo, consiste em avaliar a influência das diferentes terapêuticas psicofarmacológicas (administração de antipsicóticos típicos e atípicos) no tratamento da Psicose Esquizofrénica ao nível das funções executivas, de forma a permitir o estudo das mesmas tendo em conta os factores iatrogénicos que influenciam os resultados das avaliações neuropsicológicas neste domínio.

Como objectivo secundário pretende-se, com a possível descoberta de diferenças significativas entre as diferentes terapêuticas e efeitos subsequentes ao nível das funções executivas, estudar o seu impacto de forma a perceber quais os seus efeitos no funcionamento executivo dos doentes e, se possível, prever e estudar a sua performance aquando de avaliações neuropsicológicas tendo em conta o tipo de terapêutica que lhes é administrada e que compromete de alguma forma o seu funcionamento cognitivo para além do comprometimento provocado pela própria patologia.

2.2 Hipótese Experimental

H1- Os doentes diagnosticados com psicose esquizofrénica que estão a fazer uma terapêutica baseada em antipsicóticos atípicos apresentam um melhor funcionamento ao nível das funções executivas que os doentes com a mesma patologia que estão a fazer uma terapêutica baseada em antipsicóticos típicos.

2.3 Método

2.3.1 Amostra

Neste estudo participaram quarenta e um (41) sujeitos, distribuídos por dois grupos experimentais, o grupo dos doentes com psicose esquizofrénica tratados com antipsicóticos típicos (GT) e o grupo de doentes com psicose esquizofrénica tratados com antipsicóticos atípicos (GA).

A administração dos antipsicóticos de cada grupo era feita por injeção intramuscular (IM) de 15 em 15 dias.

Do GT fizeram parte vinte (20) participantes, de nacionalidade portuguesa, provenientes da consulta de psiquiatria do Serviço de Psiquiatria (SP) do Centro Hospitalar Trás os Montes e Alto Douro, EPE (CHTMAD), com diagnóstico de psicose esquizofrénica e a efectuar terapêutica com base em antipsicóticos típicos. O diagnóstico foi feito por um psiquiatra do Serviço de Psiquiatria, tendo por base os critérios do DSM- IV, podendo os doentes estar em regime de ambulatório ou internamento. Dos vinte participantes do GT, cinco (5) eram do sexo feminino, correspondendo a cerca de 25% da amostra e quinze (15) eram do sexo masculino, correspondendo a 75% da amostra. A média de idades foi de 46.54 anos ($DP=10.93$), sendo a idade mínima de trinta e dois (32) anos e a máxima de sessenta e oito (68) anos. Existem diferenças significativas relativamente à idade na comparação destes grupos: $t_{(39)}= 2.691$, $p < 0.01$. A média de escolaridade foi de 7.95 ($DP= 4.77$).

Do GA fizeram parte um total de vinte e um (21) participantes, de nacionalidade portuguesa, provenientes da consulta de psiquiatria do Serviço de Psiquiatria do CHTMAD, com diagnóstico de psicose esquizofrénica e a efectuar tratamento com base em antipsicóticos atípicos. O diagnóstico foi efectuado por um psiquiatra do SP do CHTMAD, com base nos critérios de diagnóstico do DSM IV, podendo os doentes estar em regime de ambulatório ou internamento. Dos vinte e um participantes do GA, sete (7) eram do sexo feminino, correspondendo a cerca de 33,3% da amostra e catorze (14) eram do sexo masculino, correspondendo a 66,7% da amostra. A média de idades foi de 36,48 anos ($DP=12,73$), sendo a idade mínima vinte (20) anos e a máxima de setenta e um (71) anos. A média de escolaridade foi de 8.42 ($DP= 4.167$).

Os critérios de inclusão atendidos foram: doentes que estão numa fase estável e controlada sem episódios de surto psicótico recente e com idades compreendidas entre os 18 e 87 anos que estejam a ser medicados quinzenalmente por via IM (terapêutica antipsicótica típica e atípica de acordo com o grupo) controlada e registada por profissionais do SP. Os critérios de exclusão para este estudo foram: historial de dependência ou consumo de drogas, durante o mês anterior à avaliação,

presença de patologia neurológica ou lesão, co-morbilidade que possa interferir directamente com o funcionamento cognitivo, história de traumatismo com perda de consciência maior que cinco minutos e deficiência mental diagnosticada.

Quadro 5.

Caracterização da amostra de doentes

Variável	Grupo T	Grupo A
<u>Feminino</u>	5(25%)	7(33.3%)
<u>Sexo</u>		
<u>Masculino</u>	15(75%)	14(66.7%)
<u>Idade</u>	$M=46.54 (DP=10.93)$	$M=36.48 (DP=12.73)$
<u>Escolaridade</u>	$M=7.95 (DP=4.77)$	$M=8.42 (DP=4.167)$

2.3.2 Materiais

Défices ao nível das funções executivas são as consequências cognitivas de lesões cerebrais mais devastadoras e de pior recuperação ou remediação. Torna-se assim importante escolher um teste que avalie as funções executivas e que se caracterize com uma alta validade ecológica e consequentemente de grande utilidade na predição do nível de independência e do alto nível de funcionamento de sujeitos com lesões cerebrais e possivelmente esquizofrenia. Os testes da BADS têm uma maior validade ecológica que os outros testes já estabelecidos no estudo das funções executivas.

Desta forma, a metodologia de avaliação escolhida, tendo por base os objetivos e pressupostos do presente estudo, compreendeu a aplicação da bateria de testes BADS (Wilson, Alderman, Burgess, Emslie, & Evans, 2003).

2.3.3 BADS (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome)

A BADS é uma bateria de testes desenvolvida para a avaliação de défices desexecutivos, um grupo de défices geralmente associados a lesões dos lobos frontais

cerebrais. Estes défices traduzem-se em dificuldades na execução de tarefas tais como: planeamento, organização, iniciação, monitorização e comportamento adaptativo (Wilson et al., 2003).

Os testes que a compõe foram desenvolvidos como resposta à baixa validade ecológica de medidas neuropsicológicas (Wilson et al., 2003).

Os testes da BADS exigem por parte do participante, planear, iniciar, monitorizar e ajustar o seu comportamento através respostas (implícitas e explícitas) a uma série de tarefas (Wilson et al., 2003). Permitem-nos avaliar: respostas a uma regra de conduta, planeamento de acções para a resolução de problemas, antecipação de consequências, organização de acções no tempo e no espaço relativamente a um objectivo, comportamento emocional e alterações cognitivas, ou alterações motivacionais que estão associadas à disfunção frontal (Barbosa & Monteiro, 2008).

A pontuação de perfil, que varia entre 0 e 4, é calculada para cada teste e a pontuação geral de perfil é produzida com base na soma das pontuações individuais de cada prova. É aconselhada a aplicação das 6 provas. Nenhum teste tem tempo limite, excepto o teste modificado dos seis elementos. Cada teste tem um tempo de administração variável (5 a 10 minutos). A bateria deverá ter um tempo de administração de aproximadamente 30 a 45 minutos (Wilson et al., 2003).

2.3.3.1 Alteração da Regra

Este teste pretende identificar tendências preservativas e avaliar a flexibilidade mental (Wilson et al., 2003).

É utilizado um bloco de 21 cartas de jogo; Na primeira etapa deste teste, é pedido ao sujeito para dizer “Sim” às cartas com figuras de cor vermelha e “Não” às cartas de cor preta. Estas cartas são mostradas de forma clara para evitar dificuldades mnésicas (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

Na segunda etapa é pedido ao sujeito para que se esqueça da primeira regra e se concentre na nova regra que lhe será imposta. É-lhe pedido que responda “Sim” se a cor da carta que lhe é mostrada é da mesma cor que a da anterior e “Não” se for de

cor diferente. Nesta etapa as cartas são também mostradas de forma clara (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

O tempo é contabilizado e regista-se o número de erros que ocorreram na segunda etapa da prova (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

2.3.3.2 Programa de Acção

Este teste foi desenvolvido para avaliar a capacidade para imaginar e implementar uma solução a um problema prático (Wilson et al., 2003).

O teste requer 5 passos afim da sua resolução.

É apresentado ao sujeito uma base rectangular. Num dos lados é aplicada uma tina transparente com uma tampa removível e que possui um furo no seu centro. A tina enche-se com 2/3 de água. No lado oposto da base, aplica-se um tubo fino e transparente onde é colocada posteriormente uma pequena rolha de cortiça no seu interior. Ao lado da base é colocada uma haste de metal em forma de L (esta, não tem comprimento suficiente para tocar na rolha de cortiça que se encontra no fundo do tubo se nele for introduzida), ao seu lado é também colocado um pequeno frasco de plástico (sem fundo) e uma tampa de enroscar que pode ser aplicada à outra extremidade do frasco. É pedido ao sujeito que remova a rolha de dentro do tubo recorrendo única e exclusivamente ao material que lhe é apresentado, contudo não poderá levantar a base, o tubo ou a tina. Não poderá também remover a tampa com os dedos.

Nesta prova não existe tempo limite e a pontuação é cotada de acordo com o número de passos correctamente efectuados.

2.3.3.3 Procura da Chave

Este teste propõe-se a avaliar a capacidade de planeamento de uma estratégia na resolução de um problema (Wilson et al., 2003).

Este teste consiste na apresentação ao sujeito, de uma folha A4, com um quadrado desenhado no seu centro e um ponto abaixo do quadrado, é pedido para que imagine que aquele quadrado representa um grande campo onde perdeu as suas

chaves. Pede-se que desenhe uma linha, tendo em conta que o ponto de partida é o ponto preto, de forma a demonstrar qual o caminho que percorreria no campo de forma a que tenha a certeza absoluta de que encontra as suas chaves (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

A pontuação é baseada numa variedade de critérios que incluem: se o participante acredita que a sua estratégia foi eficiente, sistemática e efectiva. Uma penalidade é imposta de acordo com o tempo de resolução (Wilson et al., 2003).

2.3.3.4 Juízo Temporal

Este teste envolve a produção de um juízo e pensamento abstracto baseado no senso comum, é pedido ao participante que estime a duração de quatro actividades do dia- a- dia, como por exemplo: o tempo de vida de um cão. A pontuação é baseada na precisão temporal da resposta (Wilson et al., 2003).

