

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO**



Letícia Sanguinetti Czepielewski

**Processos Cognitivos em Indivíduos com Esquizofrenia da América
Latina: Investigação de Fatores Demográficos, Sociais e Clínicos**

Porto Alegre, 2020

Letícia Sanguinetti Czepielewski

Processos Cognitivos em Indivíduos com Esquizofrenia da América Latina: Investigação de Fatores Demográficos, Sociais e Clínicos

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento

Orientador: Prof^a. Dr^a. Clarissa Severino Gama

Porto Alegre, 2020

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a. Clarissa Severino Gama, pelo acolhimento, confiança e inspirações constantes.

Ao colegas da ANDES Network, pela enriquecedora colaboração dos últimos anos.

Aos professores e colegas do Laboratório de Psiquiatria Molecular, pelo companheirismo e pelos grandes ensinamentos ao longo dos últimos anos.

Ao PPG Psiquiatria e Ciências do Comportamento, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela excelência em ensino e educação.

À minha família, em especial aos meus amores Luiz Felipe e Helena, aos meus pais Ivanice e Mauro, e ao meu irmão Rafael, pelos incentivo, suporte, compreensão, parceria e amor incondicionais.

Por fim, à banca avaliadora por sua generosa disponibilidade em avaliar esta dissertação.

RESUMO

Contexto: A população da América Latina é uma das mais diversas do mundo pela mistura de diferentes grupos étnicos. No entanto, enfrenta desafios únicos provenientes da violência e da desigualdade. Não existem estudos em larga escala descrevendo as características dessa população e os possíveis impactos do meio nos desfechos da esquizofrenia. Portanto, nosso objetivo é descrever o desempenho cognitivo de uma amostra representativa de indivíduos latino-americanos com esquizofrenia e sua relação com fatores funcionais e clínicos. Além disso, nosso objetivo é analisar como os fatores socioeconômicos se relacionam com o desempenho cognitivo em pacientes e controles. **Métodos:** Foram incluídos 1125 participantes de 5 países da América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia e México): 814 indivíduos com esquizofrenia e 311 controles saudáveis. Todos os participantes fizeram parte de projetos de pesquisa que incluíam avaliação cognitiva pela MCCB e avaliações clínicas. **Resultados:** Os pacientes apresentaram pior desempenho cognitivo comparados aos controles, que foram generalizados entre os domínios. A idade e o diagnóstico foram preditores independentes, indicando trajetórias semelhantes de envelhecimento cognitivo para pacientes e controles. A educação teve um papel significativo na melhor cognição dos pacientes, que também foi influenciada pela sintomatologia dos indivíduos. Os fatores sociais de renda e escolaridade dos pais foram mais relacionados a maiores comprometimentos cognitivos em pacientes do que em controles. **Conclusões:** Os pacientes não mostraram evidências de envelhecimento cognitivo acelerado; no entanto, eles foram mais afetados por um ambiente desfavorecido do que os controles. Esse achado pode indicar uma vulnerabilidade de indivíduos com psicose que poderia levar os pacientes a serem mais impactados pela exposição crônica a fatores sociais.

Palavras-chave: esquizofrenia, cognição, fatores sociais, países de baixa e média renda

ABSTRACT

Background: Latin America's population is one of the most diverse in the world because of its mix of ancestries and ethnic groups. However, it faces unique challenges derived from violence and inequality. There are no large-scale studies describing the characteristics of this population and possible impacts of the environment to disease outcomes. Therefore, our aim is to describe the cognitive performance of a representative sample of Latin American individuals with schizophrenia and its relationship to functional and clinical factors. Additionally, we aim to analyze how socioeconomic factors relate to cognitive performance in patients and controls. **Methods:** We included 1125 participants from 5 Latin American countries (Argentina, Brazil, Chile, Colombia, and Mexico): 814 individuals with schizophrenia and 311 unaffected subjects. All participants were part of research projects that included cognitive evaluation with MCCB and clinical assessments. **Results:** Patients had worse cognitive performance than controls, which was generalized across domains. Age and diagnosis were independent predictors, indicating similar trajectories of cognitive aging for both patients and controls. Education played a significant role in better cognition in patients, which was also influenced by individuals' symptomatology. The social factors of income and parental education were more related to cognitive impairments in patients than in controls. **Conclusions:** Patients did not show evidence of accelerated cognitive aging; however, they were most impacted by a deprived environment than controls. This finding might indicate a vulnerability of individuals with psychosis that could prompt patients to be more impacted by chronic exposure to social factors.

