

DANIELLE SOARES BIO

**Reabilitação vocacional e suas implicações no
funcionamento cognitivo de pacientes esquizofrênicos**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de: Psiquiatria

Orientador: Wagner Farid Gattaz

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bio, Danielle Soares

Reabilitação vocacional e suas implicações no funcionamento cognitivo de
pacientes esquizofrênicos / Danielle Soares Bio. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Wagner Farid Gattaz.

Descritores: 1.Reabilitação vocacional 2.Esquizofrenia 3.Neuropsicologia
4.Cognição 5.Emprego

USP/FM/DBD-196/10

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais por serem os maiores exemplos de luta e dedicação que eu poderia ter.

Agradecimientos

Agradeço ao Prof. Dr. Wager Farid Gattaz, orientador desta dissertação, pelo apoio e confiança em meu trabalho e por me incentivar a trilhar os caminhos da pesquisa científica.

Agradeço a equipe do Programa ReAção, em especial a assistente social Lais Aun Machado, que acolheu os pacientes e os ajudou a superar os medos e dificuldades, com muito carinho e dedicação tornou este projeto possível.

Aos meus pais, Daniel e Cecília, por seu amor incondicional, por todo o esforço que fizeram para que eu pudesse estudar e por todo o incentivo para que eu alcançasse os objetivos mais distantes.

A minha irmã Cibelle, por ser mais que uma irmã, uma companheira na jornada da vida, um modelo e uma amiga.

Ao meu cunhado Thiago por seu interesse e apoio.

As minhas avós Luiza e Zenaide, por acreditarem em mim e por terem sempre uma palavra de conforto nos momentos mais estressantes. Agradeço também por todas as orações.

Ao meu namorado Daniel, que esteve ao meu lado todo o tempo, tendo sido sempre compreensivo com minhas ausências e impaciências, pelo seu interesse e por toda a ajuda.

A todos os meus amigos por sua compreensão e apoio nos momentos de maior estresse e sobrecarga.

A FAPESP pelo apoio financeiro desta dissertação.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertação, tese e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso e Valéria Vilhena. 2ªed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1	Introdução	1
1.1	Esquizofrenia.....	2
1.2	Funcionamento Cognitivo na Esquizofrenia	6
1.2.1	Curso do Déficit Cognitivo na Esquizofrenia	10
1.2.2	Efeito da Medicação no Déficit Cognitivo	12
1.2.3	Déficit Cognitivo e Evolução Funcional em Esquizofrenia.....	15
1.2.4	Funções Executivas.....	16
1.3	Reabilitação Vocacional.....	20
1.3.1	Reabilitação Vocacional e Cognição	24
1.3.2	Reabilitação Vocacional e Sintomas.....	34
1.4	Qualidade de Vida na Esquizofrenia	39
2	Objetivos	43
3	Justificativa	45
4	Hipóteses	47
5	Material e Método	49
5.1	Procedimentos	52
5.2	Aspectos Éticos	53
5.3	Instrumentos de Avaliação	54
5.4	Caracterização da Amostra.....	62
6	Análise Estatística	68
7	Resultados	71
7.1	Comparação dos resultados dos grupos controle e trabalho nos dois momentos de avaliação	72
7.1.1	Resultados das Provas Neuropsicológicas	73
7.1.2	Resultados da escala de Qualidade de Vida.....	80
7.1.3	Resultados da escala sintomatológica	81

7.2	Análise de Correlações: medidas neuropsicológicas, sintomatológicas e de qualidade de vida.....	82
7.2.1	Qualidade de Vida.....	82
7.2.2	Sintomatologia	84
7.3	Medidas de sucesso do trabalho: comparação dos resultados dos grupos contratado e não contratado.....	86
7.3.1	Caracterização da amostra.....	86
7.3.2	Resultados das provas neuropsicológicas	89
7.3.3	Resultados da escala de qualidade de vida.....	90
7.3.4	Resultados da escala sintomatológica	91
7.3.5	Regressão Logística	91
7.4	Medida de estabilidade do funcionamento cognitivo ao longo do tempo: grupos com três momentos de avaliações	92
8	Discussão	96
9	Limitações do Estudo.....	112
10	Conclusões	115
11	Anexos	117
	Anexo I – Lista de empresas parceiras e atividades desenvolvidas pelo paciente.....	118
	Anexo II – Carta explicativa do Programa ReAção	119
	Anexo III – Depoimentos dos pacientes	121
	Anexo IV – Depoimentos das empresas parceiras	122
12	Referências.....	123

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

APA -	Associação Psiquiátrica Americana
APG -	antipsicóticos típicos ou de primeira geração
ASG -	antipsicóticos atípicos ou de segunda geração
BPRS -	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
CATIE -	<i>Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness</i>
CB -	Subteste Cubos do WASI
COMP -	Subteste Compreensão do WAISIII
DD -	ordem direta do Subtestes Dígitos do WAISIII
DI -	ordem inversa do Subtestes Dígitos do WAISIII
DP -	desvio-padrão
DPA -	<i>diversified placement approach</i>
DSM-IV -	Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais - Quarta Edição
F.A.S. -	Teste de Fluência Verbal
IPq-HC-FMUSP -	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
MATRICES -	Pesquisa de Avaliação e Tratamento para Melhora da Cognição na Esquizofrenia
NIMH -	Instituto Nacional de Saúde Mental
NL -	Subteste Número/Letra do WAISIII
OMS -	Organização Mundial de Saúde
PANSS -	Escala de Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa (<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>)
PANSSP -	escala positiva da Escala de Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa
PANSSN -	escala negativa da Escala de Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa

PANSSG -	escala geral da Escala de Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa
PANSST -	pontuação total da Escala de Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa
Programa ReAÇÃO -	Programa de Re-inserção Ocupacional para Pacientes com Esquizofrenia do IPq-HC-FMUSP
PSR -	<i>psychosocial rehabilitation program</i>
QI -	quociente de inteligência
QLS -	Questionário de Qualidade de Vida
QV -	Qualidade de Vida
RM -	Subteste Raciocínio Matricial do WASI
RTC -	<i>randomized controlled trial</i>
SANS -	<i>Scale for Assessment of Negative Symptoms</i>
SAPS -	<i>Scale for Assessment of Positive Symptom</i>
SCOS -	<i>Strauss-Carpenter Occupational Scale</i>
SCWT -	<i>Stroop Color – Word Test</i>
SCWT-I -	primeiro cartão do <i>Stroop Color – Word Test</i>
SCWT-II -	segundo cartão do <i>Stroop Color – Word Test</i>
SCWT-III -	terceiro cartão do <i>Stroop Color – Word Test</i>
SE -	<i>supported employment</i>
SEM -	Subteste Semelhanças do WASI
TMT -	<i>Trail Making Test</i>
VOC -	Subteste Vocabulário do WASI
WAIS III -	Escala de Inteligência Wechsler para Adultos.
WASI -	<i>Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence</i>
WCST -	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WCSTA -	total de acertos do <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>

WCSTE –	total de erros <i>do Wisconsin Card Sorting Test</i>
WCSTRP –	total de respostas perseverativas do <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WCSTEP –	total de erros perseverativos do <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WCSTENP –	total de erros não perseverativos do <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WCSTC –	total de categorias do <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WCSTPS –	total de perdas de set do <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Correlação entre cognição e reabilitação vocacional em pacientes do espectro da esquizofrenia – estudos transversais e retrospectivos.....	26
Tabela 2 -	Correlação entre cognição e reabilitação vocacional em pacientes do espectro da esquizofrenia – estudos prospectivos.....	27
Tabela 3 -	Sintomas correlacionados a reabilitação vocacional em pacientes do espectro da esquizofrenia – estudos transversais e retrospectivos.....	36
Tabela 4 -	Sintomas correlacionados a reabilitação vocacional em pacientes do espectro da esquizofrenia – estudos prospectivos.....	38
Tabela 5 -	Perfil da amostra em escolaridade, idade, sexo, estado civil, filhos, etnia, religião, benefício do governo e trabalho anterior.....	64
Tabela 6 -	Perfil da amostra em idade de início da doença e do tratamento, tempo de doença e número de internações.....	65
Tabela 7 -	Perfil dos grupos em relação às medicações utilizadas no momento da avaliação.....	67
Tabela 8 -	Resultados obtidos na aplicação do WASI para caracterização da eficiência intelectual da amostra: grupo trabalho e grupo controle.....	73
Tabela 9 -	Resultados obtidos nas provas Dígitos Diretos do WAIS e <i>Stroop Color Word Test</i> pela amostra: grupo trabalho e grupo controle.....	74
Tabela 10 -	Resultados obtidos nas provas Dígitos Inversos e Número/Letra do WAIS pela amostra: grupo trabalho e grupo controle.....	75
Tabela 11 -	Resultados obtidos na prova de fluência verbal – F.A.S. pela amostra: grupo trabalho e grupo controle.....	76
Tabela 12 -	Resultados obtidos na prova <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> pela amostra: grupo Trabalho e grupo controle.....	77
Tabela 13 -	Resultados obtidos na prova Cubos do WASI pela amostra: grupo trabalho e grupo controle.....	78
Tabela 14 -	Resultados obtidos na prova Compreensão do WAIS pela amostra: grupo Trabalho e grupo controle.....	79

Tabela 15 -	Resultados obtidos na escala de qualidade de vida (QLS) pela amostra: grupo trabalho e grupo controle	80
Tabela 16 -	Resultados obtidos na escala sintomatológica (PANSS) pela amostra: grupo trabalho e grupo controle	81
Tabela 17 -	Valores de p na análise de correlação entre as medidas neuropsicológicas e as medidas sintomatológicas	85
Tabela 18 -	Perfil da amostra em escolaridade, idade, sexo, estado civil, filhos, etnia, religião, benefício do governo, trabalho anterior.....	87
Tabela 19 -	Perfil da amostra em idade de início da doença e do tratamento, tempo de doença e número de internações.	87
Tabela 20 -	Perfil dos grupos em relação às medicações utilizadas no momento da avaliação.	88
Tabela 21 -	Resultados das provas neuropsicológicas relacionados à contratação	89
Tabela 22 -	Qualidade de vida relacionada à contratação.....	90
Tabela 23 -	Medidas sintomatológicas relacionadas à contratação	91
Tabela 24 -	Resultados dos testes neuropsicológicos, da escala de qualidade de vida e da escala sintomatológica nos três momentos de avaliação do grupo trabalho (n=7).....	93
Tabela 25 -	Resultados dos testes neuropsicológicos, da escala de qualidade de vida e da escala sintomatológica nos três momentos de avaliação do grupo controle (n=9).....	95

Resumo

Bio DS. *Reabilitação vocacional e suas implicações no funcionamento cognitivo de pacientes esquizofrênicos* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2010. 144 p.

Vários estudos em esquizofrenia têm encontrado uma associação positiva entre desempenho cognitivo e status de trabalho, e foi relatado que o bom desempenho cognitivo no início prevê o sucesso das intervenções profissionais. No entanto, pouco se tem feito para investigar a influência das intervenções vocacionais sobre o desempenho cognitivo. Tem se levantado a hipótese de que intervenções profissionais podem compensar deficiências nas funções cognitivas mais básicas, que por sua vez podem refletir em aprimoramentos em domínios cognitivos mais complexos. Para testar esta hipótese foi realizado um estudo aleatorizado, controlado por placebo, para investigar o efeito de um programa de reabilitação profissional de 6 meses no desempenho cognitivo de pacientes esquizofrênicos em remissão. Foram recrutados 112 pacientes com esquizofrenia clinicamente estáveis e em remissão que desejavam participar de um programa de reabilitação profissional. Destes, 57 iniciaram imediatamente um programa de reabilitação vocacional de 6 meses, e os 55 restantes foram alocados no grupo controle, que recebeu acompanhamento ambulatorial por 6 meses. Além de uma bateria completa de testes neuropsicológicos, foram avaliadas também mudanças no status psicopatológico por meio de uma escala de qualidade de vida (QLS) e da Escala de Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS). Encontrou-se que a reabilitação vocacional melhorou significativamente o desempenho de pacientes em medidas cognitivas que avaliam funções executivas (formação do conceito, flexibilidade mental, controle inibitório, análise de situações sociais e habilidades de julgamento e crítica). Além disso, após 6 meses o grupo que trabalhou melhorou significativamente os sintomas negativos e a qualidade de vida, quando comparados aos controles. E ainda, o modelo de regressão logística, apontou que o sucesso da reabilitação vocacional está relacionado a um valor maior de QI e a uma pontuação menor na PANSS total. Juntamente com os resultados provenientes da literatura, as nossas conclusões reforçam a noção de que a inclusão em intervenções vocacionais aumenta a eficácia das estratégias terapêuticas em pacientes com esquizofrenia.

Descritores: Reabilitação vocacional, esquizofrenia, neuropsicologia, cognição, emprego.

Summary

Bio DS. *Vocational rehabilitation and its implication in the cognitive functioning of patients with schizophrenia* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2010. 144 p.

Several studies in schizophrenia found a positive association between cognitive performance and work status, and it has been reported that good cognitive performance at the outset does predict the success of vocational interventions. However little has been done to investigate the influence of vocational interventions itself on cognitive performance. It has been hypothesized that vocational interventions may compensate for impairments in the most basic cognitive functions, which in turn may reflect in improvements in more complex cognitive domains. To test this hypothesis we performed a randomized, placebo-controlled trial to investigate in remitted schizophrenic patients the effect of a 6-months vocational rehabilitation program on cognitive performance. We recruited 112 remitted and clinically stable schizophrenic patients who aimed to enter a vocational rehabilitation program. From these, 57 immediately entered a 6-months vocational rehabilitation program, and the remaining 55 formed our control group, which received out-clinic follow-up treatment during these 6 months. Besides a thorough neuropsychological test battery, we also assessed changes in the psychopathological status by means of the Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), and a Quality of Life Scale (QLS). We found that vocational rehabilitation significantly improved patients' performance in cognitive measures that assess executive functions (concept formation, shifting ability, flexibility, inhibitory control, and judgment and critics abilities). Moreover, after 6 months the vocational group improved significantly in the negative symptoms and in quality of life, as compared to controls. The model of logistic regression, pointed that the success of the vocational rehabilitation is related to a greater value of QI and a worse score in the total PANSS. Together with results from the literature, our findings reinforce the notion that the inclusion of vocational interventions does enhance the effectiveness of therapeutic strategies for schizophrenia patients.

Descriptors: Vocational Rehabilitation, Schizophrenia, Neuropsychology, Cognition, Employment.

1 Introdução

1.1 ESQUIZOFRENIA

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a esquizofrenia como uma enfermidade mental ou um grupo de enfermidades de causas desconhecidas, caracterizada por alterações no afeto, no pensamento, na percepção, na comunicação e no comportamento (OMS, 2001).

Seus sintomas característicos são, tradicionalmente, divididos em positivos, como delírios e alucinações; negativos, como retraimento social, afeto embotado e motivação pobre; e cognitivos, como a percepção, pensamento, linguagem, atenção, volição, emoção e funções executivas (Andreasen e Carpenter, 1993; Mäki *et al.*, 2005).

Os primeiros sinais e sintomas da doença aparecem mais comumente entre os 16 e 30 anos de idade, sendo pouco frequente seu início antes da puberdade ou após os 40 anos (Lewis e Liberman, 2000; Mueser e McGurk, 2004).

O curso e o prognóstico da esquizofrenia são heterogêneos, uma parcela considerável de pacientes apresenta um curso crônico, e 30% manifestam continuamente sintomas moderados e mais de 50%, prejuízos significativos durante a vida adulta (Mäki *et al.*, 2005). Esse padrão de deterioração clínica costuma ocorrer nos primeiros 5-10 anos de doença, sendo mais evidente nos primeiros 3 (Lewis e Lieberman, 2000; McGlashan, 2006). Por outro lado, 20% a 40% dos pacientes diagnosticados com espectro da esquizofrenia mostram uma melhora clínica substancial após o seguimento de 5 a 6 anos (Mäki *et al.*, 2005).

Os determinantes de pior prognóstico são o sexo masculino, início gradual, idade de início precoce, pior desempenho pré-morbido e história familiar de esquizofrenia; e ainda, a exposição a estressores ambientais pode exacerbar o curso da esquizofrenia (Walker *et al.*, 2004).

A esquizofrenia apresenta incidência anual de 3,3 por 1.000 habitantes, com uma prevalência ao longo da vida de cerca de 0,7%, variando entre 0,35 - 2,0% (Saha *et al.*, 2005). Sua incidência é a mesma entre diferentes culturas e sexos, embora a mulher apresente uma idade de início mais tardia. (Mueser e McGurk, 2004).

Um estudo realizado na cidade de São Paulo, em 1997, encontrou taxa de prevalência anual de esquizofrenia de 6,0 por 1.000 pessoas (Almeida Filho *et al.*, 1997) e um outro realizado na mesma cidade, em 2002, encontrou taxa de 8,0 por 1.000 pessoas (Andrade *et al.*, 2002).

A esquizofrenia está entre as dez maiores causas de incapacitação de longa duração do mundo, sendo um importante problema de saúde pública, visto que acarreta graves prejuízos pessoais e econômicos ao doente, a seus familiares e à sociedade, como um todo (Sá Júnior e Souza, 2007).

Em relatório publicado pela OMS (2001), ocupa o terceiro lugar entre as causas de anos perdidos por incapacitação por problemas de saúde mental, e o sétimo quando consideradas todas as doenças, contribuindo com 2,8% das causas de incapacidade entre todas as enfermidades.

No Brasil, a esquizofrenia ocupa 30% dos leitos psiquiátricos hospitalares, ou cerca de 100 mil leitos-dia, representa o segundo lugar das primeiras consultas psiquiátricas ambulatoriais (14%) e o 5º lugar na manutenção de auxílio-doença.

Além de representar um custo anual de 33-40 bilhões de dólares para a sociedade americana (Lara e Abreu, 2000), sendo responsável por cerca de 1,6% a 2,6% dos gastos totais em saúde nos países desenvolvidos (OMS, 1997). A maior parte destes custos (70% a 80%) é com internações hospitalares, enquanto o cuidado com o paciente em regime aberto é menos de 10% (Leitão *et al.*, 2006).

Leitão *et al.* (2006) realizaram um estudo com os gastos do SUS (Sistema Único de Saúde) para o tratamento da esquizofrenia no Estado de São Paulo. Aproximadamente, 222 milhões de reais (2,2% do total de gastos em saúde do Estado) foram os custos diretos com este transtorno, sendo 11% destinados ao tratamento ambulatorial e 79,2%, às internações psiquiátricas.