2.3.3.5 Mapa do Zoo

Este teste avalia a capacidade de formulação e implementação de um plano e em seguida a execução de um plano já formulado. Envolve o planeamento ou o acompanhamento de uma rota num mapa, sem que esta infrinja um conjunto de regras.

Nesta prova, o sujeito terá que demonstrar de que forma e ordem visitaria uma série de lugares no mapa do Zoo obedecendo a um determinado número de regras. A primeira parte da tarefa demonstra-se como uma versão mais exigente da tarefa onde a capacidade de planeamento do sujeito é rigorosamente testada. Na segunda parte, a tarefa é menos exigente e o sujeito apenas tem que seguir as instruções de forma a obter uma performance sem erros (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

A pontuação é obtida com base no sucesso da implementação de um plano. Reflecte a sequência produzida, o número de erros cometidos e o tempo de conclusão da tarefa (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

2.3.3.6 Teste modificado dos seis elementos

Este teste foi concebido com o intuito de avaliar a capacidade de gestão do tempo (Wilson et al., 2003).

É instruído ao sujeito para executar 3 tarefas (cada uma dividida em duas partes: Parte A e Parte B):

- Ditar ou descrever um acontecimento memorável da sua vida
- Aritmética
- Nomeação de figuras

O sujeito deve tentar fazer pelo menos parte de cada uma das 6 tarefas num período de 10 minutos. Comunica-se que existe uma regra que não pode ser quebrada: o sujeito não poderá fazer as duas versões da mesma tarefa consecutivamente.

A pontuação é baseada no número de tarefas completas, no número de tarefas em que as regras foram quebradas e no tempo gasto em cada uma das tarefas (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

2.3.4 Procedimento

O presente estudo realizou-se no CHTMAD, nomeadamente no SP. Este local foi o escolhido uma vez que correspondeu ao local de estágio do investigador, sendo também uma mais-valia na recolha de doentes para constituir a amostra. Contou com a aprovação da comissão de ética da referida instituição e administração do SP.

Desta forma, a recolha de amostra foi feita com os doentes da consulta de psiquiatria, após consentimento informado dos mesmos.

Para proceder à avaliação neuropsicológica foi utilizada a BADS. As instruções de cada teste foram explicadas de forma clara garantindo a compreensão por parte do doente com o fim de otimizar o desempenho e motivação do mesmo.

As avaliações foram realizadas em sistema de sala fechada, em espaço cedido pela instituição e nalguns casos no domicílio dos participantes. Em média cumpriam uma duração de 45 a 80 minutos, dependendo do estado emocional e físico do doente.

2.3.5 Análise Estatística

Para o tratamento de dados foi utilizado um programa informático, o *SPSS (Statistical Package for the Social Science) versão PAWS, versão 18, Release 18.0.0 (July, 30, 2009), Copyright 1993-2007 Polar Engineering and Consulting*, para confirmar ou rejeitar a hipótese proposta através do teste *t-student* devido às pequenas dimensões da amostra.

2.4 Resultados

Após a avaliação e a realização de uma base de dados, procedeu-se ao tratamento dos mesmos.

Quadro 6.

Médias e desvios padrão, graus de liberdade, valor t e significância da soma dos resultados padronizados das sub-provas da BADS

	<i>M(DP)Típicos</i>	<i>M (DP)Atípicos</i>	<i>df</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Soma dos resultados padronizados	7.80(4.70)	9.90(4.74)	38.94	-1.43	.161

Quadro 7.

Médias e desvios padrão, graus de liberdade, valor t e significância dos resultados padronizados das sub provas da BADS

	<i>M(DP)Típicos</i>	<i>M(DP)Atípicos</i>	<i>df</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Resultado padronizado da prova Alteração das Regras	1.50(1.47)	2.25(1.37)	37.82	-1.67	.103
Resultado padronizado da prova Programa de Acção	1.95(1.52)	2.45(1.47)	37.82	-1.04	.305
Resultado padronizado da prova Procura da Chave	0.80(1.06)	1.15(0.99)	37.83	-1.08	.286
Resultado padronizado da prova Juízo Temporal	1.30(1.17)	1.55(1.28)	38	-0.65	.523
Resultado padronizado da prova Mapa do Zoo	0.80(1.01)	0.86(0.85)	37.3	-0.20	.846
Resultado padronizado da prova Seis Elementos Modificados	1.45(1.36)	2.00(1.18)	39	-1.39	.174

Quadro 8.

Médias e desvios padrão, graus de liberdade, valor t e significância no que diz respeito ao tempo de execução da prova Alteração das Regras e Programa de Acção e Procura da Chave

	<i>M(DP)Típicos</i>	<i>M(DP)Atípicos</i>	<i>df</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Tempo de execução da prova Alteração das Regras 1 (em segundos)	48.72(9.97)	57.60(18.03)	36	-1,85	.073
Tempo de execução da prova Alteração das Regras 2 (em segundos)	63.84(21.22)	68.05(22.32)	37	-0,60	.550
Tempo de execução da prova Programa de Acção (em segundos)	232.63(112.74)	204.30(118.68)	37	0.77	.449
Tempo de execução da prova Procura da Chave (em segundos)	47.05(38.45)	41.80(20.32)	37	0.54	.594

Não foram incluídos os tempos de execução da prova Mapa do Zoo uma vez que foram ignoradas as regras da mesma e observou-se nalguns doentes uma ausência de alocação atencional e de concentração o que levou à contaminação dos tempos de execução. Não obstante, estas foram levadas em consideração reflectindo-se nos resultados padronizados da mesma.

Quadro 9.

Médias e desvios padrão, graus de liberdade, valor t e significância do número de erros cometidos na prova Alteração das Regras.

	<i>M(DP)Típicos</i>	<i>M(DP)Atípicos</i>	<i>df</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Nº de erros na prova de Alteração das Regras 1	0.63(1.92)	0.80(3.12)	31.83	-0.20	.840
Nº de erros na prova de Alteração das Regras 2	5.79(3.66)	3.50(3.68)	36.92	1,95	.059

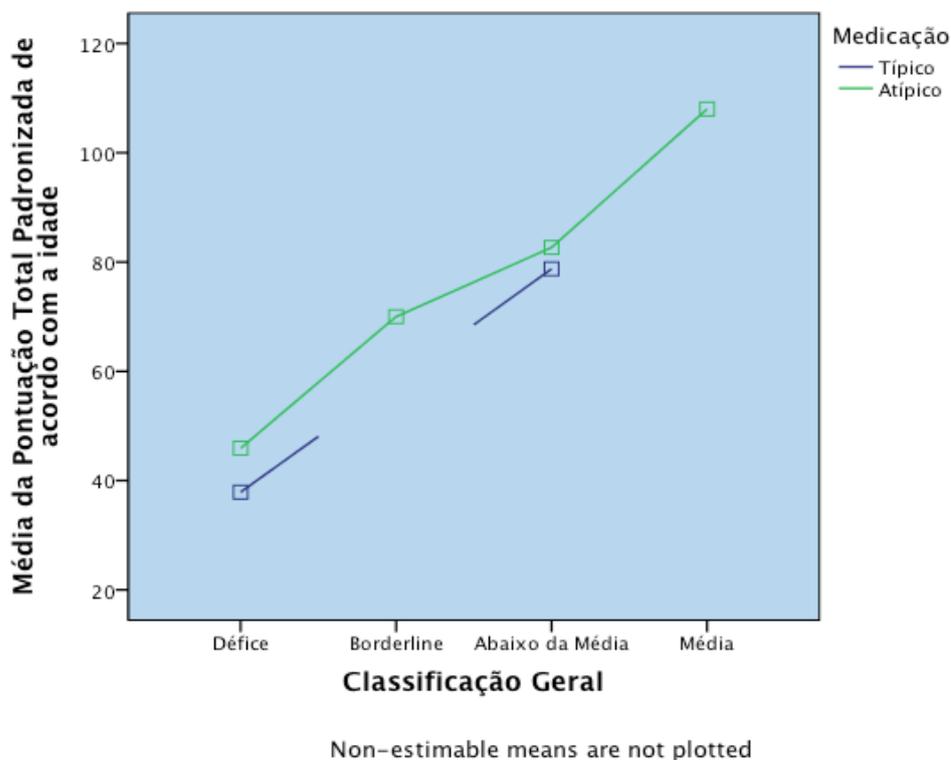


Figura 1. Classificação geral e média da pontuação total padronizada dos sujeitos de cada grupo.

De acordo com os resultados obtidos através do processamento de dados utilizando o teste *t-student*, não foram encontradas diferenças significativas ao nível das pontuações e resultados das provas que compõem a BADS entre os dois grupos, não obstante destacaram-se dois itens que se demonstraram marginalmente significativos.

Relativamente ao Tempo de execução da prova Alteração das Regras 1, verifica-se que o grupo com medicação atípica ($M=57.60$, $DP=18.03$) teve uma performance marginalmente superior $t_{(36)} = -1.848$, $p < .073$, comparativamente com o grupo com medicação típica ($M=48.72$, $DP=9.97$).

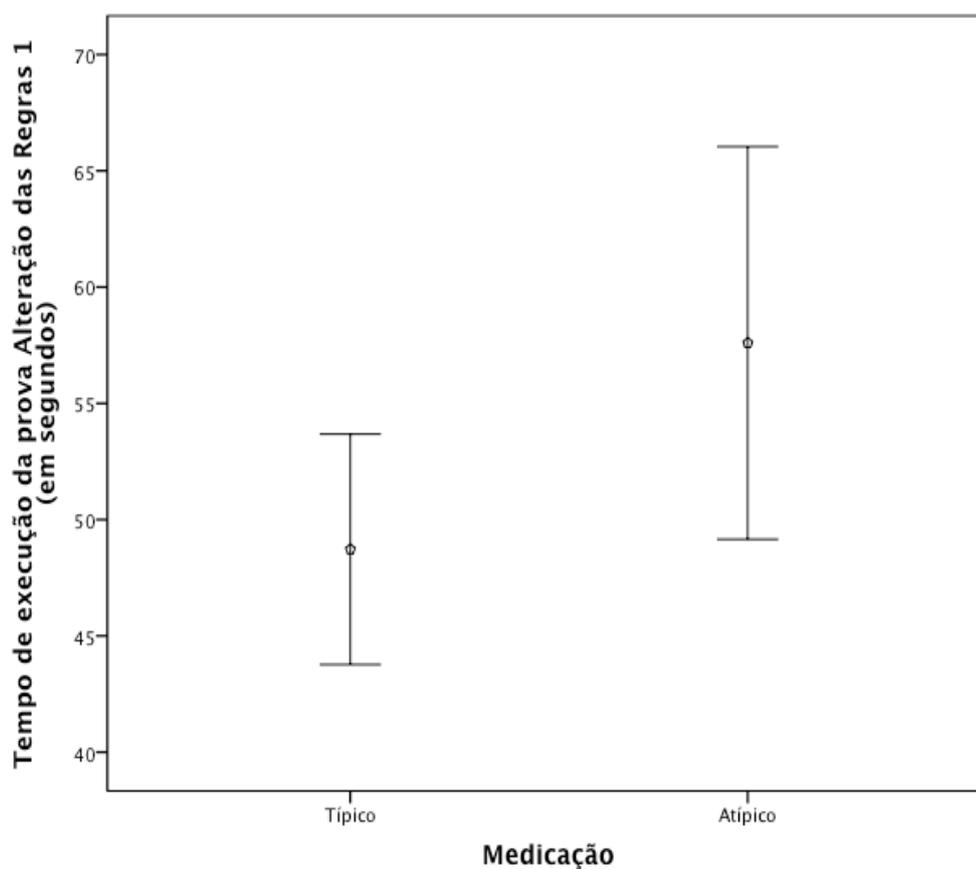


Figura 2. Tempo de execução da prova Alteração da Regra por parte de cada grupo da amostra.