Keywords: schizophrenia, cognition, social factors, low- and middle-income countries

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	07
2	OBJETIVOS	12
2.1	OBJETIVO GERAL	12
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3	MÉTODOS	13
3.1	DELINEAMENTO	13
3.2	PARTICIPANTES	13
3.3	CONDUÇÃO DO ESTUDO	13
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	14
3.5	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	14
4	RESULTADOS	15
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
	REFERÊNCIAS	45

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental crônico identificado como uma das principais causas de incapacidade do mundo (1) e com grande redução na qualidade de vida de indivíduos diagnosticados (2). É caracterizada pela presença de sintomas relacionados a três grupos principais: *sintomas positivos* (psicóticos, ou seja, delírios e alucinações), *sintomas negativos* (embotamento afetivo, prejuízo motivacional, isolamento social, entre outros) e *sintomas cognitivos* (pior performance em diversos domínios cognitivos quando comparados a controles). Contudo, a grande variabilidade na apresentação desses sintomas também se mostra uma característica central da esquizofrenia. Os sintomas positivos tendem a ter um curso marcado por relapsos e remissão, ainda que alguns indivíduos tenham sintomas psicóticos residuais ao longo do curso da doença. Um aspecto importante para a resposta ao tratamento parece ser a duração dos sintomas psicóticos não-tratados, onde as primeiras semanas após o início dos sintomas parecem ser cruciais para o curso da doença (3). Apesar disso, os sintomas negativos e cognitivos tendem a ser crônicos e associados aos importantes déficits de funcionamento social e ocupacional observados na esquizofrenia (4).

Os tratamentos disponíveis geralmente envolvem o uso de diversos antipsicóticos em longo-prazo (5), que se mostram efetivos para os sintomas positivos para a maior parte dos pacientes (6). Ainda assim, independente da resposta terapêutica, os tratamentos farmacológicos atuais não conseguem abranger integralmente a complexidade e gravidade da esquizofrenia, tendo pouco ou nenhum impacto nos sintomas negativos e cognitivos (7). Existem algumas evidências de um melhor efeito, porém pequeno, nos sintomas cognitivos de alguns antipsicóticos de segunda geração quando comparados aos de primeira geração (8), mas que não é suficiente para uma reabilitação cognitiva e funcional desses pacientes. Mais recentemente, buscando preencher esta lacuna, novos alvos terapêuticos vêm sendo explorados. Uma meta-análise avaliando medicamentos de estimulação cognitiva mostrou um tamanho de efeito pequeno positivo para sintomas cognitivos gerais quando combinados em diferentes sistemas de neurotransmissores. Contudo, os estudos existentes ainda não têm poder suficiente para gerar conclusões robustas, e são necessárias mais pesquisas envolvendo outros sistemas (9). Outras intervenções psicossociais combinadas aos tratamentos

farmacológicos, como protocolos de remediação cognitiva, também têm demonstrado poucos efeitos na recuperação global do indivíduo (10). Uma recente meta-análise demonstrou efeitos significativos de intervenções cognitivas compensatórias, com uma relativa durabilidade, que também apresentavam pequenos efeitos em sintomas positivos e negativos da esquizofrenia (11). Todos esses estudos indicam uma grande variabilidade nas amostras descritas na literatura, o que pode trazer importantes confundidores aos achados. Desta forma, a melhor compreensão dos fatores envolvidos na heterogeneidade da esquizofrenia poderá permitir melhores manejos de indivíduos com esta doença, uma vez que a recuperação do indivíduo em todos os domínios sintomatológicos atualmente é pouco comum, o que leva a prejuízos psicossociais e laborais importantes e característicos (12).

Pessoas com esquizofrenia apresentam defechos funcionais que afetam amplamente os domínios de empregabilidade, vida autônoma e relacionamentos interpessoais (13). Elas usualmente não conseguem se manter em empregos competitivos e atingir níveis educacionais esperados para o seu contexto. Elas também demonstram dificuldades em usar transporte público, cozinhar, gerenciar dinheiro e aderir de forma correta aos medicamentos prescritos. Assim, comumente não conseguem se adequar aos papéis sociais básicos, e desta forma podem ficar isoladas socialmente por não conseguirem manter conversações, expressar necessidades e sentimentos, ou desenvolver relacionamentos próximos e significativos (14). Ao longo do tempo, as trajetórias de funcionamento social e ocupacional parecem se manter estáveis, apesar de haver bastante heterogeneidade entre os indivíduos (15).

