



# DESCOBRINDO O ENDOFENÓTIPO DA ESQUIZOFRENIA: ESTUDOS DAS VARIÁVEIS NEUROPSICOLÓGICAS E DA COGNIÇÃO SOCIAL EM AMOSTRAS AÇORIANAS DE DIFERENTES GRAUS DE RISCO GENÉTICO.

Carolina Dall'Antonia da Motta<sup>1,2</sup>; Célia Barreto Carvalho<sup>1,2</sup>; Paula Castilho Freitas<sup>2</sup> & Michele T. Pato<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências Sociais e Humanas — Universidade dos Açores;

<sup>2</sup>Centro de Investigação do Núcleo de Estudos e Intervenção Cognitivo-Comportamental (CINEICC) — Universidade de Coimbra;

<sup>3</sup>Suny Downstate Medical Center, New York, USA/ Keck School of Medicine – University of South California)

## RESUMO

**Enquadramento:** A esquizofrenia é uma perturbação cerebral complexa e hereditária, que engloba custos significativos em termos de cuidados de saúde e implica consequências psicossociais severas ao doente e seus cuidadores (tensão familiar, diminuição do bem-estar, da autonomia e da expectativa de vida). As coortes das ilhas portuguesas tem sido um alvo de particular interesse no estudo da esquizofrenia, em parte devido a existência de uma grande prevalência de casos dentro da mesma família (aproximadamente 69%), uma taxa superior ao verificado noutras populações mundiais. Considerando a heterogeneidade desta doença, a atual compreensão da esquizofrenia indica a integração dos estudos genéticos e da neurobiologia como vias preferenciais para investigação, como forma de descrever os seus aspetos endofenotípicos e estudar sistemática e empiricamente a sua patofisiologia. As recentes aplicações de medidas neurocomportamentais focam-se particularmente na relação entre diversos variáveis da cognição e da cognição social, bem como do seu impacto funcional nestes doentes. **Objetivos:** Este projeto tem por objetivo caracterizar os aspetos neurocognitivos e da cognição social em 3 grupos de participantes com diferentes graus de risco genético para a esquizofrenia. Pretende-se investigar eventuais diferenças funcionais nestas 3 amostras e se o funcionamento social e neurocognitivo apresenta áreas deficitárias que possam constituir um fator de vulnerabilidade à doença e de agravamento da capacidade funcional dos indivíduos afetados. **Metodologia:** Três amostras serão constituídas no presente estudo: doentes diagnosticados com esquizofrenia (n= 50), familiares em primeiro grau de doentes (n=60) e indivíduos saudáveis (n = 200). Nos Açores, diversas famílias atualmente seguidas por um diagnóstico internacional de genómica (Genomic Psychiatric Cohort) serão convidadas a participar neste estudo, juntamente de participantes da população geral. O método passa pela administração de questionários e/ou entrevistas e diversos testes baseados no desempenho, nomeadamente uma bateria neurocognitiva computadorizada e uma avaliação funcional baseada na simulação de tarefas quotidianas. **Conclusões:** O presente projeto visa proporcionar um contributo empírico ao caracterizar a população afetada e com risco genético elevado, visando a um estudo aprofundado dos fatores neurocognitivos e da cognição social que podem estar afetados pela esquizofrenia, propondo alvos de intervenção terapêutica potencialmente eficazes e novas abordagens psicossociais e preventivas dirigidas aos doentes e seus familiares. Do ponto de vista metodológico, pretende-se, ainda, disponibilizar aos profissionais de saúde e investigadores portugueses diversos instrumentos baseados no desempenho e introduzir inovações no que toca a investigação multidisciplinar nesta doença complexa.