Verificou-se também que o grupo com medicação atípica ($M=3.50$ $SD=3.68$), relativamente ao número de erros na prova de Alteração das Regras 2, obteve resultados marginalmente inferiores $t_{(37)}= 1,948$, $p< .059$, ao do grupo com medicação típica ($M=5.79$, $SD=3.66$). Este traduz-se numa pior performance por parte do GA.

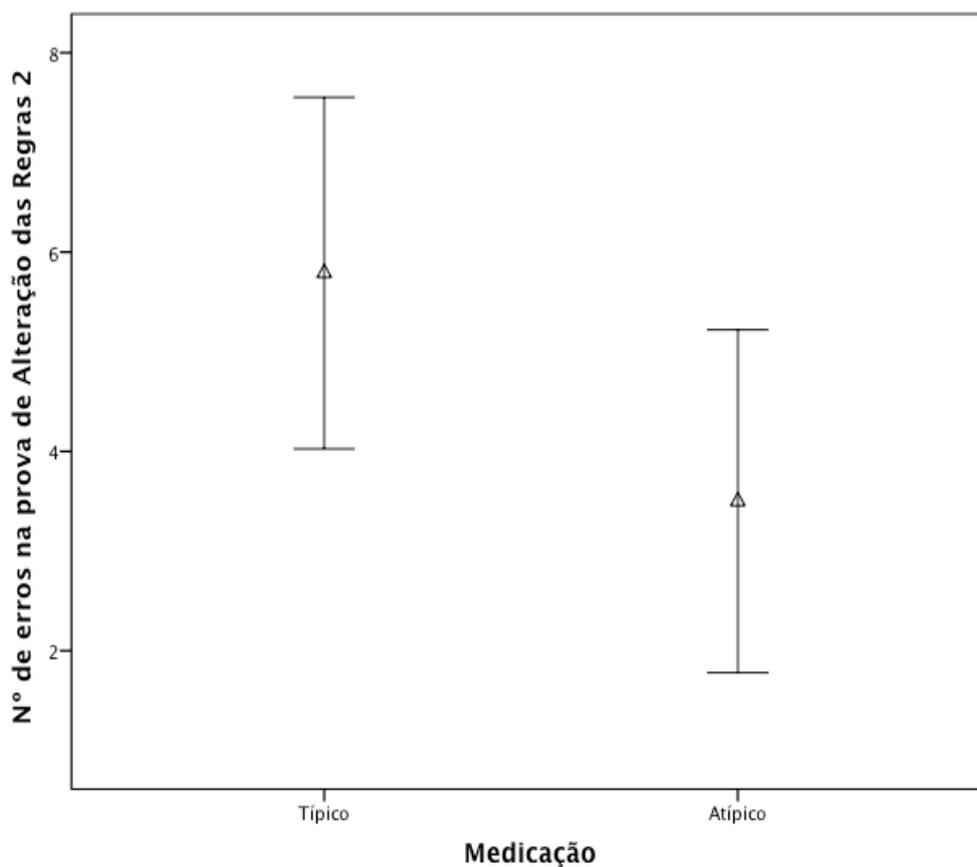


Figura 3. Número de erros cometidos por cada grupo da amostra na prova Alteração da Regra2.

2.4.1 Discussão de Resultados

Como referimos anteriormente, este estudo teve como principal objectivo avaliar o impacto das diferentes terapêuticas psicofarmacológicas (antipsicóticos típicos e atípicos) no funcionamento cognitivo dos doentes com psicose esquizofrénica.

Apesar da literatura referir vários estudos acerca desta temática, são muitas vezes utilizados instrumentos de avaliação de carácter artificial, nomeadamente o *WCST* (Myung, Jayathilake, & Meltzer, 1999; Cuesta, Peralta, & Zarzuela, 2001; Mazurek, Loza, & Lecyk, 2003; Muller, Werheid, Hammerstein, Jungmann, & Becker, 2005; Rémillard, Pourcher, & Cohen, 2005; Wittorf, Sickinger, Wiedemann, & Klingberg, 2008). Assim sendo, o nosso trabalho focalizou-se na performance executiva dos doentes diagnosticados com psicose esquizofrénica medicados com antipsicóticos típicos ou com antipsicótico atípicos mas, avaliados através de um instrumento com maior validade ecológica, neste caso a *BADS*.

Com a utilização desta prova, as nossas expectativas seriam encontrar diferenças no funcionamento executivo de cada grupo, diferenças essas que não tinham sido encontradas na revisão bibliográfica efectuada que recorreu ao uso do *WCST*.

Na verdade, o senso comum clínico aponta para evidência de que os doentes com psicose esquizofrénica medicados com antipsicóticos atípicos revelam uma melhor adaptação pró-social que os doentes medicados com antipsicóticos típicos, mas será que esta se traduz num melhor funcionamento executivo? Foi precisamente esta questão que objectivou o nosso trabalho, recorrendo a uma prova com grande validade ecológica em que a sua utilização não foi encontrada na revisão bibliográfica efectuada.

Contrariamente à nossas expectativas, não encontramos resultados significativos na comparação dos grupos com este instrumento de avaliação. Ainda assim convém referir que os resultados estão de acordo com a literatura (Myung, Jayathilake, & Meltzer, 1999; Cuesta, Peralta, & Zarzuela, 2001; Mazurek, Loza, &

Lecyk, 2003; Muller, Werheid, Hammerstein, Jungmann, & Becker, 2005; Rémillard, Pourcher, & Cohen, 2005; Wittorf, Sickinger, Wiedemann, & Klingberg, 2008) que refere não existir diferenças significativas ao nível do funcionamento executivo entre o GA e o GT.

Foram, no entanto, encontradas diferenças (embora estas sejam marginalmente significativas) ao nível do tempo de execução da prova Alteração das Regras 1 em que se verificou que o grupo com medicação atípica teve uma performance marginalmente superior comparativamente com o grupo com medicação típica e ao nível do número de erros na prova de Alteração das Regras 2 em que o grupo com medicação atípica obteve resultados marginalmente inferiores ao do grupo com medicação típica. Estes poderão ser explicados através da relação do impacto do tipo de terapêutica na sintomatologia, no entanto é de sublinhar que estes resultados apenas foram marginalmente significativos. Apesar de procurarmos emparelhar os grupos em relação à variável idade, esse emparelhamento não se registou. Foram encontradas diferenças significativas relativamente à idade na comparação destes grupos, sendo a média de idades do GT superior à do GA. Esta diferença seria de esperar uma vez que a nível terapêutico, os antipsicóticos típicos são mais antigos que os atípicos e, regra geral é promovida uma continuidade da terapêutica ao nível do tipo de antipsicótico. Ou seja, os doentes que apresentam esta patologia há mais anos estariam a tomar antipsicóticos típicos continuam a ser medicados da mesma forma e os doentes que apresentam patologia mais recente e já com a terapêutica antipsicótica atípica disponível, em princípio estarão a fazer a terapêutica atípica.

Como limitações para este estudo pode-se considerar o número reduzido da amostra e a variação da concentração do antipsicótico administrado a cada sujeito. Devido ao número reduzido da amostra seria interessante propor a continuação deste estudo com amostras maiores no intuito do estudo desta temática.

2.5 Conclusão

Como vimos ao longo da fundamentação teórica, a psicose esquizofrénica pauta-se pelo comprometimento cognitivo geral relativamente a sujeitos de controlo. Compromete um vasto leque de componentes neuropsicológicas (atenção, memória, velocidade psicomotora, linguagem e funções executivas).

Embora a sua etiologia não seja, actualmente, compreendida na totalidade, investigações apontam para hipótese neuroanatômicas, neuroquímicas, genéticas e neuropsicológicas.

Com base nos pressupostos teóricos e no senso comum clínico (relatos de psicólogos, psiquiatras e enfermeiros) seria de esperar que a terapêutica antipsicótica atípica, comparativamente à típica, deveria levar a uma melhoria cognitiva nomeadamente ao nível das funções executivas devido aos diferentes mecanismos de acção que lhes são característicos. Esta aparente melhoria poderá estar associada ao tipo de sintomas adjacentes ao tipo de terapêutica e não necessariamente à performance cognitiva.

Estas premissas levaram à realização deste estudo. Existem vários estudos, que recorrendo à prova *WCST* e incidindo no impacto das diferentes terapêuticas se predispõem ao estudo do impacto das mesmas no funcionamento executivo e demonstram a ausência de diferenças significativas entre os grupos. O facto de não terem sido encontradas na revisão bibliográfica alusões à prova *BADS*, que é por excelência a prova de estudo do défice desexecutivo nesta temática, precipitou a sua utilização nesta dissertação de tese de mestrado.

Neste estudo concluiu-se que não existem diferenças significativas no funcionamento executivo dos pacientes medicados com antipsicóticos típicos e os doentes medicados com antipsicóticos atípicos. Desta forma não é possível determinar qual o impacto (favorável ou não) destes dois tipos de antipsicóticos no funcionamento executivo dos sujeitos diagnosticados com psicose esquizofrénica.