Existem vários estudos na literatura investigando os possíveis preditores dos defechos funcionais na esquizofrenia. A sintomatologia parece ser um fator central, especialmente considerando os sintomas negativos da doença, mesmo que presentes em pequena intensidade (16). Além disso, existe a influência de outros domínios psicológicos e motivacionais, além do impacto de condições de saúde (17–20). Contudo, um dos importantes preditores parece ser o funcionamento cognitivo desses indivíduos. Estudos iniciais demonstraram a influência de domínios cognitivos específicos (21), com tamanhos de efeito médios a grandes para funções como memória verbal e funções executivas (22). Entretanto, uma pior performance cognitiva geral está consistentemente associada a piores prejuízos funcionais na

literatura (23), independentemente de idade, sexo ou estágio da doença (24). Desta forma, a compreensão dos mecanismos envolvidos nos processos cognitivos se torna fundamental para o entendimento da esquizofrenia.

É amplamente descrito na literatura que pessoas com esquizofrenia apresentam prejuízos globais e heterogêneos em diversos domínios cognitivos, incluindo processos de atenção, memória episódica, memória de trabalho e funções executivas (25). Esses achados se mantêm mesmo em indivíduos com alto risco para desenvolver transtornos psicóticos (26) e em pacientes em estágio inicial da doença antes do início do tratamento farmacológico (27). Desta forma, a cognição parece já estar moderadamente prejudicada muito antes do diagnóstico (28), e inclusive existem evidências de um pior desempenho acadêmico antes do desenvolvimento de sintomas positivos da doença (29). Contudo, o curso das alterações cognitivas ainda é controverso, principalmente pela diversidade de suas apresentações (30). Esses prejuízos são semelhantes aos de outras psicopatologias, como o transtorno bipolar e o transtorno esquizoafetivo, apenas diferindo em severidade (31,32). Além disso, existe uma relação entre os genes associados ao risco para desenvolver esquizofrenia e os genes associados à performance cognitiva (33), demonstrando uma influência biológica desse processo. Os prejuízos cognitivos também parecem se correlacionar com variáveis sócio-demográficas (como baixa escolaridade), clínicas (como maior número de hospitalizações e maior tempo de doença), e de tratamento (como uso de antipsicóticos) (34).

Contudo, os estudos tradicionais de cognição usualmente analisam diferenças entre médias de pacientes e controles saudáveis. Este método não considera completamente as diferenças entre indivíduos destes grupos, ignorando a existente heterogeneidade cognitiva e potencialmente diminuindo sua validade externa. Apesar disso, existem alguns estudos na literatura que têm mostrado que indivíduos com esquizofrenia poderiam ser divididos em subgrupos entre aqueles que apresentam prejuízos globais severos, prejuízos leves a moderados, e quase sem prejuízos cognitivos (35–39), tanto em pacientes em primeiro episódio (40) quanto em pacientes crônicos (41). Ainda não existe um consenso claro sobre o número de subgrupos de performance cognitiva nesses pacientes, uma vez que os diferentes achados apontam de duas a quatro soluções. Contudo, um subgrupo representativo de déficits acentuados parece estar presente em todos os estudos

descritos na literatura (42). Esses clusters cognitivos estariam associados a variáveis clínicas e psicossociais (39), além de diferenças no funcionamento intelectual (39) e em achados de neuroimagem (43,44). Um aspecto interessante deste tipo de análise é a possibilidade de encontrar subgrupos mais homogêneos que estariam potencialmente relacionados a mecanismos neurobiológicos específicos.

Entretanto, ainda não foram investigados os possíveis impactos de fatores sociais e ambientais nas trajetórias cognitivas. Por exemplo, estudos anteriores demonstraram que viver em ambientes urbanos aumentaria o risco para esquizofrenia (45,46), e que esse efeito poderia ser parcialmente mediado pela criminalidade aumentada nesses contextos (47). Além disso, a esquizofrenia parece ser mais frequente em piores condições socioeconômicas (48,49). Fatores sociais, como o nível socioeconômico, aumentam o risco para desenvolver esquizofrenia (50) e influenciam o desenvolvimento cognitivo e emocional de indivíduos através do impacto no desenvolvimento de regiões neurais específicas. Contudo, isto parece receber pouca atenção na psiquiatria e neurociências (51). Recentemente, Gooding et al. (52) descreveu que somente com uma perspectiva mais ampla dos pesquisadores em reconhecer e indicar que a maior parte da população não reside em países ricos, industrializados, ou mesmo democráticos, poderá dar conta das necessidades de um mundo diverso.