## ENQUADRAMENTO TEÓRICO

Pessoas diagnosticadas com esquizofrenia apresentam dificuldades em diversas áreas do funcionamento (autonomia, relações interpessoais, integração comunitária, emprego e atividades de lazer). A investigação mostra consistentemente que estes doentes têm défices no funcionamento neurocognitivo e, de acordo com o *NIMH-Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS), estes défices estão presentes em 7 domínios: velocidade de processamento, atenção/vigilância, aprendizagem visual e memória, raciocínio, resolução de problema e compreensão verbal (Fett et al., 2011; Green, Kern, & Heaton, 2004). Para além destes domínios, diversos estudos sustentam alterações no domínio da cognição social, sugerindo que tanto as alterações nos aspectos neurocognitivos como da cognição social sejam considerados aspectos endofenotípicos da esquizofrenia (Couture, Penn, & Roberts, 2006; Pinkham, Hopfinger, Ruparel, & Penn, 2008). Atualmente, considera-se que défices no processamento emocional vulnerabiliza doentes com esquizofrenia paranoide a conflitos interpessoais, a manifestação de afeto inapropriado e a situações stressoras desencadeadoras de episódios psicóticos. Embora a relação entre os domínios neurocognitivo e da cognição social não seja ainda clara, estudos sugerem a sua relação preditiva, mediadora ou moderadora no impacto funcional da (Addington, Saeedi, & Addington, 2006; Pinkham & Penn, 2006).

Por outro lado, investigação no impacto funcional e psicossocial das doenças ainda é uma área lacunar em diversos campos de investigação, incluindo estudos farmacológicos e de remediação cognitiva (Figueira & Brissos, 2011). No entanto, sugere-se que entre 20 a 60% dos défices funcionais apresentados pelos doentes com esquizofrenia seja determinada por alterações naqueles dois domínios, e não pelos próprios sintomas e características da doença (Mehta, Bhagyavathi, Thirhalli, Kumar, & Gangadhar, 2014).

## OBJETIVOS

- Clarificar a relação e características das alterações nos domínios neurocognitivos e da cognição social em três amostras em diferentes riscos genéticos da esquizofrenia (controles, familiares em primeiro-grau, doentes com esquizofrenia);
- Compreender o impacto que os défices neurocognitivos e/ou da cognição social possam ter na capacidade funcional dos doentes com esquizofrenia;
- Compreender o modo como os domínios neurocognitivo e do processamento da informação social se relacionam com a sintomatologia negativa nos doentes diagnosticados com esquizofrenia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2006). Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in psychosis? *Schizophrenia Research*, 85(1-3), 142-50. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2006.03.028>
- Barreto Carvalho, C., da Motta, C., Sousa, M., Cabral, J. M., Carvalho, A. L., & Peixoto, E. B. (2015). Development and Validation of the Response to Stressful Situations Scale in the General Population. *International Science Index*, 2(5), 1588-1595. Retrieved from <http://www.iiste.org/publications/10001542/development-and-validation-of-the-response-to-stressful-situations-scale-in-the-general-population>
- Barreto Carvalho, C., Pereira, V., Sousa, M., da Motta, C., Pinto-Gouveia, J., Caldeira, S. N., ... Fenigstein, A. (2014). Paranoia in the General Population: a revised version of the General Paranoia Scale for adolescents. *European Scientific Journal*, 2(23), 1-15.
- Cabral, J. M., Barreto Carvalho, C., da Motta, C., & Silva, O. D. L. da. (2014). Development and Psychometric Properties of the Community Integration Scale of Adults with Psychiatric Disorders. *European Scientific Journal*, 10(29), 194-208. Retrieved from <http://eujsjournal.org/index.php/esj/article/view/4426>
- Couture, S. M., Penn, D. L., & Roberts, D. L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: A review. In *Schizophrenia Bulletin* (Vol. 32). <http://doi.org/10.1093/schbul/sbl029>
- Fett, A. K. J., Veachbauer, W., Dominguez, M. de G., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 573-588. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>
- Figueira, M. L., & Brissos, S. (2011). Measuring psychosocial outcomes in schizophrenia patients. *Current Opinion in Psychiatry*, 24(2), 91-99. <http://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283438119>
- Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia Research*, 72(1), 41-51. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.009>
- Gur, R. E., Calkins, M. E., Gur, R. C., Horan, W. P., Nuechterlein, K. H., Seidman, L. J., & Stone, W. S. (2007, January). The consortium on the genetics of schizophrenia: Neurocognitive endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbn055>
- Gur, R. C., Richard, J., Hughett, P., Calkins, M. E., Macy, L., Bilker, W. B., ... Gur, R. E. (2010). A cognitive neuroscience-based computerized battery for efficient measurement of individual differences: Standardization and initial construct validation. *Journal of Neuroscience Methods*, 187(2), 254-262. <http://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2009.11.017>
- Mehta, U. M., Bhagyavathi, H. D., Thirhalli, J., Kumar, K. J., & Gangadhar, B. N. (2014). Neurocognitive predictors of social cognition in remitted schizophrenia. *Psychiatry Research*, 219(2), 268-274. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.05.055>
- Nelson, A. L., Combs, D. R., Penn, D. L., & Basso, M. R. (2007). Subtypes of social perception deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 94(1-3), 139-47. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2007.04.024>
- Pijnenborg, G. H. M., Withaar, F. K., Evans, J. J., van den Bosch, R. J., Timmerman, M. E., & Brouwer, W. H. (2009). The predictive value of measures of social cognition for community functioning in schizophrenia: implications for neuropsychological assessment. *Journal of the International Neuropsychological Society*: JINS, 15(2), 239-47. <http://doi.org/10.1017/S155617709090341>
- Pinkham, A. E., Hopfinger, J. B., Ruparel, K., & Penn, D. L. (2008). An investigation of the relationship between activation of a social cognitive neural network and social functioning. *Schizophrenia Bulletin*, 34(4), 688-697. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbn031>
- Patterson, T. L., Goldman, S., McKibbin, C. L., Hughes, T., & Jeste, D. V. (2001). UCSD Performance-Based Skills Assessment: development of a new measure of everyday functioning for severely mentally ill adults. *Schizophrenia Bulletin*, 27(2), 235-245. <http://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006870>