Apesar dos resultados por nós obtidos não permitirem a diferenciação dos grupos, eles estão em sintonia com estudos anteriores que utilizaram instrumentos de avaliação de carácter mais artificial. Na tentativa de ultrapassar utilizámos a *BADS*

por se revelar um instrumento de avaliação das funções executivas com elevada validade ecológica. De facto a observação inicial decorrente do senso comum clínico que evidencia que o GA se revela com competências mais pró- sociais que o GT foi infirmada, mesmo quando utilizamos um instrumento de grande validade ecológica constituído por provas de avaliação que emulam as actividades da vida do quotidiano.

Bibliografia

- American Psychiatric Association (2002). *Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais*. (4ª ed., texto rev.) Lisboa: Climepsi Editores.
- American Psychiatric Association (2004b). “Practice guideline for the treatment of patient with schizophrenia”, 2ª edição, in *American Journal of Psychiatry*, Fevereiro de 2004.
- Afifi, A. K., & Bergman, R. A. (2007). *Neuroanatomia Funcional*. São Paulo: Roca.
- Barbosa, M. F., & Monteiro, L. M. (2008). Recurrent Criminal Behavior and Executive Dysfunction. *The Spanish Journal of Psychology*, 11 (1), 259-265.
- Bozikas V. P., Kosmidis M. H., Kiosseoglou G., Karavatos A. (2006). Neuropsychological profile of cognitively impaired patients with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 47, 136–143.
- Breier, A. (1999) Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis. *British Journal of Psychiatry*, 174 (37), 16–18.
- Cardoso, C. M. (2002). *Os caminhos da esquizofrenia*. Lisboa: Climepsi.
- Chan, R. C., Chen, E. Y., Cheung, E. F., & Cheung, H. K. (2004). Executive dysfunctions in Schizophrenia: Relationships to clinical manifestation. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*, 256-262.
- Crow, T. J., Done, D. J. e Sacker, A. (1995). Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 245 (2), 61-69.

- Cuesta, M. J., Peralta, V., & Zarzuela, A. (2001). Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophrenia research* (48), 17-28.
- Fallon, J. H., Opole, I. O., & Potkin, S. G. (2003). The neuroanatomy of schizophrenia: circuitry and neurotransmitter systems. *Clinical Neuroscience Research* , 77-107.
- Glahn , D. C., Ragland, D. J., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E., et al. (2005). Beyond Hypofrontality: A Quantitative Meta-Analysis of Functional Neuroimaging Studies of Working Memory in Schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 60-69.
- Gold J. M. 2004. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 72, 21–28.
- Gold, J. M., Randolph, C., Carpenter, C.J., Goldberg T. E., Weinberger, D. R. (1992). Forms of memory failure in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* ,101, 487–494.
- Gold, J. M., Randolph, C., Carpenter, C.J., Goldberg T. E., Weinberger, D. R. (1992b). The performance of patients with schizophrenia on the Weschler Memory Scale- Revised. *The Clinical Neuropsychologist*, 6, 367-373.
- Gold J. M., Hermann B. P., Wyler A., Randolph C., Goldberg T. E., Weinberger D. R.(1994). Schizophrenia and temporal lobe epilepsy: a neuropsychological study. *Arch Gen Psychiatry*, 51, 265–272.
- Gold, J. M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T. E., Weinberger, D.R., (1997). Auditory Working Memory and Wisconsin CardSorting Test performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 54, 159–165.

- Goldberg T. E., Torrey E.F., Gold J.M., Ragland J.D., Bigelow L.B., Weinberger D.R.(1993). Learning and memory in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychol Med*, 23,71–85.
- Goldberg, T. E., & Gold, J. M. (2000). Neurocognitive Functioning in Patients with Schizophrenia. In F. E. Bloom, & D. J. Kupfer, *Psychopharmacology - 4th Generation of Progress* (pp. 658-670). New York: Raven Press.
- Gourovitch M., Goldberg T.E., Weinberger D.R. (1993). Differential verbal fluency deficits in schizophrenic patients as compared to normal controls. *Schizophrenia Research*, 9, 175–176.
- Green, M. F. (1996) What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153, 321–330.
- Harvey P.D., Sharma T. (2002). Understanding and Treating Cognition in Schizophrenia: A Clinician's Handbook. London: Martin Dunitz.
- Hawkins, K. A., Mohamed, S. & Woods, S. W. (1999). Will the novel antipsychotics significantly ameliorate neuropsychological deficits and improve adaptive functioning in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 29, 1–8.
- Heinrichs, R., & Zakzanis, K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426-445.
- Jaeger, J., Czobor, P., & Berns, S. M. (2003). Basic neuropsychological dimensions in schizophrenia. *Schizophrenia Research* (65), 105-116.
- Keshavan, M. S., Tandon, R., Boutros, N. N., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts": What we Know in 2008. *Schizophrenia Research* (106), 89-107.

- Keefe R.S.E., Silva, S. Q., Perkins D. O., Lieberman J. A. (1999). The Effects of Atypical Antipsychotic Drugs on Neurocognitive Impairment in Schizophrenia: A Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 25(2), 201-222.
- Kolb, B., & Wishaw, I. Q. (2002). *Neurociência do Comportamento*. Brasil: Manole.
- Manschreck T.C., Maher B.A., Milavetz J.J., Ames D., Weisstein C.C., Schneyer M.L. (1988). Semantic priming in thought disordered schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 1, 61–66.
- Manschreck T.C., Maher B.A., Rosenthal J.E., Berner J. (1991), Reduced primacy and related features in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 5, 35–41.
- Mazurek, Loza, B., & Lecyk, A. (2003). Atypical versus typical antipsychotic treatment prognosis based on VEPs and WCST scores in paranoid schizophrenia. *Psychotic Disorders and antipsychotics* , 347-348.
- Mortimer, A. M. (2005). The neuropsychology of schizophrenia. *Psychiatry* , 26-28.
- Morrens, M., Hulstijn, W., Sabbe, B., (2007). Psychomotor slowing in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 1038- 1053.
- Mortimer, A. M. (2005). The neuropsychology of schizophrenia. *Psychiatry* , 26-28.
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research* (110), 1-23.
- Muller, U., Werheid, K., Hammerstein, E., Jungmann, S., & Becker, T. (2005). Prefrontal cognitive deficits in patients with schizophrenia treated with atypical or conventional antipsychotics. *European Psychiatry* (20), 70-73.

- Myung, L. A., Jayathilake, K., & Meltzer, H. Y. (1999). A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function in neuroleptic-responsive schizophrenia. *Schizophrenia Research* (37), 1-11.
- Nosarti, C., & Shergill, S. S. (2008). Functional Neuro- imaging in schizophrenia. *Psychiatry* , 430-434.
- Perry W., Heaton R.K., Potterat E., Roebuck T., Minassian A., Braff, D.L. (2001). Working Memory in Schizophrenia: Transient “Online” Storage Versus Executive Functioning. *Schizophrenia Bulletin*, 27 (1), 155- 176.
- Rausch M.A., Prescott T.E., DeWolfe A.S. (1980). Schizophrenic and aphasic language: discriminable or not? *J Consult Clin Psychol*, 48, 63–70.
- Rémillard, S., Pourcher, E., & Cohen, H. (2005). The effect of neuroleptic treatments on executive function and symptomatology in schizophrenia: A 1-year follow up study. *Schizophrenia Research* (80), 99-106.
- Rubya, K., Russel, T., Bullmor, E. T., Soni, W., Brammer, M. J., Simmons, A., et al. (2001). An fMRI study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function. *Schizophrenia Research* , 47-55.
- Rusch, N., Tebartz van Elst, L., Valerius, G., Buchert, M., Thiel, T., Ebert, D., et al. (2008). Neurochemical and structural correlates of executive dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research* (99), 155-163.
- Saykin, A. J., Gur, R. C., Gur R. E., Mozley, P. D., Mozley, L. H., Resnick, S. M., Kester, D. B. e Stafiniak, P. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*, 48 (7), 618-24.

- Schwartz B.L., Rosse R.B., Deutsch S.I. (1993) Limits of the processing view in accounting for dissociations among memory measures in a clinical population. *Memory Cognition*, 21, 63–72.
- Shallice T., Burgess P.W., Frith C.D. (1991) Can the neuropsychological case-study approach be applied to schizophrenia? *Psychol Med* , 21, 661–673.
- Sharma, T. (1999) Cognitive effects of conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 174 (38), 44–51.
- Stahl, S. M., *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application*, Cambridge University Press, 2ª Edição, 2000.
- Strauss, E., Sherman, E. M., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary* (3rd Edition ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Strauss, E., Sherman, E. M., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary* (3rd Edition ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research* (110), 1-23.
- Wilson, B. A., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H., & Evans, J. J. (2003). Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS). *Journal of Occupational Psychology, Employment and Disability* , 33- 37.

Wittorf, A., Sickinger, S., Wiedemann, G., & Klingberg, S. (2008). Neurocognitive effects of atypical and conventional antipsychotic drugs in schizophrenia: A naturalistic 6-month follow-up study. *Archives of Clinical Neuropsychology* (23), 271-282.

**A INFLUÊNCIA DOS ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS E ATÍPICOS NA
PSICOSE ESQUIZÓFRÊNICA:**

A relevância nas funções executivas

Pedro Moutinho de Carvalho¹ e Luís Monteiro¹

¹Instituto Superior de Ciências da Saúde – Norte, Paredes, Portugal

Resumo

Este estudo pretende avaliar a influência das diferentes terapêuticas psicofarmacológicas (administração de antipsicóticos típicos e atípicos) no tratamento da Psicose Esquizofrénica ao nível das funções executivas, de forma a permitir o estudo das mesmas tendo em conta os factores iatrogénicos que influenciam os resultados das avaliações neuropsicológicas neste domínio.

Apesar de já existir investigação sobre este problemática, não encontramos na revisão de literatura efectuada, nenhum estudo que recorresse à *BADS (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome)*. Este instrumento de avaliação tem vindo a ser considerado uma bateria de eleição para a avaliação do funcionamento executivo, uma vez que esta prova se caracteriza por uma elevada validade ecológica.

Com a possível descoberta de diferenças significativas entre as diferentes terapêuticas e efeitos subsequentes ao nível das funções executivas, este estudo objectiva a identificação dos factores iatrogénicos das terapêuticas, de forma a perceber a contaminação dos resultados, aquando da necessidade do estudo neuropsicológico do comprometimento das funções executivas nestes doentes.