As causas da esquizofrenia são desconhecidas, Tandon *et al.* (2008) em artigo de revisão a respeito da epidemiologia e da etiologia da esquizofrenia afirmam que os fatores genéticos e as interações gene-ambiente contribuem para até 80% da responsabilidade para desenvolvimento desse transtorno.

Os fatores ambientais ligados a uma maior probabilidade de desenvolver esquizofrenia incluem uso de cannabis ou estimulantes (Semple *et al.*, 2005), infecção ou desnutrição pré-natal (Penner e Brown, 2007), complicações obstétricas e perinatais (Byrne *et al.*, 2007), nascimento no inverno (Davies *et al.*, 2003), história de migração (Cantor-Graae e Selten, 2005) e pais com idade maior que 35 anos (Wohl e Gorwood, 2007). Entre os fatores genéticos, estudos com gêmeos mostram que o risco para o desenvolvimento da esquizofrenia em um irmão gêmeo dizigótico de um indivíduo afetado é cerca de 10% - 15% e em um irmão monozigótico é de 40% - 50% (Sullivan *et al.*, 2003), mostrando assim uma correlação direta entre

carga genética e esquizofrenia. A herdabilidade para esquizofrenia é estimada em 0,83%, uma das mais altas taxas entre as doenças psiquiátricas (Cannon *et al.*, 1998).

Dessa forma, predisposições genéticas determinariam uma maior predisposição a fatores ambientais precoces que causariam alterações neurofisiológicas (alterações na arborização neuronal, resposta dopaminérgica exacerbada e diminuição do volume de estruturas cerebrais). Essas alterações neurofisiológicas vulnerabilizariam os indivíduos a fatores ambientais tardios (abuso de drogas, evento traumático, entre outros) para a ocorrência do primeiro episódio psicótico. A ocorrência de novos episódios psicóticos determinaria uma progressão das alterações neurofisiológicas com a evolução da esquizofrenia (Lieberman *et al.*, 2001).

Desta forma, um modelo plausível para explicar o desenvolvimento da esquizofrenia cita que tal transtorno seria consequência da interação existente entre componentes genéticos de susceptibilidade e fatores de risco ambientais precoces que acometeriam o indivíduo, levando a alterações de seu neurodesenvolvimento, o que desencadearia futuramente uma desregulação do funcionamento dopaminérgico. Acredita-se, também, que existiria um componente genético de susceptibilidade para o aparecimento de tal disfunção dopaminérgica futura (Di Forti *et al.*, 2007).

Partindo das evidências que sugerem que a esquizofrenia tem o neurodesenvolvimento em sua etiologia e que algumas infecções pré-natais estão associadas ao risco do transtorno, Brown *et al.* (2009) avaliaram, em 26 pacientes com esquizofrenia, a relação entre exposição pré-natal à influenza e à toxoplasmose e entre o desempenho destes indivíduos em testes que medem o funcionamento executivo. Observaram que os indivíduos expostos cometeram significativamente

mais erros no *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) e na parte B do *Trail Making Test* (TMT) do que os demais indivíduos.

1.2 FUNCIONAMENTO COGNITIVO EM ESQUIZOFRENIA

O funcionamento neurocognitivo de pacientes com esquizofrenia vem sendo objeto de renovado interesse na literatura. Nas descrições iniciais da esquizofrenia, Kraepelin (1919) já observara redução da eficiência intelectual de pacientes esquizofrênicos. A definição de Kraepelin (1919) de *dementia praecox* identificou a esquizofrenia como uma doença do cérebro caracterizada por deterioração intelectual e da personalidade, começando no início da fase adulta. Bleuler (1950) enfatizou ainda mais o papel central do bloqueio do pensamento e do prejuízo nas associações observadas em pacientes esquizofrênicos.

Kraepelin (1919) e Bleuler (1950) enfatizaram as alterações da atenção, motivação, aprendizado e memória como defeitos centrais na esquizofrenia, e as alucinações e os delírios eram considerados como sintomas não específicos desse transtorno.

Estudos recentes estimam que cerca de 80% dos pacientes com esquizofrenia apresentam déficit cognitivo significativo quando comparados a controles. Quando o potencial cognitivo do paciente é avaliado por meio de indicadores pré-mórbidos, esta porcentagem sobe para mais de 98%. Nos pacientes crônicos, o prejuízo é cerca de um e meio a dois desvios-padrão abaixo dos controles (Keefe *et al.*, 2005).

Com o advento dos antipsicóticos na década de 1950, os sintomas positivos (delírios e alucinações) foram privilegiados, sendo reduzidos expressivamente. No entanto, a medicação não contribuiu de forma significativa para a melhora funcional global da doença, ou seja, sintomas negativos e déficits cognitivos, que geram prejuízo tanto aos pacientes e seus familiares como à sociedade, não diminuíram significativamente (Sharma, 2003).

Hughes *et al.* (2002) estudaram longitudinalmente os sintomas da esquizofrenia em relação ao funcionamento cognitivo dos pacientes e constataram que a severidade dos sintomas negativos prediz um desempenho neuropsicológico pobre em quociente de inteligência (QI), fluência verbal e memória. Mas, no seguimento de 6 meses, a melhora dos sintomas na Escala de Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS) não predisse melhora nos aspectos do funcionamento cognitivo, exceto na velocidade motora.

De fato, testes clínicos e paradigmas experimentais demonstram que certos déficits cognitivos constituem uma característica central e duradoura da doença (Goldberg e Green, 2002).

Hoje, existe concordância entre os vários autores em relação à existência de alterações neuropsicológicas em pacientes esquizofrênicos. No entanto, não há unanimidade quanto às áreas cognitivas afetadas e a existência de um padrão de déficits cognitivos na esquizofrenia (Green, 1996; Arango *et al.*, 1999; Adad *et al.*, 2000; O'Carroll, 2000; Joyce e Roiser, 2007), o que provavelmente traduz a própria heterogeneidade da doença. Um estudo recente mostrou que 23% dos pacientes estavam dentro da normalidade, 46% tinham déficit frontal e de abstração, 14%,

déficit difuso, 8%, déficit temporal esquerdo/memória verbal e 9% tinham outro tipo de déficit (Kremen *et al.*, 2004).

Dentre os achados, as alterações mais consistentemente replicadas até o momento são as relacionadas aos processos atencionais, mnésticos e de funções executivas (Braff, 1993; Lysaker *et al.*, 1995; Stip, 1996; Heinrichs e Zakzanais, 1998; Poole *et al.*, 1999; Arango *et al.*, 1999; Adad *et al.*, 2000; O'Carroll, 2000; Goldberg e Green, 2002; Keefe *et al.*, 2004; Fioravanti *et al.*, 2005).

Em uma metanálise dos déficits cognitivos em adultos com diagnóstico de esquizofrenia, realizada a partir de 113 estudos (4.365 pacientes e 3.429 controles) publicados entre 1990 e 2003, Fioravanti *et al.* (2005) encontraram uma diferença significativa para um pior desempenho em pacientes quando comparados a controles em cinco âmbitos: QI, memória, linguagem, atenção e funções executivas.

É possível que quase todas as funções cognitivas estejam de algum modo afetadas na esquizofrenia. Goldberg e Green (2002) enfatizam três áreas - atenção, memória e memória de trabalho - por estarem associadas, de um lado, com os aspectos atencionais e executivos do sistema frontal e, de outro, com a memória atribuída ao sistema límbico. Além disso, os diferentes desempenhos nessas funções parecem estar relacionados com a evolução funcional da doença, podendo oferecer fenótipos intermediários passíveis de análise por meio de estudos neurobiológicos.

Além dos déficits relacionados às funções de lobo frontal, os pacientes com esquizofrenia apresentaram um desempenho deficitário em testes padronizados que medem o QI (Kaefer *et al.*, 1994; Sheitman *et al.*, 2000; Adad *et al.*, 2000) e

alterações em provas voltadas à coordenação motora, linguagem, aprendizado e processamento de informações (Adad *et al.*, 2000; O'Carrol *et al.*, 2000).

De maneira geral, desempenhos menos eficientes, em torno de 1,5 a 2,0 desvios-padrão abaixo da população normal, observados nas áreas da atenção, funções executivas, memória de trabalho, memória e aprendizagem verbal parecem ser consistentes na maioria dos estudos (Peuskens *et al.*, 2005).

Embora exista um grande número de informações a respeito das alterações neuropsicológicas na esquizofrenia, estes dados ainda se mostram pouco precisos, sobretudo pelo fato de não terem sido estabelecidos padrões específicos de comprometimento cognitivo associados ao quadro. Outro fator determinante para a falta de consenso entre os estudos diz respeito ao uso de diferentes instrumentos de avaliação neuropsicológica.

Zimmer *et al.* (2008) em artigo de revisão de 98 estudos no período de 1995 a 2006, encontraram 102 nomes de diferentes testes neuropsicológicos, com citação de dez baterias de testes, na maioria compostas por subtestes já padronizados. Concluíram que existe uma ampla heterogeneidade nos critérios de seleção dos testes neuropsicológicos, divergência na nomenclatura e certa tendência para a criação de novos testes e baterias para a avaliação de funções cognitivas em pacientes esquizofrênicos.

Neste sentido, nos Estados Unidos da América (EUA), o Instituto Nacional de Saúde Mental (NIMH) lançou, em 2002, a iniciativa chamada Pesquisa de Avaliação e Tratamento para Melhorar a Cognição na Esquizofrenia (MATRICS). Eles buscaram um consenso em relação aos domínios cognitivos e a bateria

neuropsicológica mais adequada para avaliá-los na esquizofrenia. O resultado do processo foi a identificação de sete dimensões cognitivas que estão acometidas na esquizofrenia: velocidade de processamento, atenção sustentada e vigilância, memória de trabalho, aprendizagem e memória verbal, aprendizagem e memória visual, raciocínio e solução de problemas e compreensão de vocabulário. Este último domínio, por ser muito resistente a intervenções, foi retirado do protocolo da MATRICS (Nuechterlein *et al.*, 2004). Por outro lado, posteriormente, a cognição social foi adicionada como o sétimo domínio cognitivo em função de seu potencial como mediador entre as medidas cognitivas tradicionais e o desempenho do paciente na vida real (Vauth *et al.*, 2004).

Ao utilizarem o MATRICS, Holmén *et al.* (2009), avaliaram o funcionamento neuropsicológico em 31 adolescentes com transtornos do espectro da esquizofrenia e 67 controles saudáveis. Houve diferenças significativas entre os grupos em todos os domínios, exceto para a cognição social. Os pacientes apresentaram déficit neurocognitivo generalizado de 0,8-1,8 desvios-padrão quando comparados com os controles, sendo a aprendizagem verbal, a memória de trabalho e a aprendizagem visual as áreas mais atingidas.

1.2.1 Curso do déficit cognitivo em esquizofrenia

Em relação ao curso do déficit neurocognitivo na esquizofrenia, há duas tendências na literatura:

1. Uma delas propõe que o deterioro cognitivo seja contínuo e progressivo ao longo da doença. Após um início insidioso, haveria um descenso progressivo no funcionamento intelectual e habilidades sociais (Miller, 1989; Davidson *et al.*, 1995).

2. A outra sugere haver um declínio cognitivo agudo seguido por estabilidade do funcionamento cognitivo (Goldstein e Zubin, 1990; Hyde *et al.*, 1994).

Hyde *et al.* (1994) compararam pacientes de diversas idades (18 a 70 anos) em relação às medidas de funcionamento intelectual pré-mórbido, utilizaram testes sensíveis à progressão de processos demenciais (Mini-Exame do Estado Mental, Escala de Avaliação de Demência, Aprendizado Verbal e Fluência Semântica), os autores não observaram diferenças significativas entre as diversas idades.

Harvey *et al.* (1999) observaram que pacientes idosos apresentam um declínio funcional global severo. Contudo, houve pouca variação no funcionamento cognitivo durante 1 a 2 anos de seguimento. Além disso, esta variação mostrou-se heterogênea na população estudada.

Em uma revisão dos estudos longitudinais (dez estudos, 834 pacientes) publicados, a partir de 1997, Kurtz (2005) investigou a trajetória dos déficits neurocognitivos ao longo do tempo em pacientes com esquizofrenia, encontrou que os pacientes ambulatoriais, tanto no primeiro episódio da doença como nos crônicos, podem apresentar melhora do QI e das funções neurocognitivas, quando comparadas às avaliações realizadas após um intervalo de 5 anos. Por outro lado, os estudos de pacientes idosos ou de meia-idade institucionalizados evidenciam um declínio das funções neurocognitivas quando comparadas às avaliações realizadas em um curto período de 2,5 anos. As duas trajetórias distintas sugeridas por esta revisão podem

representar mecanismos patofisiológicos da doença distintos durante as diferentes fases da doença.

Burdick *et al.* (2006) estudaram pacientes esquizofrênicos ao longo de 5 anos e não encontraram mudanças significativas ao longo do tempo nas variáveis educação, QI estimado, depressão, psicose, funcionamento global ou medicação. Os pacientes apresentaram deterioração significativa apenas em uma das medidas de funcionamento executivo, mas não nos outros sete domínios neuropsicológicos.

Wölwer *et al.* (2008) estudaram uma amostra de 125 pacientes com esquizofrenia no primeiro episódio. Os pacientes foram avaliados no início e ao longo de um ano de tratamento. Assim, 29 pacientes cumpriram os critérios de "deterioração clínica" ao final de um ano de avaliações. Comparando os pacientes com e sem deterioração clínica, encontraram que os déficits no funcionamento cognitivo avaliados pelo TMT-B foram um importante preditor da evolução clínica.

Neste sentido, são necessários mais estudos longitudinais a esse respeito, isto porque apesar dos estudos neuropsicológicos indicarem que as funções cognitivas são relativamente estáveis ao longo do tempo após o início da doença, os estudos morfológicos indicam um processo degenerativo (Rund, 2009).

1.2.2 Efeito da medicação no déficit cognitivo

A medicação antipsicótica para tratamento da esquizofrenia é dividida basicamente em dois grupos: antipsicóticos convencionais (também chamados típicos ou de primeira geração – APG) e antipsicóticos atípicos ou de segunda geração (ASG).

De maneira geral, o aspecto que melhor diferencia estes dois grupos é a capacidade dos ASG de promover a ação antipsicótica em doses que não produzam sintomas extrapiramidais de modo significativo. Desta forma, os ASG podem contribuir para melhor qualidade de vida dos pacientes, no entanto, quando são levadas em conta questões relativas ao custo do tratamento, os APG são a primeira escolha.

Alguns autores afirmam que, o efeito dos APG no déficit cognitivo, domínio mais intimamente ligado à evolução, é bem mais modesto, embora tenham grande impacto nos sintomas psicóticos (Cassens *et al.*, 1990; Spohn e Strauss, 1999).

Mishara e Goldberg (2004) realizaram uma metanálise comparando o efeito cognitivo de APG e de placebo, observaram um tamanho de efeito de 0,22. Os autores não perceberam correlação entre a dose do APG e o efeito cognitivo, tampouco entre a sintomatologia e o efeito cognitivo.

Por outro lado, os ASG parecem atuar de forma mais direta nos diversos receptores monoaminérgicos, de forma a produzir efeitos sobre a expressão gênica de neurotransmissores e receptores excitatórios e inibitórios relacionados ao desempenho cognitivo, além de apresentarem benefício indireto sobre a cognição, mediado pela redução da gravidade sintomatológica (Meltzer e McGurk, 1999; Goldberg e Green, 2002). De modo geral, os ASG possuem um efeito benéfico, melhorando o desempenho dos pacientes em várias áreas cognitivas (Harvey e Keefe, 2001; Woodward *et al.*, 2005). No entanto, os estudos com pacientes de primeiro episódio, também, sugerem não haver diferenças entre os ASG (Goldberg *et al.*, 2007; Keefe *et al.*, 2007b; Johnsen e Jørgensen, 2008).

Desta forma, alguns estudos comparando APG e ASG vêm demonstrando que os atípicos são mais efetivos em uma série de domínios cognitivos, incluindo atenção, funções executivas e fluência verbal (Keefe *et al.*, 1999; Meltzer e McGurk, 1999; Woodward, 2005; Burton, 2006; Riedel *et al.*, 2010).

Por outro lado, o estudo multicêntrico americano (CATIE) com pacientes crônicos não encontrou diferenças em termos de desempenho cognitivo entre pacientes em uso de ASG comparados aos em uso de perfenazina (APG) ao longo de 18 meses (Keefe *et al.*, 2007).

Nesta mesma direção, algumas revisões recentes, também, vêm demonstrando semelhante eficácia entre APG e ASG (Keefe *et al.*, 2007a; Tandon *et al.*, 2008; Leucht *et al.*, 2009). E, ainda, um estudo de revisão realizado por Torrey (2002) encontrou resultados neuropsicológicos similares quando comparados o desempenho de pacientes nunca tratados e o de pacientes medicados previamente.

Neste mesmo sentido, Bond *et al.* (2004) estudaram 90 pacientes com esquizofrenia, em um programa de reabilitação vocacional de 9 meses de duração, divididos de acordo com a medicação que utilizavam: olanzapina, riperidona ou antipsicóticos de primeira geração. Os dados apontam que todos os grupos obtiveram melhora significativa do funcionamento vocacional; no entanto, os grupos com ASG tiveram uma taxa de participação no treinamento vocacional mais alta.

1.2.3 Déficit cognitivo e evolução funcional em esquizofrenia

Assim como os prejuízos cognitivos, os prejuízos funcionais também são observados tanto no início da doença como na população de alto risco para psicose, com impacto significativo sobre as atividades da vida diária. Em contraste com o curso episódico dos sintomas psicóticos, as consequências funcionais tendem a ser estáveis ao longo do tempo em praticamente todos os pacientes, independente da gravidade do quadro (Sharma e Antonova, 2003; Niendam *et al.*, 2006).

Os déficits cognitivos apresentam correlações mais consistentes com a evolução funcional do que as observadas com relação à sintomatologia. Os estudos a respeito dos sintomas positivos são bastante divergentes. Green *et al.* (2000) afirmam que os sintomas psicóticos são preditores pobres da evolução/prognóstico; por outro lado Heinrichs *et al.* (2009) encontraram que estes sintomas são determinantes em potencial do status funcional na esquizofrenia. Os sintomas negativos correlacionam-se de forma mais robusta com a evolução funcional, mas não tanto quanto os déficits cognitivos (Dickerson *et al.*, 1996; Velligan *et al.*, 1997; Harvey *et al.*, 1998; Leeson *et al.*, 2009).