Neste contexto, a América Latina surge como uma oportunidade para estudar o impacto de fatores sociais no contexto da esquizofrenia, uma vez que é responsável por 8,45% da população mundial (53) e apresenta uma complexidade e diversidade populacional onde ao redor de 80% das pessoas vive em centros urbanos (54). Além disso, as grandes cidades latino-americanas são em geral superpopulosas, violentas, e têm um alto grau de desigualdade social e pobreza (55). Contudo, nem todos são expostos a esses fatores, uma vez que uma pequena parcela da população tem acesso a padrões de primeiro mundo (56). Essa grande diversidade social permite que se tenha uma amostra na qual é possível investigar os impactos de fatores ambientais e sociais sobre o desempenho cognitivo de indivíduos, de forma a melhorar a compreensão dos mecanismos associados ao funcionamento de transtornos mentais graves.

A relevância deste estudo se justifica, portanto, uma vez que o mesmo visa investigar perfis de alterações cognitivas em indivíduos com esquizofrenia,

explorando os possíveis impactos ambientais e sociais. O prejuízo cognitivo pode ser considerado parte importante da doença e que interfere no curso e prognóstico do transtorno, mas que tem uma heterogeneidade de apresentação nos indivíduos. A compreensão deste aspecto do estado psicopatológico pode auxiliar na elaboração de intervenções mais efetivas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a performance cognitiva de indivíduos com esquizofrenia e controles saudáveis de cinco países da América Latina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar as diferenças de performance cognitiva de indivíduos com esquizofrenia e controles saudáveis;
- Replicar achados descritos na literatura com relação ao efeito global e heterogêneo dos déficits cognitivos em indivíduos com esquizofrenia;
- Investigar os efeitos da idade e do gênero na performance cognitiva de indivíduos com esquizofrenia e controles saudáveis;
- Avaliar os efeitos dos fatores sociais de renda familiar e escolaridade dos pais em indivíduos com esquizofrenia e controles saudáveis;
- Explorar subgrupos de performance cognitiva em indivíduos com esquizofrenia e sua relação com fatores sociodemográficos e clínicos.

3 MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO

Este foi um estudo transversal incluindo dados já existentes da *ANDES Network - Rede Latino-Americana de Pesquisadores em Esquizofrenia e Psicose Precoce*. Os dados utilizados nesta pesquisa são oriundos de 9 locais em 5 países: Argentina, Brasil, Chile, Colômbia e México. Os projetos foram conduzidos de forma independente em cada local e, desta forma, não eram idênticos entre si. Com isso, alguns dados não estão presentes para algumas amostras.

3.2 PARTICIPANTES

Foram incluídos indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia ou em primeiro episódio psicótico não-afetivo. Além disso, em cinco locais da Rede também foram incluídos controles sem diagnóstico de transtornos mentais graves.

3.3 CONDUÇÃO DO ESTUDO

O banco de dados disponível inclui dados clínicos, sociodemográficos e de desempenho cognitivo de indivíduos com esquizofrenia e controles saudáveis. Foram consideradas as seguintes variáveis:

Variáveis clínicas (para pacientes): tempo de doença, idade de diagnóstico, sintomatologia avaliada pela Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), número de hospitalizações.

Variáveis cognitivas: avaliado através da MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) (57). A MCCB avalia 7 domínios cognitivos (derivados de 10 subtestes), além de um composite geral: 1) *velocidade de processamento* (Trail Making Test – A; Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Symbol coding; Category fluency test, animal naming); 2) *atenção/vigilância* (Continuous Performance Test: Identical Pairs); 3) *memória de trabalho visual e verbal* (Wechsler Memory Scale, spatial span subset; Letter Number Span test); 4) *memória e*

aprendizagem verbal (Hopkins Verbal Learning Test-Revised); 5) *memória e aprendizagem visual* (Brief Visuospatial Memory Test-Revised); 6) *raciocínio e resolução de problemas* (Neuropsychological Assessment Battery, mazes subtest); 7) *cognição social* (Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test: managing emotions branch). Não foram incluídos os resultados de cognição social por existirem poucos dados no banco disponível. Foram considerados os resultados dos subtestes individuais e de um escore composto com a média dos escores-z calculados a partir do desempenho dos controles.

Fatores sociais: nível educacional, nível educacional dos pais, e renda familiar.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas no software R (<https://www.Rproject.org/>) e estão descritas no artigo, no item Resultados desta Dissertação.

3.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo não envolveu coleta de dados por usar banco de dados anonimizado já existente. De qualquer forma, os projetos de pesquisa de coleta de dados dos locais específicos foram aprovados por seus respectivos comitês de ética e seguiram a Declaração de Helsinki, abrangendo os princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não-maleficência, veracidade e confidencialidade.