## METODOLOGIA

### AMOSTRA

Serão constituídas 3 amostras:

- Doentes diagnosticados com esquizofrenia (N=50);
- Familiares (primeiro grau) de doentes com esquizofrenia (N=60);
- Grupo de controlo (N=200).

### PROCEDIMENTOS

- Design transversal
- Métodos de avaliação diversificados: entrevistas clínicas, preenchimento de questionários e avaliação na performance, baseada em simulações de tarefas reais ou tarefas computadorizadas.
- Ética e deontologia: confidencialidade e anonimato assegurados, obtenção de consentimento informado do participante e parecer prévio dos Comités de Ética das instituições colaboradoras.

### INSTRUMENTOS

- Entrevista de Diagnóstico para Psicoses e Perturbações Afetivas (Centro de Psiquiatria Genómica, 2009);
- Escala de Situações e Reações ao Stress (Barreto Carvalho et al., 2014);
- Escala de Paranoia Geral (Barreto Carvalho et al., 2014b);
- Escala de integração comunitária (Cabral et al., 2015);
- Escala de compreensão e gestão emocional (MacCann & Roberts, 2008);
- Bateria Neurocognitiva Computadorizada da Universidade de Pennsylvania (Gur et al., 2010)
- testes de velocidade de processamento, atenção/vigilância, memória de trabalho, memória verbal, aprendizagem e memória verbal, aprendizagem e memória visual, resolução de problema, compreensão verbal; Matrizes Progressivas de Raven; reconhecimento emocional, intensidade, precisão e memória facial;
- Avaliação baseada no Desempenho da USCD:
- avaliação em 5 domínios funcionais (tarefas domésticas, planificação/organização, comunicação, finanças, mobilidade/transporte).

## CONCLUSÃO

O presente projeto possibilitará:

- Disponibilizar diversos instrumentos de medida aos profissionais de saúde e investigadores portugueses;
- Caracterizar e estudar empiricamente dos fatores neurocognitivos e da cognição social que podem estar afetados pela doença ou em sujeitos em alto risco;
- Introduzir inovações no que toca a investigação multidisciplinar;
- Desenvolver linhas de investigação e orientação para intervenções específicas que possam levar a um tratamento mais eficaz dos doentes, incluindo abordagens para programas preventivos e abordagens psicossociais dirigidas aos doentes e seus cuidadores.

Este trabalho é financiado por Fundos Nacionais através da FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia no âmbito do projeto *Uncovering the endophenotypic factors on the impact of functional outcomes in schizophrenia: studies on different genetic risk samples from the Portuguese Island Cohort* (SFRH/BD/110308/2015).