Os déficits cognitivos, incluindo QI, atenção, funcionamento executivo, capacidade de resolver problemas e uma série de aspectos comportamentais na comunidade e nas atividades da vida diária, estão implicados na evolução funcional de pacientes com esquizofrenia (Green, 1996; Green e Nuechterlein, 1999; Peuskens *et al.*, 2005; Matza *et al.*, 2006; Leeson *et al.*, 2009; Heinrichs *et al.*, 2009). Dificuldades em aprender novas informações, lembrar de informações armazenadas, planejar e realizar tarefas, provavelmente, têm um impacto na eficiência no trabalho, intercâmbios sociais e tomada de decisões.

Em artigo de revisão de estudos que avaliavam medidas neurocognitivas como preditoras e correlatas a consequências funcionais para pacientes com esquizofrenia, Green (1996) encontrou como achado mais consistente que a memória verbal estava associada a todos os tipos de consequências funcionais. A vigilância estava relacionada à aquisição de habilidades e à capacidade de resolver problemas sociais. O funcionamento executivo (WCST) predizia o funcionamento social e vocacional. Sintomas negativos estavam associados a dificuldades em solucionar problemas sociais; os sintomas psicóticos não estavam associados aos resultados das medidas em nenhum dos estudos revisados.

Em estudo de metanálise, Green *et al.* (2000) identificaram quatro medidas cognitivas capazes de explicar 20% a 60% da variância na evolução funcional: memória verbal imediata, memória verbal secundária, função executiva, atenção/vigilância.

1.2.4 Funções Executivas

Dentre as medidas cognitivas associadas à evolução funcional nos pacientes com esquizofrenia, o presente estudo tem como foco as funções executivas. Isto porque, os déficits no funcionamento executivo são responsáveis por um importante comprometimento funcional sócio-ocupacional (Sohlberg e Mateer, 2001) e, portanto, geradores de problemas significativos quanto à adaptação social, à organização de atividades de vida diária e ao controle emocional.

As funções executivas referem-se às capacidades de formular um objetivo, bem como planejar e executar ações eficientes para a realização deste, sendo

extremamente necessárias a automatização e a capacidade de se autocorrigir de um modo espontâneo e confiável. Estes aspectos capacitam a pessoa a engajar com eficiência e de modo independente um comportamento autodirigido a uma meta (Lezak, 1995; Saboya *et al.*, 2002). Segundo Baddeley (1998), as funções executivas, provavelmente, representam os aspectos mais complexos da cognição humana.

O termo funções executivas definiria assim, um processo cognitivo complexo, que envolve a coordenação de vários subprocessos para a realização a contento de uma meta, ou seja, é definido como um constructo multidimensional, o qual incluiria: iniciativa, planejamento, capacidade para formular hipóteses, flexibilidade cognitiva, habilidade para tomar decisões, regulação, julgamento crítico, utilização de feedback e autoproteção (Salthouse *et al.*, 2003), não podendo ser definido como um conceito unitário (Elliott, 2003).

Nesta mesma direção, Evans (2003) define funções executivas como grupo de habilidades ou processos solicitados para a solução eficaz de problemas: formular objetivos, planejar e organizar, automonitoramento, iniciativa, correção de erros e regulação do comportamento.

Malloy-Diniz *et al.* (2008; 2010) consideram que os principais processos cognitivos das funções executivas são:

- **planejamento:** capacidade de, com base em um objetivo definido, estabelecer a melhor maneira de alcançá-lo, levando em consideração a hierarquização de passos e a utilização de instrumentos necessários para a conquista da meta.
- **controle inibitório:** capacidade de inibir respostas prepotentes (para as quais o indivíduo apresenta uma forte tendência) ou respostas a estímulos distratores que

interrompam o curso eficaz de uma ação, ou ainda, a interrupção de respostas que estejam em curso.

- **tomada de decisões:** processo que envolve a escolha de uma dentre várias alternativas (considerando a análise custo/benefício, aspectos sociais e morais e autoconsciência) em situações que incluam algum nível de incerteza (risco).
- **flexibilidade cognitiva:** capacidade de mudar (alternar) o curso das ações ou dos pensamentos, de acordo com as exigências do ambiente.
- **categorização:** capacidade do indivíduo organizar os elementos em categorias que compartilhem determinadas características e propriedades estruturadoras.
- **memória operacional ou de trabalho:** responsável pelo arquivamento temporário de informações que serão disponibilizadas para outros processos cognitivos; auxilia o processamento de informações, atuando como interface entre a percepção, a memória de longo prazo e a atuação sobre o ambiente.
- **fluência:** capacidade do indivíduo emitir uma série de comportamentos (verbais e/ou não verbais) em sequência, dentro de uma estrutura de regras preestabelecidas, sejam elas explícitas ou implícitas.

Evidências neurobiológicas e neuropsicológicas sugerem que os processos executivos dependem das funções mediadas pelo córtex frontal (Elliott, 2003), que é concebido como tendo uma importância fundamental na regulação do comportamento humano.

A região frontal do cérebro é mais desenvolvida na espécie humana e representa cerca de um terço do cérebro. Esta região pode ser dividida didaticamente em três partes: córtex motor e pré-motor, córtex paralímbico (incluindo o giro

anterior do cíngulo), córtex pré-frontal (relacionado ao controle executivo, conecta-se com muitas áreas corticais e subcorticais, sendo assim, monitora e participa dos processos cognitivos) (Rotta *et al.*, 2006).

Bradshaw (2001) descreve a existência de cinco circuitos frontais subcorticais paralelos (motor, oculomotor, dorsolateral, orbitofrontal e cíngulo anterior) relacionados a funções distintas. Desses, três circuitos estão relacionados ao córtex pré-frontal e mais envolvidos no desempenho das funções executivas:

- **círculo dorsolateral:** relacionado a processos cognitivos de estabelecimento de metas, planejamento, solução de problemas, fluência, categorização, memória de trabalho, monitoração da aprendizagem e atenção, flexibilidade cognitiva, capacidade de abstração, autoregulação, julgamento e tomada de decisões, foco e sustentação da atenção.
- **círculo lateral orbitofrontal:** relacionado a alguns aspectos do comportamento social, como empatia, cumprimento de regras sociais, controle inibitório e automonitoração.
- **círculo do cíngulo anterior:** relacionado à motivação, monitoração de comportamentos, controle executivo da atenção, seleção e controle de respostas.

Segundo Rotta *et al.* (2006), as funções executivas podem ser consideradas como um sistema de gerenciamento dos recursos cognitivo-emocionais, cuja tarefa seria a resolução de problemas. Pacientes com lesão do lobo frontal mostram prejuízos nas funções de julgamento e crítica, em organização e planejamento, na capacidade para tomar decisões e na habilidade intelectual, bem como desinibição no comportamento (Elliott, 2003).

Desta forma, o funcionamento executivo é essencial para um comportamento social adequado. Crepeau e Scherzer (1993) descreveram os resultados de um estudo de metanálise mostrando que a presença de déficits em funções executivas era o fator determinante para o retorno ou não dos indivíduos ao mercado de trabalho. Souza *et al.* (2001) verificaram que o sucesso ocupacional em indivíduos normais estava, em parte, relacionado ao desempenho executivo.

1.3 REABILITAÇÃO VOCACIONAL

A taxa de pacientes com transtorno mental grave, como a esquizofrenia, que estão inseridos no mercado competitivo de trabalho são baixas. Embora no Brasil não exista estatística oficial a esse respeito, nos EUA, esta taxa é estimada entre 10% e 20% (Twamley *et al.*, 2003; McGruk *et al.*, 2005).

A despeito das baixas taxas de emprego, muitos pacientes com transtorno mental grave expressam vontade de trabalhar e, também, podem participar com sucesso do mercado de trabalho em uma grande variedade de trabalhos competitivos (Bond *et al.*, 2001a; Crowther *et al.*, 2001; Twamley *et al.*, 2003; Bond, 2004).

No início da década de 1980, nos EUA, testemunhou-se o desenvolvimento do modelo de reabilitação vocacional chamado emprego assistido (*supported employment*) que era usado, primeiramente, para indivíduos com retardo mental profundo e graves deficiências físicas. O modelo diferia das abordagens anteriores por enfatizar a rápida colocação no mercado de trabalho seguida por treinamento e

suporte, sem limite de tempo, durante o andamento do trabalho. Na década de 1990, nos EUA, o emprego assistido foi redefinido para uso com pacientes com doença mental grave (Cook *et al.*, 2005; McGruk *et al.*, 2005).

No Brasil, existem várias formas de reabilitação vocacional, mas nenhuma delas tem como objetivo primeiro a reinserção rápida do paciente no mercado de trabalho. Observa-se, também, uma barreira constitucional que torna ainda mais complicada a inserção de paciente com transtorno mental grave no mercado de trabalho. A Lei nº 7.853/89 prevê a adoção de legislação específica que disciplina a reserva de mercado de trabalho em favor das pessoas com deficiência, nas entidades da administração pública e do setor privado, mas não considera os portadores de doença ou transtorno mental como deficientes mentais e elegíveis a estas vagas reservadas.

O Decreto nº 3.298/99 considera deficiência mental, apenas o funcionamento intelectual significativamente inferior à média, com manifestação antes dos 18 anos e limitações associadas a duas ou mais áreas de habilidades adaptativas, tais como: comunicação, cuidado pessoal, habilidades sociais, utilização da comunidade, saúde e segurança, habilidades acadêmicas, lazer e trabalho.

Nos últimos anos, existe um crescente interesse mundial para ajudar pessoas com transtorno mental grave, em particular, aquelas com diagnóstico de esquizofrenia a retornarem ao mercado de trabalho. Isto porque o trabalho tem sido associado a benefícios, tais como: melhora da autoestima, ganhos terapêuticos (melhor controle dos sintomas, diminuição de re-hospitalizações), aquisição de habilidades, melhora do status econômico e da qualidade de vida (Bond *et al.*, 2001a; Bond, 2004).

O emprego assistido, programa no qual os especialistas em reabilitação trabalham simultaneamente com os pacientes e empregadores, vem se mostrando o mais efetivo modelo de reabilitação vocacional para ajudar pessoas com transtorno mental grave a obter e manter um emprego, já que uma significativa melhora das taxas de emprego competitivo para esta população foi encontrada em numerosos estudos clínicos (Bond *et al.*, 2001a; Crowther *et al.*, 2001; Corbière *et al.*, 2005).

O emprego assistido para pessoas com transtorno mental grave é considerado uma evidência baseada na prática, a partir de achados de oito estudos randomizados controlados, três estudos quasi-experimentais (estudos que não controlam todas as fontes de distorção) e quatro estudos de conversão de HD em emprego assistido (Bond *et al.*, 2001a; Bond *et al.*, 2004).

O emprego assistido para pacientes com transtorno mental grave pode ser resumido, como um programa que tipicamente prove posição individual no mercado competitivo de trabalho – emprego na comunidade que paga, pelo menos, um salário mínimo – de acordo com as escolhas e capacidade do paciente, sem exigência de extensivo treinamento pré-vocacional; e que, com base em uma integração dos serviços vocacionais e clínicos, rapidamente facilita a aquisição de emprego, sempre enviando staff para acompanhar os pacientes nas entrevistas, revela a doença psiquiátrica para os empregadores e provê suporte durante o andamento do trabalho por tempo ilimitado, uma vez que o paciente está empregado (Bond *et al.*, 2001a; Twamley *et al.*, 2003; Mueser e McGruk, 2004; Bond, 2004; Clark e Sammaliev, 2005; McGruk *et al.*, 2005).

Muitos estudos randomizados controlados demonstraram a superioridade do emprego assistido em relação a outras formas de reabilitação, incluindo grupo de

treinamento de habilidades, oficinas abrigadas, programas de reabilitação psicossocial (Crowther *et al.*, 2001; Twamley *et al.*, 2003; Cook *et al.*, 2005).

Cook *et al.* (2005) estudaram a efetividade do modelo de emprego assistido para estabelecer o trabalho competitivo. Foram randomizados 1.273 pacientes ambulatoriais com transtorno mental grave de sete estados dos EUA para programa de emprego assistido ou para um serviço usual, com seguimento de 24 meses. Constataram que o grupo experimental obteve melhores resultados que o grupo de comparação quando avaliados quanto à obtenção de emprego competitivo - trabalhar 40 horas ou mais por mês e a salário. Concluíram que o modelo de emprego assistido foi mais efetivo que os serviços usuais ou serviços não especializados.

Em artigo de revisão sistemática, Crowther *et al.* (2001) examinaram 11 estudos que comparavam emprego assistido com treinamento pré-vocacional. Verificaram que os sujeitos em emprego assistido eram mais aptos para estar em trabalhos competitivos do que os que receberam treinamento pré-vocacional. Além disso, ganhavam mais e trabalhavam mais horas por mês. Concluíram, assim, que o emprego assistido é mais efetivo do que o treinamento pré-vocacional para ajudar pessoas com transtorno mental grave a obter um trabalho competitivo.

Apesar desses avanços, os artigos de revisão publicados até o momento, afirmam que, quando comparados o emprego assistido com várias formas de reabilitação vocacional, apenas cerca de 40% a 60% dos pacientes em emprego assistido obtêm trabalho competitivo. Por outro lado, menos de 20% dos pacientes que estão em outras formas de reabilitação vocacional obtêm trabalho competitivo (Twamley *et al.*, 2003; Bond, 2004).

Em estudo longitudinal multicêntrico de 24 meses a respeito de intervenções de emprego assistido, Razzano *et al.* (2005) examinaram a relação de fatores clínicos do paciente e seus efeitos para o emprego. A análise indicou que, mesmo quando controlada uma extensa série de variáveis demográficas, de condições do estudo e de história de trabalho, os fatores clínicos foram associados com a habilidade dos indivíduos para conquistar trabalho competitivo e para trabalhar 40 horas ou mais por mês. Pobre capacidade de autoavaliação de seu funcionamento, sintomas psiquiátricos negativos e recente hospitalização foram consistentemente associados com fracasso na evolução vocacional.

1.3.1 Reabilitação Vocacional e Cognição

Torna-se relevante revisar os estudos que avaliam a reabilitação vocacional em pacientes com esquizofrenia e a inserção destes no mercado competitivo de trabalho, que incluem medidas de funcionamento cognitivo em sua análise. Isto porque, os déficits cognitivos vêm se mostrando limitadores do sucesso da reabilitação vocacional em pacientes ambulatoriais com diagnóstico de esquizofrenia (Cook e Razzano, 2000).

Para a revisão da literatura, foi feito um levantamento da bibliografia publicada em inglês e em português por meio dos bancos de dados PsycINFO e MEDLINE/PUBMED no período de 1995 até 2009. Os termos utilizados foram: *cognition, cognitive, neuropsychology, vocational, employment, work, occupational, schizophrenia*. Foram selecionados 24 estudos, sendo dez retrospectivos ou transversais e 14 longitudinais.

Os estudos que avaliavam o funcionamento cognitivo e o status de trabalho/reabilitação vocacional que tinham como amostra pacientes com transtorno mental grave, ou seja, estudos em que a amostra não era composta por pacientes apenas do espectro da esquizofrenia foram excluídos.

A partir dos dez estudos (Tabela 1), retrospectivos ou transversais a respeito de pacientes com esquizofrenia e o status de trabalho (pacientes que não participam de programas de reabilitação vocacional) encontrados (Brekke *et al.*, 1997; Bellack *et al.*, 1999; Gold *et al.*, 1999; McGurk e Meltzer, 2000; Velligan *et al.*, 2000; Palmer *et al.*, 2002; Srinivasan e Tirupati, 2005; Hofer *et al.*, 2005; Bowie *et al.*, 2006; Rosenheck *et al.*, 2006), observou-se que o funcionamento cognitivo está relacionado ao status atual ou recente de trabalho.

E, ainda, quatro estudos avaliaram prospectivamente a relação da cognição e do trabalho em pacientes que não recebiam reabilitação vocacional e encontraram que o funcionamento cognitivo era preditor de trabalho no futuro (Milev *et al.*, 2005; Jaeger *et al.*, 2006; Holthausen *et al.*, 2007; Sánchez *et al.*, 2009). É importante notar que estes 14 estudos levantaram uma grande diversidade de funções cognitivas relacionadas ao trabalho.

Tabela 1 – Correlação entre cognição e reabilitação vocacional em pacientes do espectro da esquizofrenia – estudos transversais e retrospectivos

Estudos Transversais/ retrospectivos	Brekke <i>et al.</i> , 1997	Bellack <i>et al.</i> , 1999	Gold <i>et al.</i> , 1999	McGurk e Meltzer, 2000	Palmer <i>et al.</i> , 2002	Velligan <i>et al.</i> , 2000	Srinivasan e Tirupati, 2005	Hofer <i>et al.</i> , 2005	Bowie <i>et al.</i> , 2006	Rosenheck <i>et al.</i> , 2006
Nº de sujeitos	40	130	77	30	83	40	88	60	78	1438
Amostra	Clientes vivendo na comunidade	Estudo retrospectivo de pacientes ambulatoriais	Pacientes ambulatoriais	Estudo retrospectivo do trabalho no último ano de clientes em tratamento ambulatorial ou em <i>clubhouse</i>	Pacientes ambulatoriais	Pacientes ao final da hospitalização	Pacientes ambulatoriais ou do hospital dia	Pacientes ambulatoriais	Pacientes Ambulatoriais envolvidos em serviço de reabilitação psiquiátrica	Estudo retrospectivo de pacientes ambulatoriais
Medidas de Trabalho	SCOS	Pacientes com bom x Pobre evolução vocacional	Emprego atual (>20h/semana) ou não	Emprego competitivo x emprego não competitivo	Emprego ao longo da vida	LFS	MSIF	Emprego atual ou não	LFS	Emprego competitivo x outras atividades de trabalho x sem atividades de trabalho
Correlatos Cognitivos:										
Atenção	0	+/0	+	+	+		0	0	+	+
Velocidade Psicomotora	0	+	+		0		0		+	+
Aprendizagem e Memória		+	+	+	0	+	0	+	+	+
Funcionamento Executivo	+/0	+		+	0	+	+/0	+	+	+

“+” indica que melhor cognição correlaciona-se com melhor funcionamento no trabalho; “0” indica que não existe relação entre cognição e trabalho; “+/0” indica que alguns testes que avaliam a mesma função, mostram uma relação positiva “+” e outros não mostram relação “0”.