4 RESULTADOS

Complete title: Effects of Environmental Inequality in Cognition of People With Schizophrenia: Results From a Latin American Collaboration Network with 1125 Subjects

Running title: Cognition in Schizophrenia Across Latin America

Letícia Sanguinetti Czepielewski¹, Luz Maria Alliende², Carmen Paz Castañeda³, Mariana Castro⁴, Salvador M. Guinjoan⁵, Raffael Massuda⁶, Arthur A Berberian⁷, Ana Olivia Fonseca⁷, Ary Gadelha⁸, Rodrigo Bressan⁷, Marisa Crivelaro⁹, Mario Louzã⁹, Juan Undurraga¹⁰, Alfonso González-Valderrama¹¹, Rubén Nachar¹¹, Cristian Montes¹², Rodrigo Nieto¹³, Hernan Silva¹⁴, Álvaro I. Langer¹⁵, Carlos Schmidt¹⁶, Rocío Mayol¹⁷, Ana M. Díaz-Zuluaga¹⁸, Johanna Valencia-Echeverry¹⁸, Carlos López-Jaramillo¹⁸, Rodolfo Solís-Vivanco¹⁹, Francisco Reyes-Madrugal²⁰, Camilo de la Fuente-Sandoval²¹, Nicolás A Crossley²², Clarissa S. Gama²³

1 Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences; Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Departamento de Psicologia do Desenvolvimento e da Personalidade, Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, Brazil

2 Department of Psychiatry, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago – Chile; Early Intervention Program, Instituto Psiquiátrico Dr J. Horwitz Barak, Santiago – Chile.

3 Early Intervention Program, José Horwitz Psychiatric Institute – Santiago, Chile.

4 Research Group on Neurosciences as applied to Abnormal Behaviour (INAAC Group), FLENI-CONICET Neurosciences Institute, Buenos Aires – Argentina; Department of Psychiatry and Mental Health (Fleni Teaching Unit), and Department of Physiology, University of Buenos Aires School of Medicine, Buenos Aires – Argentina.

5 Department of Psychiatry and Mental Health (Fleni Teaching Unit), University of Buenos Aires School of Medicine. CONICET – Buenos Aires, Argentina.

6 Departamento de Psiquiatria - Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba, Brazil

7 Universidade Federal de São Paulo – São Paulo, Brazil.

8 Programa de Esquizofrenia, da Escola Paulista de Medicina Universidade Federal de São Paulo (PROESQ-EPM/UNIFESP). Laboratory of Integrative Neuroscience (LINC), Escola Paulista de Medicina Universidade Federal de São Paulo – São Paulo, Brazil.

9 Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP – São Paulo, Brazil.

10 Department of Neurology and Psychiatry. Faculty of Medicine, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo – Santiago, Chile; Early Intervention Program, Instituto Psiquiátrico Dr J. Horwitz Barak – Santiago, Chile.

11 Early Intervention Program, José Horwitz Psychiatric Institute, Santiago – Chile; School of Medicine, Universidad Finis Terrae – Santiago, Chile.

12 University Psychiatric Clinic, Clinical Hospital, Universidad de Chile; Department of Psychiatry and Mental Health, North Division, Faculty of Medicine, Universidad de Chile – Santiago, Chile.

13 University Psychiatric Clinic, Clinical Hospital, Universidad de Chile; Department of Psychiatry and Mental Health, North Division, Faculty of Medicine, Universidad de Chile; Department of Neuroscience, Faculty of Medicine, Universidad de Chile – Santiago, Chile.

14 University Psychiatric Clinic, Clinical Hospital, Universidad de Chile; Department of Psychiatry and Mental Health, North Division, Faculty of Medicine, Universidad de Chile; Biomedical Neuroscience Institute (BNI), Universidad de Chile – Santiago, Chile.

15 Instituto de Estudios Psicológicos, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile – Valdivia, Chile; Millennium Nucleus to Improve the Mental Health of Adolescents and Youths (Imhay) – Santiago, Chile; Millennium Institute for Research in Depression and Personality (MIDAP), Santiago – Chile; Center for Interdisciplinary Studies on the Nervous System (CISNe), Universidad Austral de Chile – Valdivia, Chile.

16 Millennium Institute for Research in Depression and Personality (MIDAP) – Santiago, Chile; Brain, Cognition and Behavior PhD Program, University of Barcelona – Barcelona – Spain.

17 Millennium Nucleus to Improve the Mental Health of Adolescents and Youths (Imhay), Santiago – Chile; Clínica Psiquiátrica Universitaria, Hospital Clínico y Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago – Chile.

18 Research Group in Psychiatry GIPSI, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Universidad de Antioquia – Medellín, Colombia.

19 Neuropsychology Department, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía – Mexico City, Mexico.

20 Laboratory of Experimental Psychiatry, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía – Mexico City, Mexico.

21 Laboratory of Experimental Psychiatry, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Mexico City – Mexico; Neuropsychiatry Department, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Mexico City – Mexico.