Para o efeito, recrutamos 41 participantes diagnosticados com psicose esquizofrénica, estando 20 medicados com antipsicóticos típicos e 21 com antipsicóticos atípicos.

Contrariamente às nossas expectativas, os resultados globais da *BADS* não evidenciam diferenças significativas na comparação de grupos. Foram encontradas apenas diferenças significativas residuais numa das seis sub-provas da *BADS*, entre estes dois tipos de medicação quanto ao seu impacto no funcionamento executivo.

Palavras Chave: *psicose esquizofrénica, antipsicóticos típicos; antipsicóticos atípicos; funções executivas; BADS*

Abstract

The purpose of this study is to evaluate the influence of different psychopharmacological therapies (administration of typical and atypical antipsychotics) in the treatment of Schizophrenic Psychosis at the level of executive functions, to allow the study of the same in view of the iatrogenic factors that influence the results of the neuropsychological evaluations in this area.

Investigations of this nature have already been performed, however, in the literature review carried out, it was not found any that had resorted to *BADS* (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome), which is a test of easy application in clinical practice, taking into account its characteristics of high ecological validity as regards as the study of executive functions and dysexecutive syndromes.

With the possible discovery of significant differences between the various therapies and subsequent effects at the level of executive functions, this study aims to identify and isolate the iatrogenic factors of therapies, to realize the contamination of the results, when the necessity of the neuropsychological study of the impairment of executive functions in these patients.

Forty one patients participated, diagnosed with schizophrenic psychosis, 20 being treated with typical antipsychotics and 21 with atypical antipsychotics.

Despite our expectations, the overall results of *BADS* do not show significant differences between the two groups. Only residual significant differences were found in one of the six sub-tests of the *BADS* between these two types of medication concerning their impact on executive functioning.

Keywords: *schizophrenic psychosis, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, executive functions, BADS*

A influência da terapêutica de antipsicóticos típicos e atípicos na Psicose Esquizofrénica.

A relevância nas funções executivas

Após um século de pesquisa acerca das causas e mecanismos da esquizofrenia, não foram ainda identificados marcadores biológicos específicos ou uma patogénese clínica que defina esta doença. O diagnóstico da Esquizofrenia é feito de acordo com os critérios do DSM-IV, que são observáveis durante o curso natural da doença e não de acordo com os achados estruturais e fisiológicos. O padrão sintomatológico geral da esquizofrenia é muito divergente e, atendendo a um padrão neuronal subjacente, como explicação para as mudanças comportamentais e psíquicas, torna-se difícil estabelecer a relação com uma rede ou estrutura cerebral única (Fallon, Opole, & Potkin, 2003).

Este estudo tem como principal objectivo avaliar o impacto das diferentes terapêuticas psicofarmacológicas (antipsicóticos típicos e atípicos) no funcionamento executivo dos doentes com psicose esquizofrénica.

Os défices cognitivos nos doentes esquizofrénicos variam entre 1,5 a 2 desvios padrão abaixo dos valores obtidos pelos sujeitos saudáveis e apontam para um défice cognitivo geral (Gold, 2004; Heinrich & Zakzanis, 1998; Saykin et al., 1991), destacando-se processos neuropsicológicos tais como a: atenção, memória, velocidade psicomotora, linguagem e funções executivas (Jaeger, Czobor, & Berns, 2003; Glahn, et al., 2005).

No que diz respeito ao funcionamento executivo, vários estudos apontam para défices marcados recorrendo a provas como o *WCST* que demonstram que os doentes com psicose esquizofrénica têm dificuldades na mudança da regra, resposta ao *feedback* e na abstracção (Goldberg & Gold, 2000) e conseqüentemente remetendo para o comprometimento dos lobos frontais nomeadamente a região pré-frontal (Chan, Chen, Cheung & Cheung, 2004).

São avançadas várias hipóteses neuroquímicas como etiologia desta patologia: Dopaminérgica (Kolb & Wishaw, 2002; Weinberger, 1987; Davis et al., 1991 cit. in

Keshavan et al., 2008), Serotoninérgica (Fallon, Opole, & Potkin, 2003) e Glutaminérgica (Rusch, et al., 2008).

A terapêutica antipsicótica reforça a veracidade destas hipóteses tendo em conta o seu mecanismo de acção e o impacto das mesmas ao nível sintomatológico. Os antipsicóticos típicos actuam no bloqueio dos recptores D₂ dopaminérgicos provocando uma diminuição dos sintomas positivos, um agravamento dos sintomas negativos e originando secundariamente efeitos extrapiramidais (Stahl, 2000). Os antipsicóticos atípicos para além de antagonistas dos receptores dopaminérgicos, são também antagonistas dos recprtores serotoninérgicos, colinérgicos e alfa adrenérgicos que se traduzem numa redução dos sintomas secundários extrapiramidais, diminuição da sintomatologia negativa e na melhoria da disfunção cognitiva e sintomatologia afectiva (APA, 2004b).

Com base nos pressupostos teóricos e no senso comum clínico (relatos de psicólogos, psiquiatras e enfermeiros) seria de esperar que a terapêutica antipsicótica atípica, comparativamente à típica, deveria levar a uma melhoria cognitiva nomeadamente ao nível das funções executivas devido aos diferentes mecanismos de acção que lhes são característicos. Esta aparente melhoria poderá estar associada ao tipo de sintomas adjacentes ao tipo de terapêutica e não necessariamente à performance cognitiva. Wittorf et al. (2008) alertam para o facto de ainda não ser claro a influência dos diferentes tipos de terapêutica antipsicótica na melhoria cognitiva.

Vários estudos foram levados a cabo utilizando a prova *WCST* para o estudo do impacto cognitivo entre a terapêutica antipsicótica típica e a atípica nas funções executivas (Myung, Jayathilake, & Meltzer, 1999; Cuesta, Peralta, & Zarzuela, 2001; Mazurek, Loza, & Lecyk, 2003; Muller, Werheid, Hammerstein, Jungmann, & Becker, 2005; Rémillard, Pourcher, & Cohen, 2005; Wittorf, Sickinger, Wiedemann, & Klingberg, 2008) e nenhum deles revelou diferenças significativas entre as duas terapêuticas.

Na revisão bibliográfica efectuada não foram encontrados estudos que incidem na relação entre os tipos de terapêutica e o seu impacto nas funções executivas recorrendo à *BADS*. Esta bateria de testes foi desenvolvida para a

avaliação de défices desexecutivos, um grupo de défices geralmente associados a lesões dos lobos frontais que se traduzem em dificuldades na execução de tarefas tais como: planeamento, organização, iniciação, monitorização e comportamento adaptativo (Wilson et al., 2003). Os testes que a compõe foram desenvolvidos como resposta à baixa validade ecológica de medidas neuropsicológicas (Wilson et al., 2003).

Na tentativa de explorar os efeitos das diferentes terapêuticas no funcionamento executivo na psicose esquizofrénica e preencher este espaço “em branco” relativamente à ausência de estudos desta temática recorrendo à prova *BADS*, procedeu-se à realização deste estudo.

Método

Participantes

Neste estudo participaram quarenta e um (41) sujeitos, distribuídos por dois grupos experimentais, o grupo dos doentes com psicose esquizofrénica tratados com antipsicóticos típicos (GT) e o grupo de doentes com psicose esquizofrénica tratados com antipsicóticos atípicos (GA).

A administração dos antipsicóticos de cada grupo era feita via injectável de 15 em 15 dias.

Do G1 fizeram parte vinte (20) sujeitos, de nacionalidade portuguesa, provenientes da consulta de psiquiatria do Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar Trás os Montes e Alto Douro, EPE (CHTMAD), com diagnóstico de psicose esquizofrénica e a efectuar terapêutica com base em antipsicóticos típicos. O diagnóstico foi feito por um psiquiatra do Serviço de Psiquiatria, tendo por base os critérios do DSM- IV, podendo os doentes estar em regime de ambulatório ou internamento.

Dos vinte elementos do GT, cinco (5) eram do sexo feminino, correspondendo a cerca de 25% da amostra e quinze (15) eram do sexo masculino, correspondendo a 75% da amostra. A média de idades foi de 46,54 anos ($SD=10,93$), sendo a idade

mínima de trinta e dois (32) anos e a máxima de sessenta e oito (68) anos. A média de escolaridade foi de 7.95($SD= 4.77$).

Do GA fizeram parte um total de vinte e um (21) elementos, de nacionalidade portuguesa, provenientes da consulta de psiquiatria do Serviço de Psiquiatria do CHTMAD, com diagnóstico de psicose esquizofrénica e a efectuar tratamento com base em antipsicóticos atípicos. O diagnóstico foi efectuado por um psiquiatra do SP do CHTMAD, com base nos critérios de diagnóstico do DSM IV, podendo os doentes estar em regime de ambulatório ou internamento.

Dos vinte e um elementos do GA, sete (7) eram do sexo feminino, correspondendo a cerca de 33,3% da amostra e catorze (14) eram do sexo masculino, correspondendo a 66,7% da amostra. A média de idades foi de 36,48 anos ($SD=12,73$), sendo a idade mínima vinte (20) anos e a máxima de setenta e um (71) anos. Existem diferenças significativas relativamente à idade na comparação destes grupos: $t_{(39)}= 2.691$, $p < 0.01$. A média de escolaridade foi de 8.42 ($SD= 4.167$).

Os critérios de inclusão atendidos foram: doentes que estão numa fase estável e controlada sem episódios de surto psicótico recente e com idades compreendidas entre os 18 e 87 anos que estejam a ser medicados quinzenalmente por via IM (terapêutica antipsicótica típica e atípica de acordo com o grupo) controlada e registada por profissionais do Serviço de Psiquiatria. Os critérios de exclusão para este estudo foram: historial de dependência ou consumo de drogas, durante o mês anterior à avaliação, presença de patologia neurológica ou lesão, co-morbilidade que possa interferir directamente com o funcionamento cognitivo, história de traumatismo com perda de consciência maior que cinco minutos e deficiência mental diagnosticada.

Materiais

Défices ao nível das funções executivas são as consequências cognitivas de lesões cerebrais mais devastadoras e de pior recuperação ou remediação. Torna-se assim importante escolher um teste que avalie as funções executivas e que se caracterize com uma alta validade ecológica e consequentemente de grande utilidade na predição do nível de independência e do alto nível de funcionamento de sujeitos

com lesões cerebrais e possivelmente esquizofrenia. Os testes da BADS têm uma maior validade ecológica que os outros testes já estabelecidos no estudo das funções executivas.