DAS= Disability Assessment Schedule; PSYCHi = Psychiatric Status You Currently Have instruments; MSIF= Multidimensional Scale of Independent Functioning; LSF= Level of functioning Scale; PSR=psychosocial rehabilitation program, RTC=randomized controlled trail, SE=supported employment, DPA=diversified placement approach, SCOS=Strauss-Carpenter Occupational Scale.

Medidas de atenção incluem: *Brickenkamp's Concentration Test, Continuous Performance Test, Digit Span, Span of Apprehension, Stroop Test, and Work Disruption Checklist.*

Medidas de velocidade psicomotora incluem: *Digit Symbol Substitution Test, Finger Tapping, Purdue Pegboard, and Trail Making Test.*

Medidas de aprendizagem e memória incluem: *Auditory Consonant Trigrams, California Verbal Learning and Memory Test, Logical Memory Test, Spatial Working Memory Test, Verbal List Learning Test, and Visual Reproduction Test.*

Medidas de funcionamento executivo incluem: *Letter-Number Span, Verbal Fluency, and Wisconsin Card Sorting Test.*

Tabela 2 - Correlação entre cognição e reabilitação vocacional em pacientes do espectro da esquizofrenia – estudos prospectivos

Estudos Prospectivos	Bell e Bryson, 2001	Gold <i>et al.</i>, 2002	Hoffmann <i>et al.</i>, 2003	McGurk <i>et al.</i>, 2003	Bryson e Bell, 2003	Evans <i>et al.</i>, 2004	Lysaker <i>et al.</i>, 2005	McGurk e Mueser, 2006
Nº. de sujeitos	33	40	53	30	96	112	57	30
Amostra	Pacientes ambulatoriais em um programa de reabilitação vocacional	Clientes que trabalharam em RCT de SE ou PSR	Pacientes em um programa de reabilitação	Clientes em SE	Pacientes ambulatoriais em um programa de reabilitação vocacional	Clientes em DPA ou SE	Pacientes ambulatoriais em um programa de reabilitação vocacional	Clientes em SE
Seguimento	26 semanas	2 anos	18 meses	2 anos	26 semanas	4 meses	7 semanas	4 anos
Medidas de Trabalho	WBI	Horas de trabalho competitivo, salário ganho.	WBAS e emprego, emprego abrigado ou emprego competitivo	Horas de trabalho competitivo, salário ganho	WBI	WBI, WPS, total de horas e semanas de trabalho competitivo, salário ganho	WBI	Horas de trabalho competitivo, salário ganho, horas de suporte no trabalho/horas trabalhadas, número de contatos/horas trabalhadas
Correlatos Cognitivos:								
Atenção	+/0	0	0	0	+/0	0		+/0
Velocidade Psicomotora	+/0	0		0	+	0	+	+/0
Aprendizagem e Memória	+/0	+	0	+	+/0	+		+/0
Funcionamento Executivo	+/0	+		+	0	0	+	+/0

Tabela 2 - continuação

	<i>Zito et al., 2007</i>	<i>Hothausen et al., 2007</i>	<i>Bell et al., 2007</i>	<i>Milev et al., 2005</i>	<i>Jaeger et al., 2006</i>	<i>Sánchez et al., 2009</i>
Nº. de sujeitos	69	103	157	99	220	95
Amostra	Clientes em RCT de SE ou SE mais treinamento cognitivo computadorizado	Pacientes com início recente dos sintomas	Pacientes ambulatoriais em um programa de terapia vocacional	Pacientes de primeiro episódio da doença	Pacientes que saíram de internação nos últimos 6 mese	Pacientes hospitalizados
Seguimento	52 semanas	2 anos	26 semanas	7 anos	18 meses	6 meses
Medidas de Trabalho	Intensidade do suporte (calculado pelo total de horas de suporte por especialista no trabalho pelo total de horas trabalhadas)	Trabalharam x não trabalharam	WBI, complexidade do trabalho e total de horas trabalhadas	PSYCHi	MSIF	DAS
Correlatos Cognitivos:						
Atenção	0	+		+	0	
Velocidade Psicomotora	0	+		+	0	+
Aprendizagem e Memória	0	+	+	0		+
Funcionamento Executivo	0	+		0	+/0	+

Dentre os 14 estudos prospectivos encontrados (Tabela 2), dez avaliaram o funcionamento cognitivo de pacientes com esquizofrenia participando de programa de reabilitação vocacional e indicaram resultados conflitantes.

Estes artigos estão divididos em três grupos: estudos com programas diversificados de reabilitação vocacional (Bell e Bryson, 2001; Hoffmann *et al.*, 2003; Bryson e Bell., 2003; Lysaker *et al.*, 2005; Bell *et al.*, 2007), estudos com reabilitação vocacional com base no emprego assistido (McGurk *et al.*, 2003; McGurk e Mueser, 2006; Zito *et al.*, 2007) e estudos com grupos que misturam emprego assistido com outra forma de reabilitação vocacional (Gold *et al.*, 2002; Evans *et al.*, 2004).

Bell e Bryson (2001) avaliaram pacientes com esquizofrenia e com transtorno esquizoafetivo (n=33) que participaram por 6 meses de um programa de reabilitação vocacional. Os dados mostram que 76% a 91% dos pacientes obtiveram melhora nos domínios da escala de avaliação do desempenho vocacional e estas diferenças individuais eram robustamente preditas pelas variáveis neuropsicológicas.

Hoffmann *et al.* (2003) examinaram os preditores cognitivos da evolução vocacional (*vocational outcome*) 6 meses após deixar um programa vocacional intensivo que incluía treino pré-vocacional, seguido por treino vocacional, seguido por emprego abrigado e por emprego competitivo sem suporte, por um período total de 18 meses. Constataram que o QI era um preditor modesto de trabalho competitivo; no entanto, as medidas de atenção e memória não eram preditoras.

Bryson e Bell (2003) testaram a hipótese de que as habilidades cognitivas necessárias para a melhora inicial do desempenho no trabalho podem ser diferentes

das que são necessárias no desenvolvimento vocacional mais tardio. Para tanto, estudaram pacientes com esquizofrenia e com transtorno esquizoafetivo (n=96) que participaram de um programa de reabilitação vocacional por 26 semanas. O programa consistia que os pacientes escolhessem entre os 20 postos de trabalho no centro médico ou, em alguns casos, encontrassem suas próprias vagas de trabalho. As análises foram feitas separando as semanas de 1 a 13 das semanas de 13 a 26. No primeiro momento, os preditores foram as medidas de atenção, pensamento idiossincrático, flexibilidade cognitiva e memória verbal. No segundo momento, os preditores foram as medidas de aprendizagem verbal, impulsividade cognitiva e funcionamento psicomotor. Os achados sugerem que, enquanto a atenção é mais importante para o sucesso inicial no trabalho, a memória verbal torna-se mais importante para manutenção da melhora.

Lysaker *et al.* (2005) avaliaram 57 pacientes com diagnóstico confirmado de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo e, então, ofereceram-lhes postos de trabalho remunerados no centro médico, no programa de reabilitação vocacional. Após 2 meses de trabalho, os pacientes avaliados no início do programa como não tendo déficits em velocidade de processamento psicomotor e em flexibilidade de pensamentos abstratos (n =14) tiveram desempenho superior no trabalho quando comparados com os participantes com déficits em uma destas duas áreas (n = 20) ou em ambas as áreas (n = 23). E ainda, o grupo de pacientes sem déficits foi o único a apresentar melhora significativa no desempenho no trabalho, após 7 semanas de reabilitação. O grupo de pacientes com apenas um déficit teve melhora superior ao grupo com ambos os déficits, que não apresentou melhora no desempenho no trabalho.

O estudo de Bell *et al.* (2007) explorou a relação entre déficits cognitivos e seu impacto na porcentagem de melhora do sintoma de 157 pacientes do espectro da esquizofrenia em um programa da reabilitação vocacional de 26 semanas. Mostrou que a memória lógica foi capaz de predizer corretamente o sucesso de 79,8% dos pacientes.

Desta forma, os estudos que utilizaram formas de reabilitação vocacional distintas, apresentaram resultados bastante contrastantes em relação às funções cognitivas envolvidas com o sucesso da reabilitação vocacional. Provavelmente, este dado esteja relacionado ao fato de que cada forma de reabilitação vocacional utilizada tenha metodologia e abordagens diferentes, não possibilitando uma comparação direta.

Por outro lado, temos os estudos que utilizaram a mesma forma de reabilitação vocacional, o emprego assistido. McGurk *et al.* (2003) estudaram 30 clientes do serviço de emprego assistido com diagnóstico de esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo por um período de 2 anos e verificaram que o funcionamento executivo, a aprendizagem e a memória eram preditores de evolução vocacional, enquanto a atenção e a velocidade de processamento psicomotor não eram.

Em um estudo posterior, McGurk e Mueser (2006), compararam o desempenho desses sujeitos nos 2 primeiros anos do estudo com o desempenho nos 2 anos seguintes. Concluíram que o funcionamento cognitivo era mais preditivo do desempenho vocacional nos 2 anos finais do estudo do que nos 2 anos iniciais e um padrão similar, apesar de estatisticamente mais fraco, foi observado como preditor do serviço vocacional. E, ainda, a aprendizagem, a memória e o funcionamento

executivo estavam fortemente correlacionados com o item complexidade do emprego durante os anos 3 e 4 do seguimento, mas não nos anos 1 e 2. Os achados sugerem que este tipo de reabilitação (emprego assistido) reduz o impacto do funcionamento cognitivo em trabalho competitivo a longo prazo.

Zito *et al.* (2007) avaliaram 69 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo que receberam 12 meses de treinamento cognitivo computadorizado e reabilitação vocacional, por meio do modelo de emprego assistido. As horas de trabalho por semana estavam inversamente correlacionadas com a intensidade de suporte vocacional recebido pelo paciente (expressa por uma taxa encontrada a partir das horas de suporte pelo total de horas trabalhadas nos 12 meses). Metade da amostra ficou na faixa entre 10 e 40 horas de trabalho por semana e recebeu significativamente menores proporções de suporte no local de trabalho do que o quartil mais baixo que ficou na faixa entre 2 e 5 horas de trabalho por semana. A intensidade de trabalho não foi predita pela pontuação nos testes neuropsicológicos.

Estes estudos baseados na reabilitação vocacional com base no modelo de emprego assistido mostram resultados bastante contraditórios; no entanto, dois estudos são do mesmo grupo e relatam dados do seguimento da mesma amostra e o estudo que destoa destes, associa a reabilitação vocacional à reabilitação neuropsicológica, o que pode confundir a análise da correlação entre déficits neuropsicológicos e resultados da reabilitação vocacional.

Os estudos com grupos que misturam reabilitação vocacional baseada em emprego assistido e outras formas de reabilitação vocacional mostram resultados mais coesos. Gold *et al.* (2002) examinaram a relação entre desempenho na bateria neuropsicológica e no trabalho em um grupo combinado de clientes que participavam

de duas formas diferentes de programas de reabilitação vocacional. Primeiramente, compararam os clientes que trabalhavam (n=40) com os que não trabalhavam (n=110) e não encontraram diferenças em nenhuma das medidas de funcionamento cognitivo. Depois avaliaram a relação entre o desempenho nos testes neuropsicológicos e as horas trabalhadas ao longo dos 2 anos do estudo, nos 40 pacientes que trabalhavam e encontraram uma relação modesta e inconsistente.

No estudo de Evans *et al.* (2004), observou-se que o desempenho na aprendizagem e na memória acessadas no *baseline* de pacientes com diagnóstico DSM-IV de espectro esquizofrênico (n = 112) estava relacionada com horas de trabalho, semanas de trabalho e salários ganhos (medidas de funcionamento vocacional) acessadas 4 meses após reabilitação vocacional (emprego assistido ou “*diversified placement approach*” – DPA). Os resultados sugerem que aspectos específicos da cognição podem ser preditores modestos da evolução vocacional.

Uma terceira linha de estudos acrescenta à reabilitação vocacional algum tipo de reabilitação cognitiva. Estes estudos são unânimes em afirmar que a reabilitação vocacional acrescida da reabilitação cognitiva torna-se mais eficaz; no entanto, estes estudos são muito distintos não só em função das diferenças entre as formas de reabilitação, mas também da metodologia adotada pelos mesmos. Dois estudos avaliaram um grupo que participava de programa de remediação cognitiva e de programa vocacional e outro grupo que participava apenas de programa vocacional (Bell, *et al.*, 2005; Bell *et al.*, 2008). Um estudo avaliou três grupos de pacientes, um que participava de treino computadorizado de estratégias cognitivas e reabilitação vocacional, outro participava de treino de automanejo de habilidades para sintomas negativos e de reabilitação vocacional e o último grupo participava apenas da

reabilitação vocacional (Vauth *et al.*, 2005). Outro estudo comparou um grupo de pacientes em relação a seu potencial de aprendizagem e à correlação disto com os resultados vocacionais (Watzke *et al.*, 2008).

Apenas o grupo de Greig *et al.* (2007) considerou como medida de desfecho a melhora na cognição e não nas medidas vocacionais. Eles observaram que o grupo que recebeu terapia de remediação de déficits cognitivos e programa vocacional obteve melhora significativamente maior nas medidas de funcionamento executivo e de melhora de trabalho do que o grupo que participou apenas do programa de reabilitação vocacional.

McGurk *et al.* (2009) sugeriram que pacientes com transtorno mental grave que recebem treinamento cognitivo e reabilitação vocacional apresentam melhora tanto no funcionamento cognitivo quanto nas taxas de emprego. No entanto, o que chama a atenção neste estudo, é que McGurk *et al.* encontraram também certa melhora cognitiva no grupo controle, que não recebeu o treinamento cognitivo, apenas participou de reabilitação vocacional durante 3 meses. Os achados reforçam a noção de que os programas de reabilitação vocacional podem ser uma ferramenta útil para a reabilitação cognitiva da esquizofrenia e, possivelmente, de pacientes com transtorno mental grave.

McGurk e Mueser (2004) propuseram um modelo heurístico com a hipótese central de que o emprego pode compensar déficits em funções cognitivas mais básicas que, por sua vez, podem refletir em melhoras em domínios cognitivos mais complexos. Para testar esta hipótese, executamos um experimento randomizado e controlado para investigar o efeito de um programa de reabilitação vocacional com 6 meses de duração no desempenho cognitivo de pacientes esquizofrênicos remitidos.

1.3.2. Reabilitação Vocacional e Sintomas

Com base nos cinco estudos (Tabela 3) retrospectivos ou transversais, a respeito de pacientes com esquizofrenia e o status de trabalho (pacientes que não participam de programas de reabilitação vocacional) encontrados (Brekke *et al.*, 1997; Priebe *et al.*, 1998; McGurk e Meltzer, 2000; Palmer *et al.*, 2002; Rosenheck *et al.*, 2006), observou-se que os achados são relativamente consistentes em mostrar que a gravidade dos sintomas está relacionada ao funcionamento vocacional.

Quatro destes estudos examinaram os sintomas gerais e encontraram que a gravidade dos sintomas está relacionada com o trabalho (Brekke *et al.*, 1997; Priebe *et al.*, 1998; McGurk e Meltzer, 2000; Rosenheck *et al.*, 2006), enquanto um estudo não encontrou tal relação (Palmer *et al.*, 2002).

Dois estudos concluíram que os sintomas positivos estavam relacionados com o trabalho (Priebe *et al.*, 1998; McGurk e Meltzer, 2000), e o um estudo não encontrou tal relação (Palmer *et al.*, 2002).

Em relação aos sintomas negativos, todos os estudos encontraram que maior gravidade dos sintomas predizia pior evolução vocacional (Priebe *et al.*, 1998; McGurk e Meltzer, 2000; Palmer *et al.*, 2002).

Tabela 3 - Sintomas correlacionados à reabilitação vocacional em pacientes do espectro da esquizofrenia – estudos transversais e retrospectivos.

Estudos Transversais/ Retrospectivos	Brekke <i>et al.</i>, 1997	Priebe <i>et al.</i>, 1998	McGurk e Meltzer, 2000	Palmer <i>et al.</i>, 2002	Rosenheck <i>et al.</i>, 2006
Nº de sujeitos	40	243	31	83	1438
Amostra	Clientes vivendo na comunidade	Estudo retrospectivo do trabalho no último ano de pacientes em tratamento ambulatorial	Estudo retrospectivo do trabalho no último ano de clientes em tratamento ambulatorial ou em <i>clubhouse</i>	Pacientes ambulatoriais do centro de pesquisa	Estudo retrospectivo de pacientes ambulatoriais
Medidas de Trabalho	SCOS	Empregados x desempregados	Emprego competitivo x emprego não competitivo	Emprego ao longo da vida	Emprego competitivo x outras atividades de trabalho x sem atividades de trabalho
Escalas de Sintomas	BPRS	BPRS	PANSS	SANS, BPRS	PANSS
Sintomas correlacionados ao Trabalho					
Sintoma Geral	+	+	+/0	0	+
Sintoma Positivo		+/0	+/0	0	
Sintoma Negativo		+	+/0	+	

“+” indica que menos sintomas correlacionam-se com melhor funcionamento no trabalho; “0” indica que não existe relação entre sintomas e trabalho; “+/0” indica que alguns testes que avaliam o mesmo sintoma, mostram uma relação positiva “+” e outros não mostram relação “0”.

PSR=*psychosocial rehabilitation program*, RTC=*randomized controlled trial*, SE=*supported employment*, DPA=*diversified placement approach*, SCOS=*Strauss-Carpenter Occupational Scale*.
BPRS=*Brief Psychiatric Rating Scale*, PANSS=*Positive and Negative Syndrome Scale*, SANS=*Scale for Assessment of Negative Symptoms*, SAPS=*Scale for Assessment of Positive Symptom*.

Os sete estudos prospectivos (Bell e Bryson, 2001; Hoffmann *et al.*, 2003; McGurk *et al.*, 2003; Bryson e Bell, 2003; Evans *et al.*, 2004; McGurk e Mueser, 2006; Zito *et al.*, 2007) que avaliaram a relação entre sintomas e evolução vocacional de pacientes com esquizofrenia em programas de reabilitação vocacional apresentaram resultados ainda mais coesos. No entanto, apontam que a gravidade dos sintomas não está relacionada com o funcionamento vocacional.