22 Department of Psychiatry, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago – Chile; Biomedical Imaging Center and Center for Integrative Neuroscience, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago – Chile; Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology and Neurosciences, King's College London – United Kingdom.

23 Laboratory of Molecular Psychiatry, Centro de Pesquisa Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, Brazil.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve como objetivo ampliar a compreensão dos mecanismos relacionados aos processos cognitivos de indivíduos com esquizofrenia a partir da análise de uma grande amostra da América Latina, trazendo, desta forma, diversidade e representatividade à literatura. A partir dos achados desta Dissertação, podemos sugerir que existem semelhanças e diferenças no desempenho cognitivo de pessoas com esquizofrenia da América Latina se comparadas a outros estudos incluindo populações de países desenvolvidos.

Indivíduos com esquizofrenia apresentam prejuízos cognitivos quando comparados a controles saudáveis nos diversos domínios, contudo apenas uma minoria apresenta desempenho considerado clinicamente como déficit cognitivo. O efeito da idade nos processos cognitivos dos pacientes foi semelhante ao dos controles, indicando trajetórias de envelhecimento cognitivo similares. No entanto, o nível educacional dos indivíduos com esquizofrenia foi associado a ganhos maiores na cognição dos pacientes. Além disso, percebeu-se um impacto maior dos fatores sociais nos pacientes, uma vez que renda familiar e nível educacional dos pais estava mais relacionado ao desempenho cognitivo em indivíduos com esquizofrenia que aos controles saudáveis. Com isso, é possível se hipotetizar que os pacientes poderiam ser mais vulneráveis aos efeitos crônicos de ambiente desfavoráveis, como é o contexto de países da América Latina.

Desta forma, os presentes achados indicam a necessidade da criação de políticas públicas para proteção do desenvolvimento da infância, especialmente em indivíduos em alto risco para desenvolver esquizofrenia e outros transtornos mentais graves, uma vez que ambientes menos desfavoráveis potencialmente levam a melhores desfechos de saúde nessas populações. Estudos futuros devem focar em um maior aprofundamento dos impactos sociais nos desfechos da esquizofrenia, buscando esclarecer os mecanismos envolvidos nesses processos.

REFERÊNCIAS

1. Whiteford H a., Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382(9904):1575–86.
2. Dong M, Lu L, Zhang L, Zhang Y-S, Ng CH, Ungvari GS, et al. Quality of Life in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Comparative Studies. *Psychiatr Q* [Internet]. 2019 Sep 22;90(3):519–32. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11126-019-09633-4>
3. Drake RJ, Husain N, Marshall M, Lewis SW, Tomenson B, Chaudhry IB, et al. Effect of delaying treatment of first-episode psychosis on symptoms and social outcomes: a longitudinal analysis and modelling study. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020 Jul;7(7):602–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215036620301474>
4. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet* [Internet]. 2016 Jul;388(10039):86–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615011216>
5. Gaebel W, Stricker J, Riesbeck M. The long-term antipsychotic treatment of schizophrenia: A selective review of clinical guidelines and clinical case examples. *Schizophr Res* [Internet]. 2019 Dec; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996419304840>
6. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. The schizophrenia patient outcomes research team (PORT): Updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):94–103.
7. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2016; Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrd.2016.28>
8. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine , olanzapine , quetiapine , and risperidone in schizophrenia. 2005;457–72.
9. Sinkeviciute I, Begemann M, Prikken M, Oranje B, Johnsen E, Lei WU, et al. Efficacy of different types of cognitive enhancers for patients with

- schizophrenia: a meta-analysis. *npj Schizophr* [Internet]. 2018 Dec 25;4(1):22. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41537-018-0064-6>
10. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A Meta-Analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia: Methodology and Effect Sizes. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2011 May;168(5):472–85. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2010.10060855>
 11. Allott K, Van-der-EL K, Bryce S, Parrish EM, McGurk SR, Hetrick S, et al. Compensatory Interventions for Cognitive Impairments in Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull* [Internet]. 2020 Feb 13; Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/advance-article/doi/10.1093/schbul/sbz134/5735262>
 12. Zink M, Englisch S. Schizophrenia treatment: an obstacle course. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2016 Apr;3(4):310–2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215036616000237>
 13. Harvey PD, Green MF, Keefe RSE, Velligan DI. Cognitive functioning in schizophrenia: A consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(3):361–72.
 14. Harvey PD, Velligan DI, Alan S. Performance-Based Measures of Functional Skills : Usefulness in Clinical Treatment Studies. 2007;33(5):1138–48.
 15. van der Ven E, Scodes J, Basaraba C, Pauselli L, Mascayano F, Nossel I, et al. Trajectories of occupational and social functioning in people with recent-onset non-affective psychosis enrolled in specialized early intervention services across New York state. *Schizophr Res* [Internet]. 2020 Jun; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996420303315>
 16. Strassnig M, Kotov R, Fochtmann L, Kalin M, Bromet EJ, Harvey PD. Associations of independent living and labor force participation with impairment indicators in schizophrenia and bipolar disorder at 20-year follow-up. *Schizophr Res* [Internet]. 2018 Jul;197:150–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996418300586>
 17. Kiwanuka JN, Strauss GP, McMahon RP, Gold JM. Psychological predictors of functional outcome in people with schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2014;157(1–3):299–304. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.030>

18. Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Motivational and neurocognitive deficits are central to the prediction of longitudinal functional outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2014 Oct;130(4):290–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12289>
19. Hoe M, Nakagami E, Green MF, Brekke JS. The causal relationships between neurocognition, social cognition and functional outcome over time in schizophrenia: a latent difference score approach. *Psychol Med* [Internet]. 2012 Nov 5;42(11):2287–99. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291712000578/type/journal_article
20. Harvey PD, Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. *World Psychiatry* [Internet]. 2012 Jun;11(2):73–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.wpsyc.2012.05.004>
21. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? [see comments]. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1996;153(3):321–30. Available from: <http://psychiatryonline.org/data/Journals/AJP/3659/321.pdf>
22. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia : Are We Measuring the " Right Stuff "? *Schizophr Bull*. 2000;26(1):119–36.
23. Halverson TF, Orleans-Pobee M, Merritt C, Sheeran P, Fett A-K, Penn DL. Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2019 Oct;105:212–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763419301629>
24. Fett A-KJ, Viechtbauer W, Dominguez M-G, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Mar 2];35(3):573–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620163>
25. Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2012 Dec 20;12(1):64. Available from: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-12-64>

26. Zheng W, Zhang Q-E, Cai D-B, Ng CH, Ungvari GS, Ning Y-P, et al. Neurocognitive dysfunction in subjects at clinical high risk for psychosis: A meta-analysis. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2018 Aug;103:38–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395617311159>
27. Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L, Edman G, Farde L. Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2014 Sep;158(1–3):156–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996414003260>
28. Woodward ND. The course of neuropsychological impairment and brain structure abnormalities in psychotic disorders. *Neurosci Res* [Internet]. 2016;102:39–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2014.08.006>
29. Dickson H, Hedges EP, Ma SY, Cullen AE, MacCabe JH, Kempton MJ, et al. Academic achievement and schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychol Med* [Internet]. 2020 Jul 20;1–17. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291720002354/type/journal_article
30. Shmukler AB, Gurovich IY, Agius M, Zaytseva Y. Long-term trajectories of cognitive deficits in schizophrenia: A critical overview. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2015;30(8):1002–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.08.005>
31. Li W, Zhou F-C, Zhang L, Ng CH, Ungvari GS, Li J, et al. Comparison of cognitive dysfunction between schizophrenia and bipolar disorder patients: A meta-analysis of comparative studies. *J Affect Disord* [Internet]. 2020 Sep;274:652–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032720309368>
32. Lynham AJ, Cleaver SL, Jones IR, Walters JTR. A meta-analysis comparing cognitive function across the mood/psychosis diagnostic spectrum. *Psychol Med* [Internet]. 2020 Jun 22;1–9. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291720002020/type/journal_article
33. Koch E, Rosenthal B, Lundquist A, Chen C-H, Kauppi K. Interactome overlap between schizophrenia and cognition. *Schizophr Res* [Internet]. 2020 Jun; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996420303467>