Desta forma, a metodologia de avaliação escolhida, tendo por base os objetivos e pressupostos do presente estudo, compreendeu a aplicação da bateria de testes BADS.

Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)

A BADS é uma bateria de testes desenvolvida para a avaliação de défices desexecutivos, um grupo de défices geralmente associados a lesões dos lobos frontais cerebrais. Estes défices traduzem-se em dificuldades na execução de tarefas tais como: planeamento, organização, iniciação, monitorização e comportamento adaptativo (Wilson, Alderman, Burgess, Emslie, & Evans, 2003).

Os testes que a compõe foram desenvolvidos como resposta à baixa validade ecológica de medidas neuropsicológicas (Wilson et al., 2003)..

Estes testes avaliam o funcionamento executivo com tarefas complexas, relacionadas com situações de vida reais e trouxeram uma melhoria no que diz respeito à avaliação da capacidade predição das dificuldades do dia-a-dia (Wilson et al., 2003). Permitem-nos avaliar: respostas a uma regra de conduta, planeamento de acções para a resolução de problemas, antecipação de consequências, organização de acções no tempo e no espaço relativamente a um objectivo, comportamento emocional e alterações cognitivas, ou alterações motivacionais que estão associadas à disfunção frontal (Barbosa & Monteiro, 2008).

A pontuação de perfil, que varia entre 0 e 4, é calculada para cada teste e a pontuação geral de perfil é produzida com base na soma das pontuações individuais de cada prova. É aconselhada a aplicação das 6 provas. Nenhum teste tem tempo limite, excepto o teste modificado dos seis elementos. Cada teste tem um tempo de administração variável (5 a 10 minutos). A bateria deverá ter um tempo de administração de aproximadamente 30 a 45 minutos (Wilson et al., 2003).

A prova **Alteração da Regra** pretende identificar tendências preservativas e avaliar a flexibilidade mental (Wilson et al., 2003).

É utilizado um bloco de 21 cartas de jogo; Na primeira etapa deste teste, é pedido ao sujeito para dizer “Sim” às cartas com figuras de cor vermelha e “Não” às cartas de cor preta. Estas cartas são mostradas de forma clara para evitar dificuldades mnésicas (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

Na segunda etapa é pedido ao sujeito para que se esqueça da primeira regra e se concentre na nova regra que lhe será imposta. É-lhe pedido que responda “Sim” se a cor da carta que lhe é mostrada é da mesma cor que a da anterior e “Não” se for de cor diferente. Nesta etapa as cartas são também mostradas de forma clara (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

O tempo é contabilizado e regista-se o número de erros que ocorreram na segunda etapa da prova. (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006)

O teste **Programa e Acção** foi desenvolvido para avaliar a capacidade para imaginar e implementar uma solução a um problema prático (Wilson et al., 2003). Requer 5 passos afim da sua resolução.

É apresentado ao sujeito uma base rectangular. Num dos lados é aplicada uma tina transparente com uma tampa removível e que possui um furo no seu centro. A tina enche-se com 2/3 de água. No lado oposto da base, aplica-se um tubo fino e transparente onde é colocada posteriormente uma pequena rolha de cortiça no seu interior. Ao lado da base é colocada uma haste de metal em forma de L (esta, não tem comprimento suficiente para tocar na rolha de cortiça que se encontra no fundo do tubo se nele for introduzida), ao seu lado é também colocado um pequeno frasco de plástico (sem fundo) e uma tampa de enroscar que pode ser aplicada à outra extremidade do frasco. É pedido ao sujeito que remova a rolha de dentro do tubo recorrendo única e exclusivamente ao material que lhe é apresentado, contudo não poderá levantar a base, o tubo ou a tina. Não poderá também remover a tampa com os dedos.

Nesta prova não existe tempo limite e a pontuação é cotada de acordo com o número de passos correctamente efectuados.

A sub prova **Procura da Chave** propõe-se a avaliar a capacidade de planeamento de uma estratégia na resolução de um problema (Wilson et al., 2003).

Este teste consiste na apresentação ao sujeito, de uma folha A4, com um quadrado desenhado no seu centro e um ponto abaixo do quadrado, é pedido para que imagine que aquele quadrado representa um grande campo onde perdeu as suas chaves. Pede-se que desenhe uma linha, tendo em conta que o ponto de partida é o ponto preto, de forma a demonstrar qual o caminho que percorreria no campo de forma a que tenha a certeza absoluta de que encontra as suas chaves (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

A pontuação é baseada numa variedade de critérios que incluem: se o participante acredita que a sua estratégia foi eficiente, sistemática e efetiva. Uma penalidade é imposta de acordo com o tempo de resolução (Wilson et al., 2003).

O teste **Juízo Temporal** envolve a produção de um juízo e pensamento abstrato baseado no senso comum, é pedido ao participante que estime a duração de 4 atividades do dia- a- dia, como por exemplo: o tempo de vida de um cão. A pontuação é baseada na precisão temporal da resposta (Wilson et al., 2003).

A sub prova **Mapa do Zoo** avalia a capacidade de formulação e implementação de um plano e em seguida a execução de um plano já formulado. Envolve o planeamento ou o acompanhamento de uma rota num mapa, sem que esta infrinja um conjunto de regras.

Nesta prova, o sujeito terá que demonstrar de que forma e ordem visitaria uma série de lugares no mapa do Zoo obedecendo a um determinado número de regras. A primeira parte da tarefa demonstra-se como uma versão mais exigente da tarefa onde a capacidade de planeamento do sujeito é rigorosamente testada. Na segunda parte, a tarefa é menos exigente e o sujeito apenas tem que seguir as instruções de forma a obter uma performance sem erros (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

A pontuação é obtida com base no sucesso da implementação de um plano. Reflete a sequência produzida, o número de erros cometidos e o tempo de conclusão da tarefa (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

O teste **modificado dos seis elementos** foi concebido com o intuito de avaliar a capacidade de gestão do tempo (Wilson et al., 2003). É instruído ao sujeito para executar 3 tarefas (cada uma dividida em duas partes: Parte A e Parte B):

- Ditar ou descrever um acontecimento memorável da sua vida
- Aritmética
- Nomeação de figuras

O sujeito deve tentar fazer pelo menos parte de cada uma das 6 tarefas num período de 10 minutos. Comunica-se que existe uma regra que não pode ser quebrada: o sujeito não poderá fazer as duas versões da mesma tarefa consecutivamente.

A pontuação é baseada no número de tarefas completas, no número de tarefas em que as regras foram quebradas e no tempo gasto em cada uma das tarefas (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

Desenhos e procedimentos

O presente estudo realizou-se no CHTMAD, nomeadamente no SP. Este local foi o escolhido uma vez que correspondeu ao local de estágio do investigador, sendo também uma mais-valia na recolha de doentes para constituir a amostra. Contou com a aprovação da comissão de ética da referida instituição e administração do SP.

Desta forma, a recolha de amostra foi feita com os doentes da consulta de psiquiatria, após consentimento informado dos mesmos.

As avaliações foram realizadas em sistema de sala fechada, em espaço cedido pela instituição e nalguns casos no domicílio dos participantes. Em média cumpriam uma duração de 45 a 80 minutos, dependendo do estado emocional e físico do doente.

Para tratar os dados foi utilizado um programa informático, o *SPSS (Statistical Package for the Social Science) versão PAWS, versão 18, Release 18.0.0 (July, 30, 2009), Copyright 1993-2007 Polar Engineering and Consulting*, para confirmar ou rejeitar as hipóteses propostas.

Resultados

Após a avaliação e a realização de uma base de dados, procedeu-se ao tratamento dos mesmos.

----Quadro 1----

----Quadro 2----

----Quadro 3----

Não foram incluídos os tempos de execução da prova Mapa do Zoo uma vez que foram ignoradas as regras da mesma e observou-se nalguns doentes uma ausência de alocação atencional e de concentração o que levou à contaminação dos tempos de execução. Não obstante, estas foram levadas em consideração reflectindo-se nos resultados padronizados da mesma.

----Quadro 4----

----Figura 1----

De acordo com os resultados obtidos através do processamento de dados utilizando o teste *t-student*, não foram encontradas diferenças significativas ao nível das pontuações e resultados das provas que compõem a BADS entre os dois grupos, não obstante destacaram-se dois itens que se demonstraram marginalmente significativos.

Relativamente ao Tempo de execução da prova Alteração das Regras 1, verifica-se que o grupo com medicação atípica ($M=57.60$, $DP=18.03$) teve uma performance marginalmente superior $t_{(36)} = -1.848$, $p < .073$, comparativamente com o grupo com medicação típica ($M=48.72$, $DP=9.97$).

----Figura 2----

Verificou-se também que o grupo com medicação atípica ($M=3.50$, $SD=3.68$), relativamente ao número de erros na prova de Alteração das Regras 2, obteve resultados marginalmente inferiores $t_{(37)} = 1,948$, $p < .059$, ao do grupo com medicação típica ($M=5.79$, $SD=3.66$). Este traduz-se numa pior performance por parte do GA.

----Figura 3----

De acordo com os resultados obtidos através do processamento de dados utilizando o teste t-student, não foram encontradas diferenças significativas ao nível das pontuações e resultados das provas que compõem a BADS entre os dois grupos, não obstante destacaram-se dois itens que se demonstraram marginalmente significativos.

Relativamente ao Tempo de execução da prova Alteração das Regras 1, verifica-se que o grupo com medicação típica ($M=48.72$, $SD=9.97$) teve uma performance marginalmente significativa inferior $t_{(36)} = -1.848$, $p < .073$, comparativamente com o grupo com medicação atípica ($M=57.60$, $SD=18.04$).

Verificou-se também que o grupo com medicação atípica ($M=3.50$, $SD=3.68$), relativamente ao número de erros na prova de Alteração das Regras 2, resultados marginalmente significativos inferiores $t_{(37)} = 1,948$, $p < .059$, ao do grupo com medicação típica ($M=5.79$, $SD=3.66$). Este traduz-se numa melhor performance por parte do GT.

Discussão e conclusões

Este estudo tem como principal objectivo avaliar o impacto das diferentes terapêuticas psicofarmacológicas (antipsicóticos típicos e atípicos) no funcionamento cognitivo dos doentes com psicose esquizofrénica.