Seis destes estudos examinaram os sintomas gerais e encontraram que a gravidade dos sintomas não está relacionada com o trabalho (Bell e Bryson, 2001; Hoffmann *et al.*, 2003; McGurk *et al.*, 2003; Bryson e Bell, 2003; Evans *et al.*, 2004; McGurk e Mueser, 2006), enquanto um estudo encontrou relação positiva (Zito *et al.*, 2007).

Todos os estudos encontraram que os sintomas psicóticos não estavam relacionados ao trabalho (Bell e Bryson, 2001; Hoffmann *et al.*, 2003; McGurk *et al.*, 2003; Bryson e Bell, 2003; Evans *et al.*, 2004; McGurk e Mueser, 2006; Zito *et al.*, 2007).

Em relação aos sintomas negativos, três estudos encontraram que maior gravidade dos sintomas predizia pior evolução vocacional (Hoffmann *et al.*, 2003; McGurk *et al.*, 2003; Evans *et al.*, 2004), e os outros quatro não encontraram tal relação (Bell e Bryson, 2001; Bryson e Bell, 2003; McGurk e Mueser, 2006; Zito *et al.*, 2007).

Tabela 4 - Sintomas correlacionados à reabilitação vocacional em pacientes do espectro da esquizofrenia – estudos prospectivos.

Estudos Prospectivos	Bell e Bryson, 2001	Hoffmann <i>et al.</i> , 2003	McGurk <i>et al.</i> , 2003	Bryson e Bell, 2003	Evans <i>et al.</i> , 2004	McGurk e Mueser, 2006	Zito <i>et al.</i> , 2007
Nº de sujeitos	33	53	30	96	112	30	69
Amostra	Pacientes ambulatoriais em um programa de reabilitação vocacional	Pacientes em um programa de reabilitação	Cientes em SE	Pacientes ambulatoriais em um programa de reabilitação vocacional	Cientes em DPA ou SE	Cientes em SE	Cientes em RCT de SE ou SE mais treinamento cognitivo computadorizado
Seguimento	26 semanas	18 meses	2 anos	26 semanas	4 meses	4 anos	52 semanas
Medidas de Trabalho	WBI	WBAS e emprego, emprego abrigado ou emprego competitivo	Horas de trabalho competitivo, salário ganho	WBI	WBI, WPS, total de horas e semanas de trabalho competitivo, salário ganho	Horas de trabalho competitivo, salário ganho, horas de suporte no trabalho/horas trabalhadas, número de contatos/horas trabalhadas	Intensidade do suporte (calculado pelo total de horas de suporte por especialista no trabalho pelo total de horas trabalhadas)
Escalas de Sintomas	PANSS	PANSS	PANSS	PANSS	PANSS	PANSS	PANSS, SANS, SAPS
Sintomas correlacionados ao Trabalho							
Sintoma Geral	0	0	0	0	0	0	+
Sintoma Positivo	0	0	0	0	0	0	0
Sintoma Negativo	0	+	+	0	+	0	0

1.4. QUALIDADE DE VIDA NA ESQUIZOFRENIA

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define qualidade de vida como a percepção do indivíduo a respeito de sua posição na vida, dentro do contexto, da cultura e do sistema de valores no qual ele vive, e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações. Segundo Fleck *et al.* (1999), qualidade de vida é um conceito de caráter multidimensional e abrangente que incorpora, de uma forma complexa, domínios como a saúde física, o estado psicológico, o nível de independência, os relacionamentos sociais, as crenças pessoais (espirituais e religiosas) e as relações desses domínios com características ambientais.

Segundo Katschnig (2000), os pacientes com esquizofrenia vivendo na comunidade, quando comparados com indivíduos saudáveis, sentem necessidades adicionais que tornam a permanência em tratamento especializado quase sempre uma necessidade constante. Esses pacientes estão, também, submetidos a diversas formas de preconceito e precisam enfrentar o estigma associado à esquizofrenia. Contudo, os indivíduos com esquizofrenia têm recursos pessoais (habilidades sociais e cognitivas restritas) e ambientais (pobreza e ausência de empregos adequados, por exemplo) limitados.

A presença de sintomas negativos ou positivos e a psicopatologia geral, especialmente, aquela relacionada a sintomas afetivos, fatores sociais e psicológicos parecem ter impacto importante na percepção dos pacientes sobre suas condições de vida (Huppert *et al.*, 2001).

A associação entre necessidades clínicas e sociais e qualidade de vida também foi pesquisada por Hansson *et al.* (2006), em uma população de 418 pessoas com esquizofrenia, provenientes de dez diferentes centros do Norte da Europa. Os resultados revelaram uma associação positiva entre insatisfação de necessidades e deterioração da qualidade de vida. Mas, o fato de o paciente ter suas necessidades atendidas não se correlacionava invariavelmente com uma melhora na percepção subjetiva da qualidade de vida. A autoestima, a rede social e o nível de sintomas mostraram uma influência importante nessa percepção.

Ritsner *et al.* (2003) realizaram um estudo longitudinal que acompanhou 148 pacientes com esquizofrenia durante 16 meses e pesquisaram os fatores prognósticos de qualidade de vida nesses pacientes. Verificaram que um aumento nas medidas de autoeficiência e estima, associado à redução da angústia e de sintomas psicóticos, melhorou os índices de qualidade de vida dos pacientes. Além disso, identificou que os fatores psicológicos e sociais predizem mais a qualidade de vida do que os sintomas.

Um estudo de metanálise a respeito dos sintomas psiquiátricos e da qualidade de vida de pacientes com esquizofrenia demonstrou que os sintomas positivos e negativos estavam fortemente associados à pobre qualidade de vida de pacientes ambulatoriais. A psicopatologia geral mostrou uma relação negativa consistente com a qualidade de vida por intermédio de todos os estudos da amostra (Eack e Newhill, 2007).

Em artigo de revisão baseado em 25 estudos, Souza e Coutinho (2006) constataram que os fatores sociodemográficos, excetuando a renda mensal, não se mostram associados à qualidade de vida. Contudo, alguns estudos encontraram

associações entre gênero, idade, estado civil e escolaridade com a qualidade de vida. Os sintomas depressivos e ansiosos mostraram-se associados a uma pior qualidade de vida em diversos estudos. Observou-se associação similar quanto aos sintomas negativos e positivos da esquizofrenia, mas, sem a mesma consistência. Os autores afirmam ser possível que essa heterogeneidade de achados seja decorrente tanto dos aspectos vinculados à doença como ao desenho desses estudos, pouco adequados à investigação de associações causais.

Skantze *et al.* (1992) estudaram uma população de 61 indivíduos com esquizofrenia que viviam na comunidade. Compararam seu padrão de vida atual (entendido como o nível em que suas necessidades básicas estão satisfeitas) com a qualidade de vida (visão subjetiva de bem-estar, incluindo, autoestima, autoconfiança e prazer). Verificou-se que a percepção sobre a qualidade de vida parece ser uma variável independente, pois, mesmo quando as necessidades estavam adequadamente supridas pelo sistema sócio-sanitário, a qualidade de vida foi inferior à média. As áreas particulares de insatisfação foram relações sociais, trabalho, saúde mental e vivência interior. Os pacientes que mantinham uma atividade de trabalho tiveram melhor qualidade de vida, e os de nível educacional elevado relataram maior insatisfação.

O trabalho é percebido como elemento de realização pessoal, aumentando a autoestima e melhorando a visão que o paciente tem sobre si mesmo e sobre a doença. Wagner e King (2005) entrevistaram 146 pessoas com esquizofrenia, perguntando abertamente a elas “quais eram suas necessidades” e verificaram que a maioria se queixou da falta de trabalho e da sensação de inutilidade e de incompetência advindas do fato de não terem uma atividade ocupacional formal.

Chan e Yu (2004) avaliaram 176 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e encontraram que eles eram menos satisfeitos com a saúde psicológica, com a situação financeira, atividade sexual e aproveitamento da vida do que as 155 pessoas da população geral avaliadas. As mulheres esquizofrênicas (n=91) reportaram menor satisfação com a qualidade de vida do que os homens (n=86). Os pacientes desempregados (n=100) eram menos satisfeitos com a qualidade de vida do que os empregados (n=76). Altos níveis de problemas de saúde mental e altos números de hospitalizações prévias estavam associados com percepções negativas da qualidade de vida.

Bryson *et al.* (2002) investigaram a relação entre o trabalho e a qualidade de vida em uma amostra de 114 pacientes com esquizofrenia que participaram de um programa de reabilitação vocacional de 26 semanas, sendo randomizados para o grupo de trabalho remunerado ou para o grupo não remunerado. Constataram que os pacientes remunerados tiveram escores mais altos no total da escala de qualidade de vida, depois de 5 meses, e o total da escala de qualidade de vida teve uma mudança no escore correlacionado com as horas de trabalho.

Assim, qualidade de vida é consistentemente aumentada por intervenções como emprego assistido que conduzem a um melhor funcionamento vocacional e melhores rendimentos (Torrey *et al.*, 2000; Bond *et al.*, 2001b; Van de Willige *et al.*, 2005; Fiszdon *et al.*, 2008).

2 Objetivos

Objetivos

Verificar o funcionamento neuropsicológico de pacientes com esquizofrenia antes e após programa de reabilitação vocacional para estabelecer se existe melhora do desempenho cognitivo nesta população em função do trabalho.

Objetivos Específicos:

- Caracterizar se os pacientes com esquizofrenia apresentam durante o período de trabalho uma melhora do desempenho cognitivo, comparado com a evolução em período idêntico de apenas acompanhamento ambulatorial.
- Verificar se existe melhora da sintomatologia clínica (sintomas positivos e negativos) e da qualidade de vida antes e após o período de trabalho dos pacientes.
- Verificar se existem diferenças nos resultados das provas cognitivas executivas ou nas escalas que avaliam sintomas clínicos e qualidade de vida que sejam preditoras do sucesso da reabilitação vocacional (reinserção no mercado competitivo de trabalho).

3 Justificativa

A justificativa para esta pesquisa pauta-se em três importantes considerações:

- A literatura científica refere de forma enfática que o emprego assistido é a forma de reabilitação vocacional mais efetiva;
- Estudos mostram, de forma consistente, que os déficits de funções executivas são obstáculos importantes para a volta de pacientes ao mercado de trabalho; e
- Existe uma escassez de estudos que avaliem a contribuição da reabilitação vocacional para a reabilitação das funções cognitivas.

Considerando os aspectos citados, este estudo pretende ampliar os conhecimentos a respeito das funções executivas em pacientes esquizofrênicos, quando submetidos a programa de reabilitação vocacional, contribuindo assim para futuros estudos a esse respeito.

4 Hipóteses

Com base nos dados explicitados na revisão bibliográfica, apresentada na parte inicial deste projeto de pesquisa, foram elaboradas as seguintes hipóteses:

- H1: Pacientes com esquizofrenia obtém melhora na pontuação das provas de funcionamento executivo após reabilitação vocacional.
- H2: O rendimento cognitivo dos pacientes na primeira avaliação (*baseline*) está correlacionado com o sucesso da reabilitação vocacional.
- H3: Pacientes com esquizofrenia apresentam melhora na expressão da sintomatologia e da qualidade de vida após o período de reabilitação vocacional.
- H4: A pontuação nas escalas que avaliam sintomatologia e qualidade de vida está correlacionada com o sucesso da reabilitação vocacional.

5 Material e Método

O Programa ReAÇÃO (Programa de Re-inserção Ocupacional para Pacientes com Esquizofrenia do IPq-HC-FMUSP) consiste em um período de 6 meses de trabalho supervisionado por médico e assistente social, em estabelecimentos comerciais que firmaram parceria com o Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP. Durante este período de trabalho, os pacientes executam atividade de treinamento profissional de acordo com a área de atuação de cada estabelecimento.

Primeiramente, os estabelecimentos foram recrutados no bairro de Pinheiros, pela proximidade com o Instituto de Psiquiatria e depois em toda a cidade, sobretudo nos bairros centrais (Anexo I).

Assim, uma assistente social fez contato com o proprietário do estabelecimento com uma carta explicativa do programa (Anexo II), assinada pelos investigadores.

Desse modo, os estabelecimentos foram avaliados quanto ao porte, ambiente físico (instalações, espaço físico e acessibilidade) e ambiente social (integração da equipe, da chefia e dos supervisores, preconceito dos funcionários, da chefia e da direção da empresa em relação a transtornos mentais, possibilidade de desenvolvimento de potencialidades do estagiário e perspectiva de contratação futura).

Os estabelecimentos assinam um Termo de Consentimento antes do início do Programa que desobriga os mesmos de encargos trabalhistas. Neste documento, são também fixadas as atividades que o paciente executará durante o período de trabalho.

Durante esse período, o paciente é segurado contra acidentes e recebe do Programa uma bolsa para cobrir suas despesas de transporte e alimentação (valor de R\$ 200,00), isentando, portanto, o estabelecimento parceiro de qualquer ônus.

Foram excluídos os estabelecimentos: sem uma proposta clara para o paciente; com grande burocracia para o início do trabalho; que procuravam um perfil muito específico de funcionário; com difícil acesso; com horários de trabalho inadequados ao paciente; que demonstraram algum grau de preconceito com pessoas portadoras de transtorno mental; que não tinham disponibilidade de ter uma pessoa responsável por ensinar ao paciente as tarefas necessárias; e, que não compreendiam a proposta de reabilitação vocacional, demonstrando interesse apenas na mão de obra.

Os pacientes eram selecionados primeiro por seu médico psiquiatra, seguindo os seguintes critérios: não desenvolver atividade profissional no último ano; idade igual ou superior a 18 anos; não estar grávida; remissão de sintomas positivos há, pelo menos, 6 meses; uso de antipsicótico de segunda geração; não ter tido alteração na dosagem da medicação nos últimos seis meses; adesão adequada ao tratamento; ausência de comorbidade com abuso ou dependência de substâncias psicoativas e álcool; ausência de histórico de crises convulsivas ou problemas neurológicos. Posteriormente, eram reavaliados pelo médico psiquiatra do Programa para confirmação dos critérios de inclusão e exclusão e pela assistente social para verificação do interesse do paciente no Programa e o entendimento dele a respeito de suas diretrizes.

Antes de iniciar o trabalho, todo paciente era apresentado ao estabelecimento pela assistente social. O paciente assinava um contrato e tinha os mesmos deveres e

obrigações como se estivesse empregado na empresa. O paciente e o estabelecimento tinham fácil acesso à equipe por telefone. No primeiro mês, o estabelecimento recebia uma visita semanal da assistente social e, uma visita quinzenal, nos meses seguintes. As visitas eram para avaliação das atividades executadas pelo paciente, bem como para esclarecimento de dúvidas por parte do estabelecimento e do paciente.

5.1 PROCEDIMENTOS

Os sujeitos eram encaminhados ao Programa ReAÇÃO pelos médicos do IPq-HC-FMUSP e eram submetidos à PANSS por um médico psiquiatra treinado, para verificação da ausência de sintomas positivos. Posteriormente, eram encaminhados à psicóloga para esclarecimento e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Informado e aplicação da Bateria Neuropsicológica e Questionário de Qualidade de Vida.

Após as avaliações, o paciente era randomizado para o grupo controle ou ao grupo trabalho. Para assegurar uma distribuição igual do número de participantes nos dois grupos de estudo, a randomização foi feita em blocos de tamanho predeterminado, ou seja, os sujeitos eram randomizados para um grupo, até que este completasse cinco sujeitos e depois, os próximos cinco participantes eram automaticamente distribuídos para o outro grupo, completando o bloco de dez sujeitos.

Os pacientes do grupo controle ficavam 6 meses sendo acompanhados mensalmente pela assistente social e pelo médico psiquiatra do Programa ReAÇÃO, após os 6 meses eram reavaliados na PANSS, bateria neuropsicológica e no questionário de qualidade de vida. Os pacientes do grupo trabalho, após as avaliações iniciais, eram encaminhados a uma das empresas parceiras.

Durante o período de trabalho na empresa conveniada com o Programa ReAÇÃO, o paciente era acompanhado quinzenalmente na empresa parceira e mensalmente no Instituto de Psiquiatria pela assistente social que supervisionava sua atividade e seu rendimento no trabalho e, ainda, mensalmente, pelo médico psiquiatra do Programa ReAÇÃO.

Na semana do término do trabalho, os pacientes eram encaminhados ao médico para nova aplicação da PANSS e à psicóloga que reaplicava a Bateria Neuropsicológica e o Questionário de Qualidade de Vida.

5.2 ASPECTOS ÉTICOS

Os sujeitos foram informados pela pesquisadora sobre os objetivos do estudo, com base nesses esclarecimentos foi questionado com o paciente a respeito da concordância na participação da pesquisa.

Os pacientes só participavam do estudo quando havia compreensão, anuência e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, seguindo o modelo solicitado pela Faculdade de Medicina do Hospital das Clínicas.

Este projeto foi previamente aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo como parte da pesquisa intitulada “Avaliação do Programa ReAção, programa de reinserção ocupacional para pacientes com esquizofrenia.” (Gattaz e Tavares Jr., 2003). Novamente foi submetido a este Comitê em 2007, sendo aprovado em 09/05/2007, sob o protocolo nº 0258/07.

5.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

Escala de avaliação de sintomatologia clínica

- Escala de Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS, Kay *et al.*, 1987). É constituída por 30 itens e é dividida em escala positiva (PANSSP - 7 itens), negativa (PANSSN - 7 itens) e geral (PANSSG - 16 itens). A soma dos escores das escalas positiva e negativa provê as síndromes positiva e negativa, respectivamente. A diferença entre as duas síndromes gera a escala composta, que avalia a preponderância de uma síndrome sobre a outra. Os 16 itens restantes, que não podem ser relacionados a cada síndrome, constituem uma escala de psicopatologia geral. A gravidade do sintoma é avaliada de acordo com sua proeminência, sua extensão e, acima de tudo com seu impacto no cotidiano e no funcionamento do paciente. A avaliação é feita por meio das informações do corpo clínico e da família e de uma entrevista clínica que dura entre 30 e 40

minutos. Foi traduzida e adaptada para ser utilizada no Brasil por Vessoni em 1993.