34. Kuswanto C, Chin R, Sum MY, Sengupta S, Fagiolini A, McIntyre RS, et al. Shared and divergent neurocognitive impairments in adult patients with schizophrenia and bipolar disorder: Whither the evidence? *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2016;61:66–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.12.002>
35. Gilbert E, Mérette C, Jomphe V, Émond C, Rouleau N, Bouchard RH, et al. Cluster analysis of cognitive deficits may mark heterogeneity in schizophrenia in terms of outcome and response to treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;264(4):333–43.
36. Lewandowski KE, Sperry SH, Cohen BM, Öngür D. Cognitive variability in psychotic disorders: A cross-diagnostic cluster analysis. *Psychol Med*. 2014;44(15):3239–48.
37. Reser MP, Allott KA, Killackey E, Farhall J, Cotton SM. Exploring cognitive heterogeneity in first-episode psychosis: What cluster analysis can reveal. *Psychiatry Res* [Internet]. 2015 Oct;229(3):819–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178115005442>
38. Ohi K, Shimada T, Nemoto K, Kataoka Y, Yasuyama T, Kimura K, et al. Cognitive clustering in schizophrenia patients, their first-degree relatives and healthy subjects is associated with anterior cingulate cortex volume. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2017;16(July):248–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2017.08.008>
39. Van Rheenen TE, Lewandowski KE, Tan EJ, Ospina LH, Ongur D, Neill E, et al. Characterizing cognitive heterogeneity on the schizophrenia–bipolar disorder spectrum. *Psychol Med* [Internet]. 2017 Jul 28;47(10):1848–64. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291717000307/type/journal_article
40. Ochoa S, Huerta-Ramos E, Barajas A, Iniesta R, Dolz M, Baños I, et al. Cognitive profiles of three clusters of patients with a first-episode psychosis. *Schizophr Res* [Internet]. 2013;150(1):151–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.054>
41. Dawes SE, Jeste DV, Palmer BW. Cognitive profiles in persons with chronic schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33(8):929–36.
42. Green MJ, Girshkin L, Kremerskothen K, Watkeys O, Quidé Y. A Systematic

- Review of Studies Reporting Data-Driven Cognitive Subtypes across the Psychosis Spectrum. *Neuropsychol Rev* [Internet]. 2019 Dec 18; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11065-019-09422-7>
43. Geisler D, Walton E, Naylor M, Roessner V, Lim KO, Charles Schulz S, et al. Brain structure and function correlates of cognitive subtypes in schizophrenia. *Psychiatry Res - Neuroimaging* [Internet]. 2015;234(1):74–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2015.08.008>
 44. Weinberg D, Lenroot R, Jacomb I, Allen K, Bruggemann J, Wells R, et al. Cognitive subtypes of schizophrenia characterized by differential brain volumetric reductions and cognitive decline. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(12):1251–9.
 45. Pedersen CB. Evidence of a Dose-Response Relationship Between Urbanicity During Upbringing and Schizophrenia Risk. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2001 Nov 1;58(11):1039–46. Available from: <http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/doi/10.1001/archpsyc.58.11.1039>
 46. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-Analysis of the Association of Urbanicity With Schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 2012 Nov;38(6):1118–23. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-lookup/doi/10.1093/schbul/sbs096>
 47. Bhavsar V, Boydell J, Murray R, Power P. Identifying aspects of neighbourhood deprivation associated with increased incidence of schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2014 Jun;156(1):115–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996414001224>
 48. Harrison G, Gunnell D, Glazebrook C, Page K, Kwiecinski R. Association between schizophrenia and social inequality at birth: case–control study. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2001 Oct 2;179(4):346–50. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000267391/type/journal_article
 49. Castillejos MC, Martín-Pérez C, Moreno-Küstner B. A systematic review and meta-analysis of the incidence of psychotic disorders: the distribution of rates and the influence of gender, urbanicity, immigration and socio-economic level. *Psychol Med* [Internet]. 2018 Oct 22;48(13):2101–15. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291718000235/type/journal_article

urnal_article

50. Hakulinen C, Webb RT, Pedersen CB, Agerbo E, Mok PLH. Association Between Parental Income During Childhood and Risk of Schizophrenia Later in Life. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2020 Jan 1;77(1):17. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2753013>
51. Hackman DA, Farah MJ, Meaney MJ. Socioeconomic status and the brain: Mechanistic insights from human and animal research. *Neuroscience* [Internet]. 2010;11(September):651–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2897>
52. Gooding DC, Park S, Dias EC, Goghari VM, Chan RRCK. Increasing diversity within scientific research organizations: A call to action. *Schizophr Res* [Internet]. 2020 Feb;216:7–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996419306036>
53. World Bank. Population, total - Latin America & Caribbean, World. 2019. p. <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL?l>.
54. United Nations. 2018 Revision of World Urbanization Prospects [Internet]. 2018 [cited 2020 Jul 7]. Available from: <https://population.un.org/wup/>
55. MUGGAH R, AGUIRRE C. Citizen Security in Latin America. Igarape Inst. 2018;
56. AMARANTE V, GALVÁN M, MANCERO X. Inequality in Latin America: a global measurement. *Cepal Rev.* 2016;118:25–44.
57. Fonseca AO, Berberian AA, de Meneses-Gaya C, Gadelha A, Vicente M de O, Nuechterlein KH, et al. The Brazilian standardization of the MATRICS consensus cognitive battery (MCCB): Psychometric study. *Schizophr Res* [Internet]. 2017 Jul;185:148–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996417300063>