Apesar da literatura referir vários estudos acerca desta temática, são muitas vezes utilizados instrumentos de avaliação de carácter artificial, nomeadamente o *WCST* (Myung, Jayathilake, & Meltzer, 1999; Cuesta, Peralta, & Zarzuela, 2001; Mazurek, Loza, & Lecyk, 2003; Muller, Werheid, Hammerstein, Jungmann, & Becker, 2005; Rémillard, Pourcher, & Cohen, 2005; Wittorf, Sickinger, Wiedemann, & Klingberg, 2008). Assim sendo, o nosso trabalho focaliza-se na performance executiva dos doentes diagnosticados com psicose esquizofrénica medicados com antipsicóticos típicos ou com antipsicótico atípicos mas, avaliados através de um instrumento com maior validade ecológica, neste caso a *BADS*.

Com a utilização desta prova, as nossas expectativas seriam de encontrar diferenças no funcionamento executivo de cada grupo, diferenças essas que não tinham sido encontradas na revisão bibliográfica efectuada que recorreu ao uso do *WCST*.

Na verdade, o senso comum clínico aponta para evidência de que os doentes com psicose esquizofrénica medicados com antipsicóticos atípicos revelam uma melhor adaptação pro-social que os doentes medicados com antipsicóticos típicos, mas será que esta se traduz num melhor funcionamento executivo? Foi precisamente esta questão que objectivou o nosso trabalho, recorrendo a uma prova com grande validade ecológica em que a sua utilização não foi encontrada na revisão bibliográfica efectuada.

Contrariamente à nossas expectativas, não encontramos resultados significativos na comparação dos grupos com este instrumento de avaliação. Ainda assim convém referir que os resultados estão de acordo com a literatura (Myung, Jayathilake, & Meltzer, 1999; Cuesta, Peralta, & Zarzuela, 2001; Mazurek, Loza, & Lecyk, 2003; Muller, Werheid, Hammerstein, Jungmann, & Becker, 2005; Rémillard, Pourcher, & Cohen, 2005; Wittorf, Sickinger, Wiedemann, & Klingberg, 2008) que refere não existir diferenças significativas ao nível do funcionamento executivo entre o GA e o GT.

Foram, no entanto, encontradas diferenças (embora estas sejam marginalmente significativas) ao nível do tempo de execução da prova Alteração das Regras 1 em que se verificou que o grupo com medicação atípica teve uma performance marginalmente superior comparativamente com o grupo com medicação típica e ao nível do número de erros na prova de Alteração das Regras 2 em que o grupo com medicação atípica obteve resultados marginalmente inferiores ao do grupo com medicação típica. Estes poderão ser explicados através da relação do impacto do tipo de terapêutica na sintomatologia, no entanto é de sublinhar que estes resultados apenas foram marginalmente significativos. Apesar de procurarmos emparelhar os grupos em relação à variável idade, esse emparelhamento não se registou. Foram encontradas diferenças significativas relativamente à idade na comparação destes grupos, sendo a média de idades do GT superior à do GA. Esta diferença seria de

esperar uma vez que a nível terapêutico, os antipsicóticos típicos são mais antigos que os atípicos e, regra geral é promovida uma continuidade da terapêutica ao nível do tipo de antipsicótico. Ou seja, os doentes que apresentam esta patologia há mais anos estariam a tomar antipsicóticos típicos continuam a ser medicados da mesma forma e os doentes que apresentam patologia mais recente e já com a terapêutica antipsicótica atípica disponível, em princípio estarão a fazer a terapêutica atípica.

Como vimos ao longo da fundamentação teórica, a psicose esquizofrénica pauta-se pelo comprometimento cognitivo geral relativamente a sujeitos de controlo. Compromete um vasto leque de componentes neuropsicológicas (atenção, memória, velocidade psicomotora, linguagem e funções executivas).

Embora a sua etiologia não seja, actualmente, compreendida na totalidade, investigações apontam para hipótese neuroanatômicas, neuroquímicas, genéticas e neuropsicológicas.

Com base nos pressupostos teóricos e no senso comum clínico (relatos de psicólogos, psiquiatras e enfermeiros) seria de esperar que a terapêutica antipsicótica atípica, comparativamente à típica, deveria levar a uma melhoria cognitiva nomeadamente ao nível das funções executivas devido aos diferentes mecanismos de acção que lhes são característicos. Esta aparente melhoria poderá estar associada ao tipo de sintomas adjacentes ao tipo de terapêutica e não necessariamente à performance cognitiva.

Estas premissas levaram à realização deste estudo. Existem vários estudos, que recorrendo à prova *WCST* e incidindo no impacto das diferentes terapêuticas se predispõem ao estudo do impacto das mesmas no funcionamento executivo e demonstram a ausência de diferenças significativas entre os grupos. O facto de não terem sido encontradas na revisão bibliográfica alusões à prova *BADS*, que é por excelência a prova de estudo do défice desexecutivo nesta temática, precipitou a sua utilização nesta dissertação de tese de mestrado.

Neste estudo concluiu-se que não existem diferenças significativas no funcionamento executivo dos pacientes medicados com antipsicóticos típicos e os doentes medicados com antipsicóticos atípicos. Desta forma não é possível determinar

qual o impacto (favorável ou não) destes dois tipos de antipsicóticos no funcionamento executivo dos sujeitos diagnosticados com psicose esquizofrénica.

Apesar dos resultados por nós obtidos não permitirem a diferenciação dos grupos, eles estão em sintonia com estudos anteriores que utilizaram instrumentos de avaliação de carácter mais artificial. Na tentativa de ultrapassar utilizámos a *BADS* por se revelar um instrumento de avaliação das funções executivas com elevada validade ecológica. De facto a observação inicial decorrente do senso comum clínico que evidencia que o GA se revela com competências mais pró- sociais que o GT foi infirmada, mesmo quando utilizamos um instrumento de grande validade ecológica constituído por provas de avaliação que emulam as actividades da vida do quotidiano.

Como limitações para este estudo pode-se considerar o número reduzido da amostra e a variação da concentração do antipsicótico administrado a cada sujeito. Devido ao número reduzido da amostra seria interessante propor a continuação deste estudo com amostras maiores no intuito do estudo desta temática.

Bibliografia

American Psychiatric Association (2004b). “Practice guideline for the treatment of patient with schizophrenia”, 2ª edição, in *American Journal of Psychiatry*, Fevereiro de 2004.

Barbosa, M. F., & Monteiro, L. M. (2008). Recurrent Criminal Behavior and Executive Dysfunction. *The Spanish Journal of Psychology*, 11 (1), 259-265.

Bozikas V. P., Kosmidis M. H., Kiosseoglou G., Karavatos A. (2006). Neuropsychological profile of cognitively impaired patients with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 47, 136–143.

- Chan, R. C., Chen, E. Y., Cheung, E. F., & Cheung, H. K. (2004). Executive dysfunctions in Schizophrenia: Relationships to clinical manifestation. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*, 256-262.
- Cuesta, M. J., Peralta, V., & Zarzuela, A. (2001). Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophrenia research* (48), 17-28.
- Fallon, J. H., Opole, I. O., & Potkin, S. G. (2003). The neuroanatomy of schizophrenia: circuitry and neurotransmitter systems. *Clinical Neuroscience Research*, 77-107.
- Gold J. M. 2004. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 72, 21–28.
- Goldberg, T. E., & Gold, J. M. (2000). Neurocognitive Functioning in Patients with Schizophrenia. In F. E. Bloom, & D. J. Kupfer, *Psychopharmacology - 4th Generation of Progress* (pp. 658-670). New York: Raven Press.
- Heinrichs, R., & Zakzanis, K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426-445.
- Jaeger, J., Czobor, P., & Berns, S. M. (2003). Basic neuropsychological dimensions in schizophrenia. *Schizophrenia Research* (65), 105-116.
- Keshavan, M. S., Tandon, R., Boutros, N. N., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts": What we Know in 2008. *Schizophrenia Research* (106), 89-107.
- Kolb, B., & Wishaw, I. Q. (2002). *Neurociência do Comportamento*. Brasil: Manole.

- Mazurek, Loza, B., & Lecyk, A. (2003). Atypical versus typical antipsychotic treatment prognosis based on VEPs and WCST scores in paranoid schizophrenia. *Psychotic Disorders and antipsychotics*, 347-348.
- Myung, L. A., Jayathilake, K., & Meltzer, H. Y. (1999). A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function in neuroleptic-responsive schizophrenia. *Schizophrenia Research* (37), 1-11.
- Rémillard, S., Pourcher, E., & Cohen, H. (2005). The effect of neuroleptic treatments on executive function and symptomatology in schizophrenia: A 1-year follow up study. *Schizophrenia Research* (80), 99-106.
- Rusch, N., Tebartz van Elst, L., Valerius, G., Buchert, M., Thiel, T., Ebert, D., et al. (2008). Neurochemical and structural correlates of executive dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research* (99), 155-163.
- Saykin, A. J., Gur, R. C., Gur R. E., Mozley, P. D., Mozley, L. H., Resnick, S. M., Kester, D. B. e Stafiniak, P. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*, 48 (7), 618-24.
- Strauss, E., Sherman, E. M., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary* (3rd Edition ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Wilson, B. A., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H., & Evans, J. J. (2003). Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADs). *Journal of Occupational Psychology, Employment and Disability*, 33- 37.
- Wittorf, A., Sickinger, S., Wiedemann, G., & Klingberg, S. (2008). Neurocognitive effects of atypical and conventional antipsychotic drugs in schizophrenia: A

naturalistic 6-month follow-up study. *Archives of Clinical Neuropsychology* (23), 271-282.

*A influência da terapêutica de antipsicóticos típicos e atípicos na Psicose Esquizofrênica:
A relevância nas funções executivas*

Anexos

Quadro 1.

Médias e desvios padrão, graus de liberdade, valor t e significância da soma dos resultados padronizados das sub-provas da BADS

	<i>M</i> <i>(DP)Típicos</i>	<i>M</i> <i>(DP)Atípicos</i>	<i>df</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Soma dos resultados padronizados	7.80(4.70)	9.90(4.74)	38.94	-1.43	.161

Quadro 2.