Escala de Qualidade de Vida

- Questionário de Qualidade de Vida (QLS, Heinrich *et al.*, 1984). Cada item da escala inclui três partes. Primeiro, há uma breve exposição sobre o item, para ajudar o entrevistador a compreender o parâmetro a ser avaliado. Em seguida, algumas perguntas são fornecidas, para que o entrevistador utilize-as na entrevista, buscando avaliar o item. Por último, há uma grade de cotação com sete pontos, que o entrevistador deve utilizar para fazer seu julgamento sobre o item avaliado. Alguns destes pontos contêm descrições, outros, não. O entrevistador deve assinalar o número escolhido nesta grade de sete pontos, para cada um dos 21 itens da escala. Deve ser enfatizado que o questionário refere-se as três últimas semanas da vida do paciente, independente do local onde o indivíduo se encontre.

Provas Neuropsicológicas

- Dígitos (WAIS-III - Wechsler, 1997): este subteste da Escala de Inteligência é utilizado para avaliar a capacidade de amplitude atencional e a memória de trabalho. A amplitude atencional corresponde a uma medida de quanto os estímulos auditivos podem ser apreendidos pelo indivíduo em um dado momento. A memória de trabalho refere-se à manipulação de dados auditivos na memória imediata.

É uma prova composta por uma folha de respostas na qual estão impressas duas tarefas. A primeira chamada de “dígitos diretos - DD” é composta por oito sequências de dígitos em grau crescente de dificuldade, e a série inicial tem dois dígitos, a última, nove. A segunda parte chamada de “dígitos inversos - DI” é composta por sete sequências de dígitos, com crescente grau de dificuldade, iniciando por dois dígitos e terminando em oito. Cada uma destas sequências, em ambas as provas, contém duas tentativas diferentes.

Nas duas provas, o examinador lê em voz alta a sequência de números para o indivíduo. Para cada item da “ordem direta”, o indivíduo deverá repetir a sequência numérica na mesma ordem apresentada, nas duas tentativas de cada série. Para cada item da “ordem inversa”, o indivíduo deverá repetir a sequência numérica na ordem inversa à apresentada, nas duas tentativas da série.

Para cada sequência, poderá ser atribuída uma pontuação que varia entre 2, 1 e 0. Caso o indivíduo acerte as duas tentativas, dois pontos serão atribuídos à sequência; caso acerte uma tentativa, um ponto será atribuído à sequência; caso erre ambas as tentativas da sequência, será atribuído zero. A aplicação do teste é interrompida quando o sujeito obtém zero nas duas sequências da mesma série.

- Número/Letra - NL (WAIS-III - Wechsler, 1997): avalia a atenção dividida e a memória de trabalho, ou seja, requer que o sujeito responda a duas tarefas simultaneamente ou a múltiplos elementos de uma esfera mental complexa. Para tanto, é preciso que ele mantenha na memória os elementos que compõem a atividade em questão. A prova consiste na apresentação verbal de sequências

compostas por números e letras misturados. As sequências aumentam progressivamente a quantidade de estímulos. A primeira possui dois estímulos e a última, oito, com três tentativas diferentes para cada série de sequências. Os acertos são pontuados, e a prova é interrompida quando ocorre fracasso na reprodução verbal das três tentativas de uma determinada sequência. O máximo de pontos obtidos é 21.

- **Compreensão - COMP (WAIS-III - Wechsler, 1997):** avalia a capacidade de julgamento prático na vida diária, ajustamento e maturidade social, com base no conhecimento de normas socioculturais. A prova consiste na leitura para o sujeito de 18 questões que fazem referência ao uso do raciocínio prático. O sujeito deve respondê-las, expressando livremente sua opinião. As respostas podem receber escore zero (erro), um ponto (respostas pouco elaboradas) e dois pontos (respostas bem elaboradas, com boa referência às normas sociais envolvidas nas questões). O escore máximo é de 33 pontos, e a prova pode ser interrompida após quatro escores zero.
- **Wisconsin Card Sorting Test - 64 cartões (Spreen e Strauss, 1998):** avalia a flexibilidade mental. O material deste teste consiste em 64 cartões e quatro cartões-modelo, contendo desenhos de determinadas formas, cores e quantidades. Os cartões-modelo são colocados à frente do sujeito, e os restantes em uma pilha que é dada ao sujeito. Solicita-se que o sujeito pegue os cartões da pilha, um de cada vez, seguindo a sequência e combinando com os modelos, com

uso do critério que julgar correto, ele a priori não sabe quais são as possíveis combinações. Cada categoria é formada por dez cartas, e não poderá haver erros durante a formação da categoria, para que seja considerada completa.

A cada cartão colocado, o examinador diz se a combinação está certa ou errada. O sujeito deve compreender que existem alguns critérios possíveis para se combinar os cartões (cor, forma e quantidade), e que estes são mudados, algumas vezes, no decorrer do teste (a cada dez combinações corretas efetuadas pelo sujeito). Avalia a habilidade para formar conceitos abstratos em situações que recrutam mudança rápida de opinião e flexibilidade mental para adaptar-se a feedbacks positivos ou negativos. Os escores são computados, indicando o número de cada uma das medidas abaixo:

- Total de acertos (WCSTA): número total de vezes em que o indivíduo combinou corretamente os cartões, de acordo com o critério de combinação requerido;
- Erros (WCSTE): número total de vezes em que o indivíduo não conseguiu combinar os cartões, de acordo com o critério de combinação requerido;
- Respostas perseverativas (WCSTRP): número total de tentativas em que o indivíduo persistiu na combinação das cartas, de acordo com o critério anterior e não com o requerido no momento;
- Erros perseverativos (WCSTEP): número total de tentativas consideradas incorretas, nas quais o sujeito persistiu na combinação das cartas, de acordo com o critério anterior e não com o requerido no momento.

- Erros não perseverativos (WCSTENP): número de vezes em que o indivíduo combinou os cartões incorretamente, não seguindo o critério anterior e nem o requerido no momento;
 - Categorias completadas (WCSTC): número total de sequências de dez respostas corretas consecutivas. Cada uma destas sequências completa uma categoria;
 - Perda de set (WCSTPS): número total de vezes em que o sujeito não conseguiu manter a sequência de respostas, após cinco combinações corretas.
-
- *Stroop Color – Word Test* (Regard, 1981, in Spreen e Strauss, 1998): analisa a atenção e a manutenção do controle inibitório, pautada na supressão de resposta usual em favor de uma resposta não usual. É composto de três cartões: no primeiro cartão (SCWT-I), há a distribuição de quatro cores (verde, rosa, azul e marrom) pintadas em quadrados e distribuídas em seis séries de forma randômica. É solicitado ao sujeito que nomeie as cores o mais rápido possível. São anotados o tempo e o número de erros, e estes últimos não são computados quando corrigidos pelo sujeito. No segundo cartão (SCWT-II), há a distribuição de quatro palavras curtas (cada – hoje – nunca – todo), escritas em quatro cores diferentes (verde, rosa, azul, marrom) e distribuídas em seis séries de forma randômica. É solicitado ao sujeito que nomeie as cores das tintas com as quais as palavras são escritas, o mais rápido possível. São anotados o tempo e o número de erros, e estes últimos não são computados quando corrigidos pelo sujeito. No terceiro cartão (SCWT-III) há distribuição de nomes de cores (verde, rosa, azul,

marrom) escritos em outras cores (exemplo: verde escrito com rosa) e distribuídos em seis séries de forma randômica. É solicitado ao sujeito que nomeie as cores das tintas com as quais as palavras são escritas, o mais rápido possível. São anotados o tempo e o número de erros, e estes últimos não são computados quando corrigidos pelo sujeito. Os três cartões são pontuados separadamente e o tempo de cada um é registrado em segundos. Os desempenhos do sujeito são classificados de acordo com o tempo de execução da tarefa e o número de seus erros.

- WASI - *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* (Wechsler, 1999). O QI foi obtido da soma dos resultados brutos dos subtestes Vocabulário (VOC), Cubos (CB), Semelhanças (SEM) e Raciocínio Matricial (RM) convertidos para resultados ponderados de acordo com a idade do indivíduo, e, finalmente, estes são convertidos em índice de quociente intelectual estimado para idade.
 - O subteste vocabulário é composto de 42 palavras ordenadas, segundo o grau de dificuldade e impressas em uma folha de respostas. O sujeito é instruído a dizer o significado da palavra lida pelo examinador ou seu sinônimo. Após cinco erros consecutivos, o teste é interrompido. Todos os significados conhecidos nos dicionários são aceitáveis e são pontuados, de acordo com a qualidade da definição (2,1 ou zero). Avalia a capacidade para definir palavras, o que requer o conhecimento do significado da palavra ouvida (memória semântica), como também abstração verbal.

- O subteste Raciocínio Matricial avalia o raciocínio abstrato e a capacidade de retenção e evocação imediata de elementos na esfera visuo-espacial (memória de trabalho), apoiada em 35 figuras abstratas incompletas ordenadas, segundo o grau de dificuldade e impressas em um caderno de questões na qual o sujeito precisa descobrir qual é a relação envolvida em um determinado grupo de figuras geométricas para completá-las com a alternativa correta. Após quatro erros consecutivos ou quatro acertos em cinco tentativas, o teste é interrompido. A pontuação oferecida é 1 ou zero.
- O subteste Cubos avalia organização, percepção, análise e síntese, inteligência não verbal e coordenação visomotora. Nesta prova, são utilizados 13 modelos em plano gráfico e nove cubos coloridos, e cada cubo tem dois lados completamente vermelhos, dois lados completamente brancos e dois lados metade vermelho e metade branco. O sujeito deve observar o modelo e reproduzi-lo, utilizando os cubos. A reprodução é cronometrada, e a pontuação é creditada, de acordo com o tempo de execução. O escore máximo é de 71 pontos, mas a prova é interrompida após três erros consecutivos.
- O subteste Semelhanças avalia o pensamento lógico-associativo, a partir do estabelecimento de relações entre conceito. O sujeito é solicitado a dizer o que há de semelhante entre duas palavras que são lidas pelo avaliador no total de 26 itens. As respostas podem ser pontuadas com zero, 1 ou 2 pontos, de acordo com o nível de abstração da resposta dada pelo sujeito. A pontuação máxima é de 48 pontos.

- Teste de Fluência Verbal - F.A.S. (Spreen e Strauss, 1998). A proposta deste teste é avaliar a capacidade de produção espontânea de palavras sob restrição semântica e o controle mental. O teste é composto por uma folha de papel e caneta que serão utilizados pelo examinador para anotar as respostas do indivíduo. O sujeito é instruído a dizer o maior número de palavras que ele conseguir se lembrar com as letras F, depois com a letra A e depois com a letra S, desde que não sejam nomes próprios e palavras derivadas (prefixo, sufixo ou verbos). Para a produção de cada uma das listas, é permitido o tempo de sessenta segundos. O número total de palavras produzidas nas três listas é somado e registrado.

5.4 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram avaliados 117 pacientes ambulatoriais do IPq-HC-FMUSP, encaminhados ao Programa ReAÇÃO, com diagnóstico de esquizofrenia segundo os critérios do DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais – 4ª. Ed.; APA,1994). Sessenta e dois destes pacientes foram incluídos no grupo trabalho e outros 55 no grupo controle. Dos pacientes aleatorizados para o grupo trabalho, cinco desistiram do Programa antes do início do trabalho e dez, após o início do trabalho. Dos pacientes aleatorizados para o grupo controle, 11 desistiram após a primeira avaliação, e quatro foram encaminhados para continuar o tratamento em Unidade de Saúde próxima à residência do paciente e os outros sete recusaram-se a realizar a segunda avaliação.

Dentre os pacientes do grupo trabalho que desistiram antes do início, três afirmaram que não tinham interesse no trabalho, por acreditarem que o valor da bolsa paga pelo programa era muito pequeno e dois não receberam apoio da família. Dentre os pacientes que desistiram após o início do trabalho: dois tiveram um novo episódio psicótico, um teve problema de saúde (pneumonia), três não se sentiam capacitados para exercer a atividade ou não se adaptaram ao ambiente e às regras da empresa, um voltou a estudar, um recebeu proposta de emprego fora do Programa e dois relataram mal-estar e incomodo físico, após o início do trabalho.

A análise dos dados demográficos desta amostra (Tabela 5) demonstra que os grupos estavam bem pareados quanto à idade ($p=0,100$), aos anos de estudo ($p=0,088$), ao sexo ($p=0,259$), ao estado civil ($p=0,869$), ao fato de ter ou não filhos ($p=0,276$), quanto à etnia ($p=0,632$), ao recebimento ou não de benefício do governo (auxílio doença, aposentadoria, etc.) ($p=0,906$) e ao fato de ter experiência profissional anterior à participação no Programa ReAÇÃO ou não ($p=0,146$).

Tabela 5 – Perfil da amostra em escolaridade, idade, sexo, estado civil, filhos, etnia, religião, benefício do governo e trabalho anterior

	Controle (n=44)	Trabalho (n=47)	P
Idade			
Média e desvio-padrão	30,8±7,0	28,2±7,8	0,100*
Anos de Estudo			
Média e desvio-padrão	10,7±2,1	11,4±2,1	0,088*
Sexo (%)			
Masculino	84,1	74,5	0,259**
Feminino	15,9	25,5	
Estado Civil (%)			
Solteiro	95,5	93,6	0,869**
Casado	2,3	4,3	
Divorciado	2,3	2,1	
Filhos (%)			
Não	95,5	89,4	0,276**
Sim	4,5	10,6	
Etnia (%)			
Branco	68,2	68,1	0,632**
Negro	9,1	4,3	
Amarelo	6,8	4,3	
Pardo	15,9	23,4	
Benefício do Governo (%)			
Sim	18,2	19,1	0,906**
Não	81,8	80,9	
Trabalho Anterior (%)			
Sim	84,1	93,6	0,146**
Não	15,9	6,4	

* Teste t-Student

** Teste Qui-Quadrado

Em relação aos dados clínicos da amostra (Tabela 6), tem-se que a idade de início da doença foi por volta de 20 anos de idade no grupo trabalho e de 21 anos no grupo controle. No entanto, em ambos os grupos foram observados alguns pacientes que tiveram o início da doença ainda na infância. A menor idade foi de 8 anos e a maior, de 39 anos.

Tabela 6 - Perfil da amostra em idade de início da doença e do tratamento, tempo de doença e número de internações

	Controle (n=44)	Trabalho (n=47)	P
Idade de Início da Doença	20,9 ±5,5	20,3 ±6,2	0,623*
Idade de Início do Tratamento	21,9 ±5,5	21,3 ±6,0	0,618*
Tempo de Doença	10,2 ±6,3	8,1 ±6,0	0,134*
Número de Internações	2,3 ±2,5	1,9 ±2,0	0,404*

* Teste t-Student

** Teste Qui-Quadrado

A idade de início do tratamento da esquizofrenia em ambos os grupos ocorreu em média 1 ano após os primeiros sintomas da doença terem se instalado. O tempo mínimo de doença foi de 1 ano e o máximo, de 30 anos.

Os pacientes tiveram, em média, duas internações ao longo da história da vida da doença. Entretanto, alguns pacientes não tiveram nenhuma internação prévia a este estudo, e o número máximo de internações de um mesmo paciente foi 11.

Embora estes dados mostrem que os grupos estavam bem pareados quanto à idade de início da doença ($p=0,623$), idade de início do tratamento ($p=0,618$), tempo

de doença ($p=0,134$) e número de internações ($p=0,404$), é possível perceber uma grande variabilidade da amostra dentro de cada grupo.

Cerca de 35% dos pacientes de ambos os grupos relataram a presença de, ao menos, um parente com diagnóstico de esquizofrenia feito por um psiquiatra. Existem ainda alguns pacientes que relataram ter parentes com sintomatologia psiquiátrica, mas sem diagnóstico médico para confirmação (10,3% dos controles e 16,2% dos pacientes do grupo trabalho). Uma porcentagem pequena (2,7% de ambos os grupos) de pacientes relatou ter algum parente com outro diagnóstico psiquiátrico, dentre eles, estavam abuso e/ou dependência de álcool e drogas, transtorno obsessivo compulsivo, depressão e transtorno afetivo bipolar.

Em relação à presença de outras doenças clínicas, os grupos não diferiram estatisticamente entre si ($p=0,765$), 84,1% dos controles e 74,5% dos que trabalharam, relataram não ter nenhuma doença além da esquizofrenia. Mas, alguns pacientes faziam tratamento para diabetes (4,5% dos controles e 6,4% dos que trabalharam), pressão alta (4,5% dos controles e 12,8% dos que trabalharam) ou hipotireoidismo (4,5% dos controles e 2,1% dos que trabalharam). Em ambos os grupos, havia um paciente com hepatite C, no grupo trabalho, havia ainda um paciente portador de HIV, fazendo uso de “coquetel” medicamentoso.

O regime medicamentoso foi bastante variado, e a maioria dos pacientes fazia uso de mais de um fármaco. Todos os pacientes faziam uso de, ao menos, um ASG e quando necessário este era combinado com outra medicação. Os pacientes utilizavam no máximo a combinação de três fármacos. As medicações mais utilizadas foram a Clozapina e a Olanzapina (Tabela 7).

Tabela 7 – Perfil dos grupos em relação às medicações utilizadas no momento da avaliação

Medicação	Controle (n=44) %	Trabalho (n=47) %	Total (n=91) %
Amisulprida	0,0	2,1	1,1
Aripiprazol	9,1	2,1	5,5
Clozapina	43,1	27,7	35,2
Olanzapina	36,4	53,2	45,1
Quetiapina	2,3	4,2	3,3
Risperidona	11,4	19,1	15,4
Ziprasidona	0,0	4,3	2,2
Citalopram	0,0	2,1	1,1
Clomipramina	6,8	4,3	6,6
Sertralina	18,1	10,6	13,2
Venlafaxina	0,0	2,1	1,1
Fluoxetina	13,6	10,6	12,1
Imipramina	0,0	2,1	1,1
Lorazepan	2,3	0,0	1,1
Clonazepam	19,1	12,8	11,0
Biperideno	11,4	4,2	7,7
Zolpiden	2,3	0,0	1,1

Nota: A soma ultrapassa os 100% porque o indivíduo pode tomar mais que um medicamento.

6 Análise Estatística

Os dados contínuos foram representados por média e desvio-padrão (DP). As variáveis nominais foram analisadas utilizando o teste Qui-quadrado. A normalidade da distribuição dos dados contínuos foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e como apresentaram distribuição normal, foi utilizado o teste t de Student para comparar os grupos.

Para as comparações dos testes cognitivos, entre os grupos controle e trabalho, em diferentes momentos, foi usada uma ANOVA de dois fatores com medidas repetidas, considerando os grupos como, o fator entre - indivíduos (between-subject) e as repetições como o fator intra-indivíduos (within-subjects). Nessa análise, o teste da interação (Grupo x Tempo) verifica se um grupo apresentou uma melhora (ou piora) superior a outro grupo ao longo do tempo.

A relação entre os escores dos testes neuropsicológicos, QV e sintomas foi verificada pelo coeficiente de correlação de Pearson.

A comparação dos escores dos testes entre os indivíduos contratados e não contratados, após o período de trabalho, foi realizada pelo teste t de Student para amostras independentes. A magnitude do efeito (effect size) da comparação dos escores dos testes entre esses grupos foi apresentada pela medida d de Cohen e foi considerado que um efeito em torno de 0,2 é pequeno, em torno de 0,5 é médio e em torno de 0,8 é grande (Cohen, 1998 apud Dancey e Reidy, 2006).

Foi realizada, ainda, uma regressão logística com o objetivo de verificar os fatores relacionados à contratação. O modelo considerou a contratação, como

variável dependente e os testes neuropsicológicos, a escala sintomatológica e a escala de QV, como variáveis independentes. O modelo inicial contou com todas as variáveis citadas. As variáveis não significativas foram excluídas, segundo o procedimento Backward de Wald, considerando um nível de significância de 5%.

Para a comparação das medidas cognitivas, sintomatológicas e de qualidade de vida dos sujeitos que ficaram 6 meses no grupo controle e depois foram inseridos no programa de reabilitação vocacional foi utilizado o teste não paramétrico de Friedman. Primeiro foram comparados os tempos iniciais (T0) com os pós 6 meses (T1), depois foram comparados o T1 com o tempo final (T2 – final do período de trabalho). Por último, foi realizada a comparação entre a diferença T1 – T0 e a diferença T2 – T1.

Todos os testes realizados consideraram hipóteses bilaterais e um nível de significância de $\alpha=0,05$ (5%). Quando necessário foi feita a correção de Bonferroni. A análise estatística foi processada pelo software SPSS for Windows, versão 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

7 Resultados

7.1 COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DOS GRUPOS CONTROLE E TRABALHO NOS DOIS MOMENTOS DE AVALIAÇÃO

A primeira análise dos dados obtidos no presente estudo contou com a comparação da pontuação nas provas neuropsicológicas, na escala de qualidade de vida e na escala sintomatológica considerando os grupos (trabalho e controle), os tempos (*baseline* e pós 6 meses) e a interação entre eles.

7.1.1 Resultados das Provas Neuropsicológicas

Eficiência Intelectual

Tabela 8 – Resultados obtidos na aplicação do WASI para caracterização da eficiência intelectual da amostra: grupo trabalho e grupo controle

	Trabalho (n=47)		Controle (n=44)		Tempo p ⁽¹⁾	Grupo p ⁽²⁾	Interação p ⁽³⁾
	Pré	Pós	Pré	Pós			
QI	82,8±12,4	89,1±14,0	82,9± 13,6	82,4 ±14,6	0,0001	0, 236	0,0001
CB	31,1±14,0	35,1±13,7	28,6 ±15,9	31,3 ±16,1	0,0001	0, 301	0, 454
RM	19,0±6,7	22,0±6,2	18,0± 7,0	18,2± 7,2	0,0001	0, 075	0, 002
VOC	43,5±9,5	48,3±10,4	45,6± 9,4	44,7 ±8,1	0,001	0, 693	0,0001
SEM	27,7±5,9	29,8±6,1	26,9± 5,6	27,8± 6,5	0, 002	0,226	0,181

Anova de dois fatores com medidas repetidas com grupo como efeito entre - indivíduos e tempo como efeito intra-indivíduos;

⁽¹⁾ Teste do efeito intra-indivíduos (comparação dos tempos pré e pós);

⁽²⁾ Teste do efeito entre - indivíduos (comparação entre os grupos Trabalho e Controle);

⁽³⁾ Teste da interação (Tempo X Grupo);

Nos dados da Tabela 8, observa-se que os subtestes Semelhanças e Cubos aumentaram sua pontuação de forma significativa quando comparados os resultados das avaliações no *baseline* e após 6 meses ($p=0,002$ e $p=0,0001$, respectivamente), mas não apresentaram diferença significativa entre os grupos ($p=0,226$ e $0,301$) e não houve melhora maior em um dos grupos em particular ($p=0,181$ e $0,454$).

Os subtestes Raciocínio Matricial e Vocabulário mostraram um aumento significativo nas pontuações entre os tempos pré e pós ($p=0,0001$ e $p=0,001$, respectivamente) e na interação ($p=0,002$ e $p=0,0001$), sendo esta melhora significativamente maior no grupo trabalho.

O QI dos pacientes, também, aumentou ao longo do tempo e na interação ($p=0,0001$ e $0,0001$, respectivamente), sendo este aumento significativamente maior no grupo trabalho.

Atenção e Controle Inibitório**Tabela 9** – Resultados obtidos nas provas Dígitos Diretos do WAIS e *Stroop Color Word Test* pela amostra: grupo trabalho e grupo controle

	Trabalho (n=47)		Controle (n=44)		Tempo p ⁽¹⁾	Grupo p ⁽²⁾	Interação p ⁽³⁾
	Pré	Pós	Pré	Pós			
DD	7,9±1,9	8,4±2,0	7,3 ±2,1	7,4 ±2,1	0,033	0,053	0,292
SCWT-I	18,9±6,1	17,7±7,5	19,3 ±6,3	18,9 ±6,6	0,149	0,530	0,461
SCWT-II	23,5±8,0	21,0±11,1	24,0±6,7	22,0 ±6,2	0,001	0,648	0,716
SCWT-III	36,4±14,8	30,4±11,9	35,9±11,9	35,5 ±13,1	0,0001	0,380	0,002

Anova de dois fatores com medidas repetidas com grupo como efeito entre - indivíduos e tempo como efeito intra-indivíduos;

⁽¹⁾ Teste do efeito intra-indivíduos (comparação dos tempos pré e pós);

⁽²⁾ Teste do efeito entre - indivíduos (comparação entre os grupos Estágio e Controle);

⁽³⁾ Teste da interação (Tempo X Grupo);

No *Stroop Color Word Test* – cartão I, não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo, ao grupo e à interação (p=0,149, p=0,530 e p=0,461, respectivamente) (Tabela 9).

O subtteste Dígitos Diretos do WAIS aumentou de forma significativa quando foram comparados os resultados das avaliações no *baseline* e após 6 meses (p=0,033), mas não apresentou diferença significativa entre os grupos e na interação (p=0,053 e p=0,292, respectivamente). O tempo para execução do cartão II do *Stroop Color Word Test* pelos pacientes diminuiu de forma significativa (p=0,001) e, também, não apresentou diferença entre os grupos (p=0,648) e na interação (p=0,716).

O *Stroop Color Word Test* – cartão III diminuiu sua pontuação de forma significativa (p=0,0001), como a interação foi significativa (p=0,002), isso indica melhora significativamente maior no grupo de trabalho que no grupo controle.

Memória de Trabalho**Tabela 10** – Resultados obtidos nas provas Dígitos Inversos e Número/Letra do WAIS pela amostra: grupo trabalho e grupo controle

	Trabalho (n=47)		Controle (n=44)		Tempo p ⁽¹⁾	Grupo p ⁽²⁾	Interação p ⁽³⁾
	Pré	Pós	Pré	Pós			
DI	4,7±1,3	5,3±1,5	4,2±1,4	4,3±1,5	0,006	0,015	0,052
NL	7,7±1,5	8,5±1,9	7,7±2,0	7,98±2,2	0,003	0,495	0,107

Anova de dois fatores com medidas repetidas com grupo como efeito entre - indivíduos e tempo como efeito intra-indivíduos

⁽¹⁾ Teste do efeito intra-indivíduos (comparação dos tempos pré e pós)

⁽²⁾ Teste do efeito entre - indivíduos (comparação entre os grupos Estágio e Controle)

⁽³⁾ Teste da interação (Tempo X Grupo)

A pontuação nos subtestes Dígitos Inversos e Número/Letra aumentou de maneira significativa quando foram comparados os diferentes tempos de avaliação ($p=0,006$ e $p=0,003$, respectivamente). O subteste dígito inverso apresentou, ainda, diferença significativa entre os grupos ($p=0,015$) o que mostra que os grupos diferem quanto a seu desempenho, mas não houve melhora maior em um dos grupos, em particular, em nenhum dos subtestes ($p=0,052$ e $0,107$) (Tabela 10).

Fluência Verbal**Tabela 11** – Resultados obtidos na prova de fluência verbal – F.A.S. pela amostra: grupo trabalho e grupo controle

	Trabalho (n=47)		Controle (n=44)		Tempo p ⁽¹⁾	Grupo p ⁽²⁾	Interação p ⁽³⁾
	Pré	Pós	Pré	Pós			
FAS	27,7±9,0	29,9±8,1	26,1±7,9	28,0±7,4	0,004	0,270	0,812

Anova de dois fatores com medidas repetidas com grupo como efeito entre - indivíduos e tempo como efeito intra-indivíduos

⁽¹⁾ Teste do efeito intra-indivíduos (comparação dos tempos pré e pós)

⁽²⁾ Teste do efeito entre - indivíduos (comparação entre os grupos Estágio e Controle)

⁽³⁾ Teste da interação (Tempo X Grupo)

A pontuação no teste de fluência verbal – F.A.S. aumentou de forma significativa quando foram comparados os resultados das avaliações no *baseline* e após 6 meses ($p=0,004$), mas não apresentou diferença significativa entre os grupos ($p=0,270$) e na interação ($p=0,812$) (Tabela 11).

Flexibilidade Mental**Tabela 12** – Resultados obtidos na prova *Wisconsin Card Sorting Test* pela amostra: grupo Trabalho e grupo controle

	Trabalho (n=47)		Controle (n=44)		Tempo p ⁽¹⁾	Grupo p ⁽²⁾	Interação p ⁽³⁾
	Pré	Pós	Pré	Pós			
WCST-A	37,8±10,9	41,6±9,7	36,0±8,5	37,6±9,7	0,004	0,121	0,220
WCST-RP	14,7±9,2	14,2±7,7	16,9±8,0	16,1±8,1	0,414	0,172	0,837
WCST-ENP	14,0±9,1	10,3±5,9	14,1±7,0	13,5±6,4	0,008	0,198	0,046
WCST-EP	12,5±7,4	12,0±6,3	14,0±6,2	13,5±6,4	0,444	0,224	0,955
WCST-OS	0,6±0,9	0,6±1,0	0,4±0,7	0,5±0,8	0,688	0,277	0,833
WCST-C	2,0±1,3	2,4±1,3	1,8±1,2	1,8±1,2	0,134	0,088	0,036

Anova de dois fatores com medidas repetidas com grupo como efeito entre - indivíduos e tempo como efeito intra-indivíduos

⁽¹⁾ Teste do efeito intra-indivíduos (comparação dos tempos pré e pós)

⁽²⁾ Teste do efeito entre - indivíduos (comparação entre os grupos Estágio e Controle)

⁽³⁾ Teste da interação (Tempo X Grupo)

Os dados da tabela 12 mostram que não houve diferença estatística nos itens respostas perseverativas (p=0,837), erros perseverativos (p=0,955) e perdas de set (p=0,833) do WCST.

O item acertos do WCST aumentou de forma significativa quando foram comparados os resultados das avaliações ao longo do tempo (p=0,004), mas não apresentou diferença significativa entre os grupos (p=0,121) e na interação (0,220).

O item erros não perseverativos do WCST diminuiu a pontuação significativamente entre os tempos (p=0,008) e diferenciou-se significativamente na interação tempo x grupo (p=0,046), mostrando que o grupo trabalho obteve uma melhora superior a do grupo controle.

O item categorias do WCST mostrou diferença entre os dois grupos, e os dois momentos de avaliação, por intermédio do valor significativo da interação ($p=0,036$). Desta forma, pode-se afirmar que o grupo controle piorou, e o grupo trabalho melhorou seu desempenho.

Planejamento

Tabela 13 – Resultados obtidos na prova Cubos do WASI pela amostra: grupo trabalho e grupo controle

	Trabalho (n=47)		Controle (n=44)		Tempo $p^{(1)}$	Grupo $p^{(2)}$	Interação $p^{(3)}$
	Pré	Pós	Pré	Pós			
CB	31,1±14,0	35,1±13,7	28,6±16,0	31,3±16,0	0,0001	0,301	0,454

Anova de dois fatores com medidas repetidas com grupo como efeito entre - indivíduos e tempo como efeito intra-indivíduos

⁽¹⁾ Teste do efeito intra-indivíduos (comparação dos tempos pré e pós)

⁽²⁾ Teste do efeito entre - indivíduos (comparação entre os grupos Estágio e Controle)

⁽³⁾ Teste da interação (Tempo X Grupo)

A pontuação no subteste Cubos aumentou de maneira significativa quando foram comparados os diferentes tempos de avaliação ($p=0,0001$), mas não houve melhora maior em um dos grupos em particular ($p=0,454$) (Tabela 13).

Análise de Situações Sociais e Capacidade de Julgamento e Crítica**Tabela 14** – Resultados obtidos na prova Compreensão do WAIS pela amostra: grupo Trabalho e grupo controle

	Trabalho (n=47)		Controle (n=44)		Tempo p ⁽¹⁾	Grupo p ⁽²⁾	Interação p ⁽³⁾
	Pré	Pós	Pré	Pós			
COMP	12,8±4,7	15,1±5,5	14,2±5,0	14,5±5,0	0,001	0,699	0,014

Anova de dois fatores com medidas repetidas com grupo como efeito entre - indivíduos e tempo como efeito intra-indivíduos

⁽¹⁾ Teste do efeito intra-indivíduos (comparação dos tempos pré e pós)

⁽²⁾ Teste do efeito entre - indivíduos (comparação entre os grupos Estágio e Controle)

⁽³⁾ Teste da interação (Tempo X Grupo)

O subteste Compreensão do WAIS aumentou de forma significativa quando os resultados das avaliações entre os diferentes tempos ($p=0,001$) foram comparados, mostrando uma melhora significativamente maior no grupo trabalho que no grupo controle, de acordo com a interação tempo x grupo ($p=0,014$) (Tabela 14).

7.1.2 Resultados da escala de Qualidade de Vida

Tabela 15 - Resultados obtidos na escala de qualidade de vida (QLS) pela amostra: grupo trabalho e grupo controle

	Trabalho (n=47)		Controle (n=44)		Tempo p ⁽¹⁾	Grupo p ⁽²⁾	Interação p ⁽³⁾
	Pré	Pós	Pré	Pós			
QV	72,4±14,8	80,7±16,6	65,8±19,2	69,2±21,5	0,0001	0,015	0,036

Anova de dois fatores com medidas repetidas com grupo como efeito entre - indivíduos e tempo como efeito intra-indivíduos

⁽¹⁾ Teste do efeito intra-indivíduos (comparação dos tempos pré e pós)

⁽²⁾ Teste do efeito entre - indivíduos (comparação entre os grupos Estágio e Controle)

⁽³⁾ Teste da interação (Tempo X Grupo)

A pontuação da escala de qualidade de vida aumentou de forma significativa quando os resultados das avaliações entre os tempos ($p=0,0001$) foram comparados, mostrou também um aumento maior no grupo trabalho que no grupo controle ($p=0,036$). No entanto, os grupos tiveram pontuações iniciais significativamente diferentes ($p=0,015$) (Tabela 15).

7.1.3 Resultados da escala sintomatológica

Tabela 16 - Resultados obtidos na escala sintomatológica (PANSS) pela amostra: grupo trabalho e grupo controle

	Trabalho (n=47)		Controle (n=44)		Tempo p ⁽¹⁾	Grupo p ⁽²⁾	Interação p ⁽³⁾
	Pré	Pós	Pré	Pós			
PANSS-P	9,2±2,4	8,5±1,9	10,6±2,6	12,7±15,0	0,529	0,019	0,224
PANSS-N	17,0±4,4	15,3±4,1	15,9±5,5	16,2±5,8	0,144	0,933	0,032
PANSS-G	23,5±10,7	20,4±7,5	27,1±7,7	26,2±7,4	0,003	0,006	0,093
PANSS-T	49,7±14,2	44,6±9,7	53,7±12,1	52,8±12,4	0,007	0,010	0,065

Anova de dois fatores com medidas repetidas com grupo como efeito entre - indivíduos e tempo como efeito intra-indivíduos

⁽¹⁾ Teste do efeito intra-indivíduos (comparação dos tempos pré e pós)

⁽²⁾ Teste do efeito entre - indivíduos (comparação entre os grupos Estágio e Controle)

⁽³⁾ Teste da interação (Tempo X Grupo)

A subescala negativa da PANSS apresentou diferença estatisticamente significativa na evolução dos grupos ao longo do tempo ($p=0,032$). O grupo trabalho teve queda na pontuação da escala, enquanto o grupo controle obteve aumento da mesma.

A subescala positiva da PANSS apresentou diferença significativa apenas com relação aos grupos ($p=0,019$), mostrando que estes diferiam quanto à pontuação da sintomatologia positiva, mas não tiveram alterações significativas na interação dos dois momentos de avaliação e dos dois grupos ($p=0,224$) (Tabela 16).

A subescala geral e a pontuação total da PANSS diminuíram de maneira significativa quando comparados os diferentes tempos de avaliação ($p=0,003$ e $0,007$, respectivamente) e tiveram, também, diferença significativa entre os grupos ($p=0,006$ e $0,010$), mas não houve melhora maior em um dos grupos em particular ($p=0,093$ e $0,065$) (Tabela 16).

7.2 ANÁLISE DE CORRELAÇÃO: MEDIDAS NEUROPSICOLÓGICAS, SINTOMATOLÓGICAS E DE QUALIDADE DE VIDA

A segunda análise dos dados obtidos neste estudo considerou toda a amostra (n=91) e verificou a existência de correlação entre a variação ao longo do tempo (*baseline* e após 6 meses) das medidas neuropsicológicas, a variação ao longo do tempo das medidas sintomatológicas e a variação ao longo do tempo da medida de qualidade de vida.

7.2.1 Qualidade de Vida

A análise de correlação da diferença entre os dois tempos da medida de qualidade de vida com a diferença entre os dois tempos de todas as medidas neuropsicológicas indicou apenas a variação na pontuação do subteste Semelhanças correlaciona-se com a variação da escala de qualidade de vida ($p=0,042$), ou seja, as variáveis Semelhanças e Qualidade de Vida não são independentes, quando a pontuação da primeira aumenta a da segunda também aumenta.