Médias e desvios padrão, graus de liberdade, valor t e significância dos resultados padronizados das sub provas da BADS

	<i>M</i> <i>(DP)Típicos</i>	<i>M</i> <i>(DP)Atípicos</i>	<i>df</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Resultado padronizado da prova Alteração das Regras	1.50(1.47)	2.25(1.37)	37.82	-1.67	.103
Resultado padronizado da prova Programa de Acção	1.95(1.52)	2.45(1.47)	37.82	-1.04	.305
Resultado padronizado da prova Procura da Chave	0.80(1.06)	1.15(0.99)	37.83	-1.08	.286
Resultado padronizado da prova Juízo Temporal	1.30(1.17)	1.55(1.28)	38	-0.65	.523
Resultado padronizado da prova Mapa do Zoo	0.80(1.01)	0.86(0.85)	37.3	-0.20	.846
Resultado padronizado da prova Seis Elementos Modificados	1.45(1.36)	2.00(1.18)	39	-1.39	.174

Quadro 3.

Médias e desvios padrão, graus de liberdade, valor t e significância no que diz respeito ao tempo de execução da prova Alteração das Regras e Programa de Acção e Procura da Chave

	<i>M</i> <i>(DP)Típicos</i>	<i>M</i> <i>(DP)Atípicos</i>	<i>df</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Tempo de execução da prova Alteração das Regras 1 (em segundos)	48.72(9.97)	57.60(18.03)	36	-1,85	.073
Tempo de execução da prova Alteração das Regras 2 (em segundos)	63.84(21.22)	68.05(22.32)	37	-0,60	.550
Tempo de execução da prova Programa de Acção (em segundos)	232.63(112.74)	204.30(118.68)	37	0.77	.449
Tempo de execução da prova Procura da Chave (em segundos)	47.05(38.45)	41.80(20.32)	37	0.54	.594

Quadro 4.

Médias e desvios padrão, graus de liberdade, valor *t* e significância do número de erros cometidos na prova Alteração das Regras.

	<i>M</i> (<i>DP</i>)Típicos	<i>M</i> (<i>DP</i>)Atípicos	<i>df</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Nº de erros na prova de Alteração das Regras 1	0.63(1.92)	0.80(3.12)	31.83	-0.20	.840
Nº de erros na prova de Alteração das Regras 2	5.79(3.66)	3.50(3.68)	36.92	1,95	.059

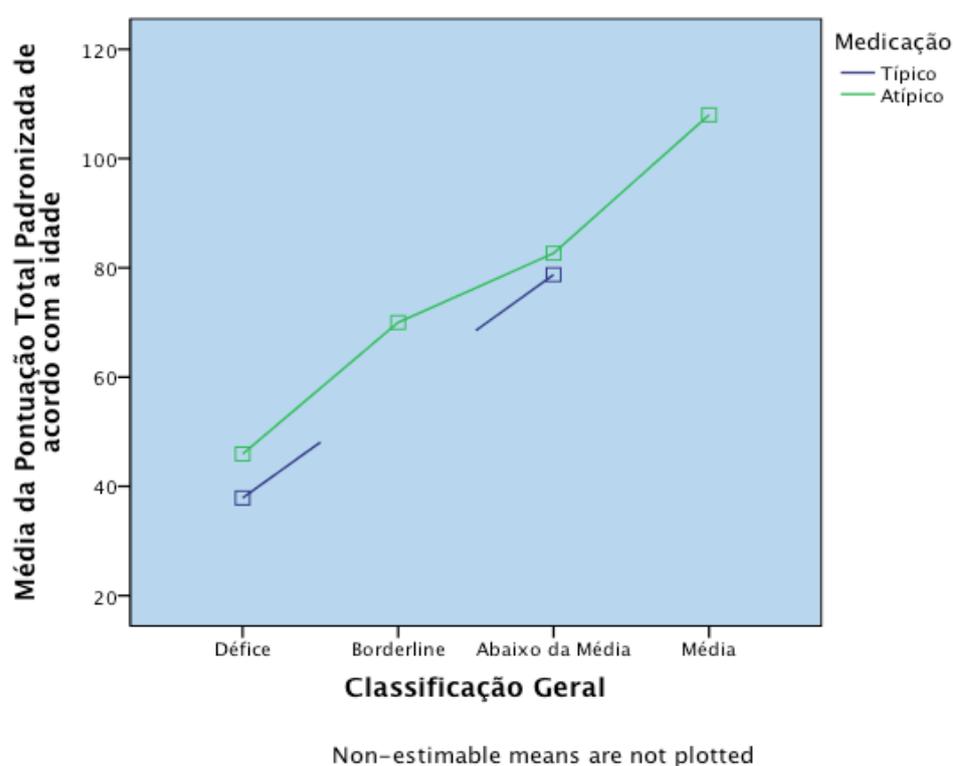


Figura 1. Classificação geral e média da pontuação total padronizada dos sujeitos de cada grupo.

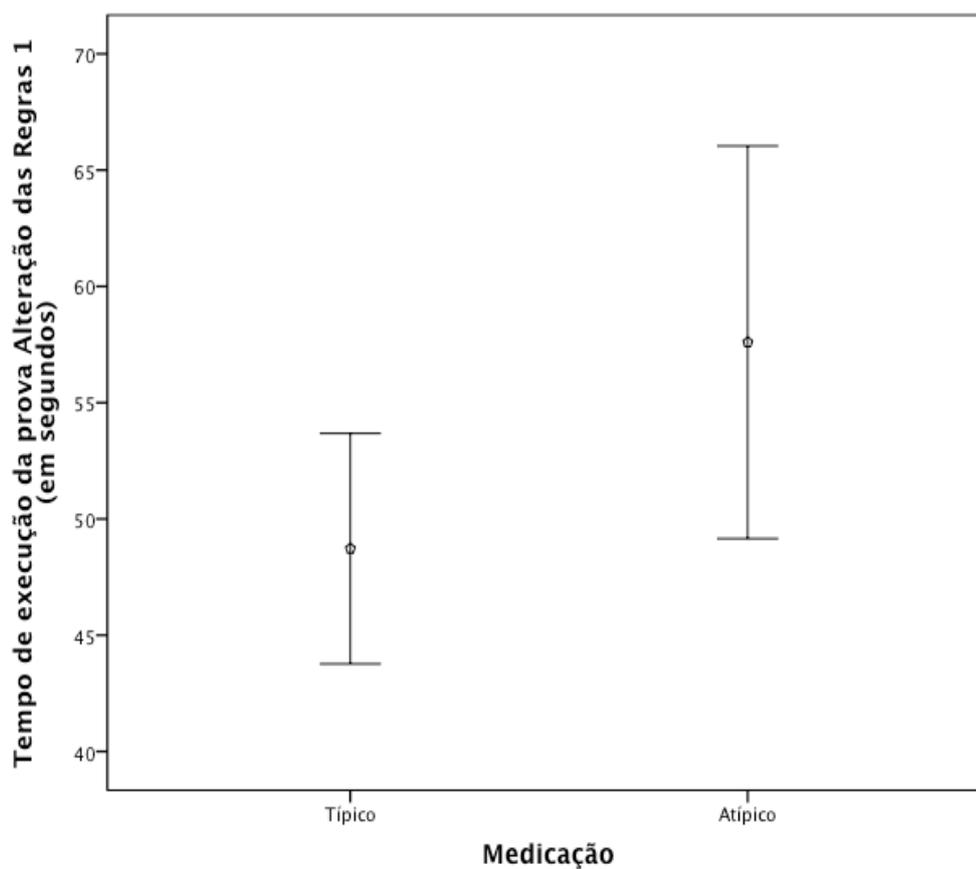


Figura 2. Tempo de execução da prova Alteração da Regra por parte de cada grupo da amostra.

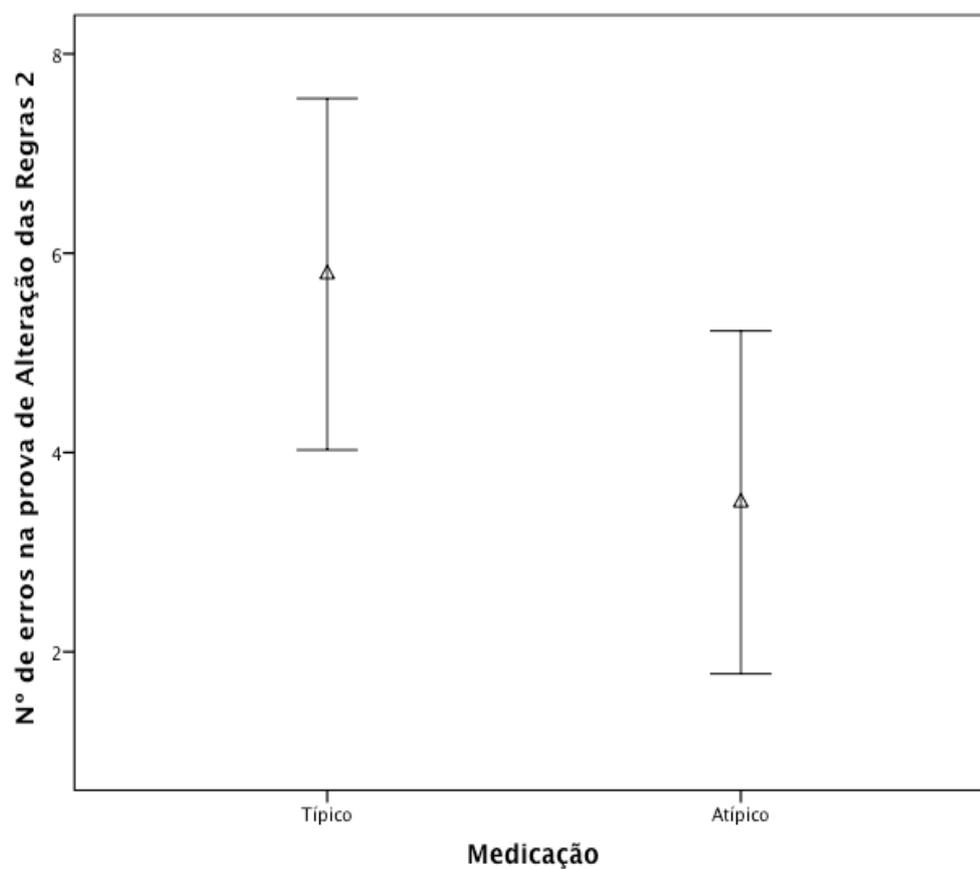


Figura 3. Número de erros cometidos por cada grupo da amostra na prova Alteração da Regra 2.