A diferença da pontuação entre os tempos das outras medidas neuropsicológicas não se correlacionou com a medida de qualidade de vida: dígito direto ($p=0,212$), dígito inverso ($p=0,972$), número/letra ($p=0,906$), Stroop – cartão I ($p=0,765$), Stroop – cartão II ($p=0,715$), Stroop – cartão III ($p=0,157$), Cubos ($p=0,193$), Raciocínio Matricial ($p=0,979$), QI ($p=0,931$), FAS ($p=0,929$), WCST – acertos ($p=0,446$), WCST – respostas perseverativas ($p=0,152$), WCST – erros não perseverativos ($p=0,152$), WCST – erros perseverativos ($p=0,074$), WCST – perdas

de set ($p=0,894$), WCST – categorias ($p=0,460$), Vocabulário ($p=0,217$), Compreensão ($p=0,170$).

A análise de correlação da diferença entre os dois tempos da medida de qualidade de vida com a diferença entre os dois tempos de todas as medidas sintomatológicas indicou que apenas a pontuação da Escala Geral da PANSS correlaciona-se com a QLS ($p=0,013$), ou seja, as variáveis Escala Geral da PANSS e Qualidade de Vida não são independentes, quando a pontuação da primeira diminui a da segunda aumenta.

A diferença da pontuação entre os tempos das outras medidas sintomatológicas não se correlacionou com a medida de qualidade de vida: Escala Positiva da PANSS ($p=0,384$), Escala Negativa da PANSS ($p=0,660$) e Pontuação Total da PANSS ($p=0,100$).

7.2.2 Sintomatologia

A análise de correlação da diferença entre os dois tempos das medidas sintomatológicas com a diferença entre os dois tempos de todas as medidas neuropsicológicas (Tabela 17) indicou que a escala positiva da PANSS correlaciona-se com o subteste Dígitos Diretos ($p=0,043$). A escala negativa da PANSS correlaciona-se com o valor do QI ($p=0,025$) e com os subtestes Raciocínio Matricial ($p=0,042$) e WCST – respostas perseverativas ($p=0,012$). A escala geral da PANSS correlaciona-se com o valor do QI ($p=0,037$) e com os subtestes Dígitos Diretos ($p=0,035$), Dígitos Inversos ($p=0,0001$), Número/Letra ($p=0,0001$), Raciocínio Matricial ($p=0,021$) e Semelhanças ($p=0,047$). A pontuação total da PANSS correlaciona-se com o valor do QI ($p=0,031$) e com os subtestes Dígitos Diretos ($p=0,050$), Dígitos Inversos ($p=0,001$), Número/Letra ($p=0,0001$) e Raciocínio Matricial ($p=0,011$).

No entanto, quando foi feita a correção de Bonferroni, apenas os subtestes Dígitos Inversos e Número/Letra permanecem significantes em suas correlações com a escala geral e com a pontuação total.

Tabela 17. Valores de p na análise de correlação entre as medidas neuropsicológicas e as medidas sintomatológicas

Testes Neuropsicológicos	PANSS			
	Escala Positiva	Escala Negativa	Escala Geral	Pontuação Total
DD	0,043	0,075	0,035	0,050
DI	0,132	0,259	0,0001	0,001
NL	0,088	0,176	0,0001	0,0001
Stoop1	0,154	0,134	0,265	0,255
Stroop2	0,243	0,703	0,770	0,936
Stroop3	0,599	0,809	0,789	0,886
Cubos	0,625	0,922	0,789	0,820
RM	0,309	0,042	0,021	0,011
QI	0,436	0,025	0,037	0,031
FAS	0,894	0,826	0,336	0,627
WCST - A	0,247	0,790	0,445	0,554
WCST - RP	0,265	0,012	0,375	0,156
WCST - ENP	0,275	0,181	0,703	0,826
WCST - EP	0,645	0,112	0,497	0,309
WCST - PS	0,061	0,157	0,054	0,070
WCST - C	0,846	0,559	0,824	0,780
VOC	0,902	0,607	0,396	0,423
SEM	0,590	0,403	0,047	0,064
COMP	0,060	0,282	0,226	0,116

Coeficiente de correlação de Pearson.

7.3 MEDIDAS DE SUCESSO DO TRABALHO: COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DOS GRUPOS CONTRATADO E NÃO CONTRATADO

A terceira análise dos dados obtidos neste estudo contou apenas com o grupo trabalho e este foi dividido em dois grupos: contratado e não contratado. Esta divisão foi feita após o término do período de trabalho em função do sucesso ou não do mesmo. O grupo de pacientes contratados conta com 19 sujeitos (40,4% do total) e o de não contratados com os 28 restantes.

7.3.1 Caracterização da Amostra

A análise dos dados demográficos desta amostra (Tabela 18) indica que os grupos estavam bem pareados quanto aos anos de estudo ($p=0,944$), ao sexo ($p=0,562$), ao estado civil ($p=0,684$), ao fato de ter ou não filhos ($p=0,984$), à etnia ($p=0,360$) e ao fato de ter experiência profissional anterior à participação no Programa ReAÇÃO ou não ($p=0,140$). No entanto, diferiram estatisticamente quanto à idade ($p=0,036$) e ao recebimento ou não de benefício do governo (auxílio doença, aposentadoria, etc.) ($p=0,046$). O grupo de pacientes contratados era mais novo e recebia menos benefícios do governo que o grupo de pacientes não contratados.

Em relação aos dados clínicos da amostra (Tabela 19), tem-se que os grupos não apresentavam diferenças significativas quanto à idade de início da doença ($p=0,152$), idade de início do tratamento ($p=0,156$), tempo de doença ($p=0,143$), número de internações ($p=0,714$), outras doenças clínicas ($p=0,265$) e familiares com transtornos psiquiátricos ($p=0,737$).

Tabela 18 – Perfil da amostra em escolaridade, idade, sexo, estado civil, filhos, etnia, religião, benefício do governo, trabalho anterior

	Contratados (n=19)	Não Contratados (n=28)	P
Idade			
Média e desvio-padrão	25,3±4,4	30,2±8,7	0,036*
Anos de Estudo			
Média e desvio-padrão	11,5±1,9	11,4±2,3	0,944*
Sexo (%)			
Masculino	78,9	71,4	0,562**
Feminino	21,1	28,6	
Estado Civil (%)			
Solteiro	94,7	92,9	0,684**
Casado	5,3	3,6	
Divorciado	0,0	3,6	
Filhos (%)			
Não	89,5	89,3	0,984**
Sim	10,5	10,7	
Etnia (%)			
Branco	63,2	71,4	0,360**
Negro	10,5	0,0	
Amarelo	5,3	3,6	
Pardo	21,1	25,0	
Benefício do Governo (%)			
Sim	5,3	28,6	0,046**
Não	94,7	71,4	
Trabalho Anterior (%)			
Sim	100,0	89,3	0,140**
Não	0,0	10,7	

* Teste t-Student

** Teste Qui-Quadrado

Tabela 19 - Perfil da amostra em idade de início da doença e do tratamento, tempo de doença e número de internações

	Contratados (n=19)	Não Contratados (n=28)	P
Idade de Início da Doença	18,5±6,2	21,4±6,0	0,152*
Idade de Início do Tratamento	19,5±6,2	22,3±5,7	0,156*
Tempo de Doença	6,3±5,5	9,2±6,1	0,143*
Número de Internações	1,8±1,9	2,0±2,0	0,714*

* Teste t-Student

O regime medicamentoso desta amostra (Tabela 20) foi bastante variado, todos os pacientes faziam uso de ao menos um antipsicótico de segunda geração, quando necessário este era combinado com outra medicação. Os pacientes utilizavam no máximo a combinação de três fármacos. As medicações mais utilizadas foram a Clozapina, a Olanzapina e a Risperidona.

Tabela 20 – Perfil dos grupos em relação às medicações utilizadas no momento da avaliação

Medicação	Contratados (n=19) %	Não Contratados (n=28) %	Total (n=47) %
Amisulprida	0,0	3,6	2,1
Aripiprazol	5,3	0,0	2,1
Clozapina	15,8	35,7	27,7
Olanzapina	63,1	46,4	53,2
Quetiapina	5,3	3,6	4,2
Risperidona	15,8	21,5	17,1
Ziprasidona	5,3	3,6	4,3
Citalopram	0,0	3,6	2,1
Clomipramina	0,0	7,1	4,3
Sertralina	5,3	14,3	10,6
Venlafaxina	5,3	0,0	2,1
Fluoxetina	10,6	10,7	10,6
Imipramina	0,0	3,6	2,1
Lorazepan	0,0	0,0	0,0
Clonazepan	10,6	14,3	12,8
Biperideno	5,3	3,6	4,2

Nota: A soma ultrapassa os 100% porque o individuo pode tomar mais que um medicamento.

7.3.2 Resultados das Provas Neuropsicológicas

Tabela 21 - Resultados das provas neuropsicológicas relacionados à contratação

	Contratados (n=19)	Não Contratados (n=28)	p*	Effect Size
QI	86,3±10,9	80,5±13,0	0,117	1,680
CB	34,1±14,2	29,1±13,8	0,234	1,337
RM	20,5±6,3	17,9±6,8	0,193	1,015
VOC	45,7±8,3	41,9±10,1	0,180	1,257
SEM	29,2±4,4	26,7±6,6	0,131	1,050
DD	8,1±1,5	7,7±2,2	0,504	0,287
SCWT-I	17,9±5,0	19,5±6,7	0,396	-0,641
SCWT-II	21,3±5,2	25,1±9,2	0,108	-1,423
SCWT-III	31,7±10,8	39,7±16,4	0,069	-2,166
DI	4,8±1,0	4,5±1,5	0,448	0,272
NL	7,9±1,1	7,6±1,7	0,580	0,210
FAZ	28,1±8,1	27,4±9,6	0,782	0,251
WCST-A	39,2±8,4	36,8±12,3	0,477	0,725
WCST-RP	16,0±6,5	13,7±10,7	0,417	0,767
WCST-ENP	12,0±6,6	15,3±10,3	0,222	-1,142
WCST-EP	13,4±5,0	12,0±8,6	0,511	0,557
WCST-PS	0,3±0,6	0,8±1,1	0,027	-0,614
WCST-C	2,4±1,3	1,8±1,3	0,126	0,520
COMP	13,4±4,7	12,5±4,8	0,500	0,440

*Teste t de Student para amostras independentes

Nível de significância ajustado pela correção de Bonferroni ($\alpha^*=0,05/19 = 0,002$)

Os grupos contratados e não contratados apresentaram diferença estatisticamente significativa apenas no item perdas de set do WCST ($p=0,027$), sendo capaz de diferenciar os grupos antes do início do trabalho. Desta forma, esta

medida é uma possível medida de predição do sucesso do trabalho (Tabela 21). No entanto, após a correção de Bonferroni perderia a significância.

Por outro lado, levando-se em conta o tamanho do efeito ($\text{effect size} \geq 0,8$), os grupos tendem a ser diferentes quanto à eficiência intelectual – QI (1,680), Cubos (1,337), Raciocínio Matricial (1,015), Vocabulário (1,257) e Semelhanças (1,050) -, às medidas de controle inibitório - *Stroop Color Word Test* – cartões II (1,423) e III (2,166) e uma das medidas de flexibilidade mental - erros não perseverativos do WCST (1,142).

7.3.3 Resultados da escala de Qualidade de Vida

Na medida de qualidade de vida, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos contratados e não contratados ($p=0,310$). No entanto, os grupos parecem ser diferentes quando se considera o tamanho do efeito (1,233) (Tabela 22).

Tabela 22 - Qualidade de vida relacionada à contratação

	Contratados	Não Contratados	p*	Effect Size
QV	75,0±9,3	70,5±17,5	0,310	1,233

*Teste t de Student para amostras independentes

7.3.4 Resultados da escala sintomatológica

Na medida sintomatológica, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos contratados e não contratados na subescala geral ($p=0,037$) e na pontuação total ($p=0,017$) da PANSS, podendo indicar a sintomatologia como medida preditiva de sucesso do trabalho (Tabela 23).

Tabela 23 - Medidas sintomatológicas relacionadas à contratação

	Contratado	Não Contratado	p*	Effect Size
PANSS-P	8,5±2,1	9,7±2,5	0,085	-0,815
PANSS-N	16,0±4,5	17,7±4,2	0,200	-0,804
PANSS-G	19,9±7,2	26,0±12,1	0,037	-1,950
PANSS-T	44,3±9,3	53,4±15,9	0,017	-2,574

*Teste t de Student para amostras independentes

Com base na medida de tamanho do efeito (effect size $\geq 0,8$), percebe-se que os grupos tendem a ser diferentes em toda a avaliação sintomatológica.

7.3.5 Regressão Logística

Uma regressão logística foi realizada com o objetivo de verificar os fatores relacionados à contratação. O modelo considerou a contratação como variável dependente, e os testes neuropsicológicos, a escala sintomatológica e a escala de QV como variáveis independentes. O modelo inicial contou com todas as variáveis citadas. O modelo final contou com as variáveis QI e PANSS Total, indicando que a contratação está relacionada a um valor maior de QI e a uma pontuação menor na PANSS Total.

7.4 MEDIDA DE ESTABILIDADE DO FUNCIONAMENTO COGNITIVO AO LONGO DO TEMPO: GRUPOS COM TRÊS MOMENTOS DE AVALIAÇÕES

Em uma segunda fase da presente pesquisa, um grupo de pacientes foi aleatorizado para o grupo trabalho e outro para o grupo controle; no entanto, foram acompanhados em três momentos. Desta forma, cada sujeito era seu próprio controle e era possível avaliar a estabilidade das medidas ao longo do tempo.

O grupo trabalho foi avaliado no *baseline*, ao final de 6 meses de trabalho e 6 meses, após seu término.

O grupo controle foi avaliado no *baseline*, após 6 meses de tratamento ambulatorial (início do trabalho) e ao final do período de trabalho.

Nesta análise preliminar, foram incluídos sete pacientes no grupo trabalho e nove no grupo controle. Isto porque este desenho metodológico terá continuidade após o término do primeiro estudo. Neste momento, três pacientes estão trabalhando e outros cinco estão aguardando colocação.

O grupo que iniciou o trabalho logo após sua inclusão no Programa ReAÇÃO, apresentou diferença entre os três tempos de avaliação na medida de qualidade de vida. No entanto, estas diferenças mostram melhora da qualidade de vida quando comparados o *baseline* com o final do período de trabalho ($p=0,018$), e piora da qualidade de vida na comparação da avaliação no final do período de reabilitação vocacional com a avaliação feita 6 meses após (tratamento ambulatorial) ($p= 0,027$).

Tabela 24 – Resultados dos testes neuropsicológicos, da escala de qualidade de vida e da escala sintomatológica nos três momentos de avaliação do grupo trabalho (n=7)

Teste	Tempo 0	p*	Tempo 1	p**	Tempo 2	p***
QI	88,0±15,0	0,500	89,9±18,3	0,091	99,0±14,3	0,263
CB	40,0±17,0	0,063	35,7±17,9	0,027	39,9±15,5	0,018
RM	21,3±8,4	0,611	22,0±7,9	0,249	25,0±7,3	0,734
VOC	44,0±9,7	0,128	47,9±12,0	0,207	52,4±5,4	0,735
SEM	29,9±4,1	0,350	30,7±5,6	0,396	32,9±4,1	0,799
DD	7,9±1,6	0,518	8,4±2,3	0,102	7,4±1,1	0,223
SCWT-I	19,7±5,7	0,833	21,3±12,2	0,072	17,1±5,5	0,752
SCWT-II	22,6±5,4	0,500	21,0±8,4	0,273	18,7±5,1	0,310
SCWT-III	33,3±8,6	0,735	31,1±7,5	0,612	30,6±6,9	0,866
DI	4,4±1,4	0,461	5,3±1,5	0,129	4,6±1,3	0,263
N L	7,4±1,4	0,461	8,4±1,8	0,577	8,7±0,9	1,000
FAZ	28,6±6,9	0,612	30,7±5,1	0,236	34,3±6,3	0,735
WCST-A	34,9±14,7	0,249	39,7±9,7	0,034	47,7±5,8	0,446
WCST-RP	12,3±7,5	0,600	16,1±6,8	0,090	10,7±6,3	0,345
WCST-ENP	20,1±17,9	0,027	9,6±5,4	0,271	6,9±3,8	0,249
WCST-EP	10,7±6,7	0,735	13,1±5,7	0,128	9,4±5,3	0,398
WCST-PS	0,3±0,5	0,317	0,1±0,4	0,102	0,7±0,8	0,102
WCST-C	2,3±1,6	0,083	2,7±1,2	0,450	3,1±1,6	0,891
COMP	14,4±3,5	0,458	15,1±4,8	0,056	18,1±6,7	0,172
PANSS-P	7,7±1,2	0,317	7,4±0,8	1,000	7,4±0,8	0,317
PANSS-N	17,0±4,0	0,102	15,6±4,4	1,000	15,6±4,4	0,102
PANSS-G	21,9±12,9	0,414	17,1±1,1	1,000	17,1±1,1	0,414
PANSS-T	46,4±13,8	0,157	40,1±4,4	1,000	40,1±4,4	0,157
QV	67,9±14,6	0,018	81,0±7,5	0,027	78,3±6,4	0,018

Teste não paramétrico de Friedman

Nível de significância ajustado pela correção de Bonferroni ($\alpha^*=0,05/24 = 0,002$)

*Comparação T0 com T1

**Comparação T1 com T2

***Comparação T1 – T0 com T2 – T1

Na medida erros não perseverativos do WCST, a melhora significativa ocorreu entre os tempos zero e um ($p=0,027$), que correspondem às avaliações antes e após o trabalho. O subteste cubos do WASI e a medida acertos do WCST apresentaram diferenças nas avaliações que correspondem ao período final do trabalho e 6 meses após tratamento ambulatorial ($p=0,027$ e $p=0,034$, respectivamente), ou seja, mesmo após o término do período de trabalho, os pacientes melhoraram seu desempenho nas duas medidas. No entanto, não apresentou diferença entre os tempos de avaliação em nenhuma das medidas avaliadas, após a correção de Bonferroni (Tabela 24).

O grupo que iniciou o trabalho após um período de seis meses com tratamento ambulatorial, não mostrou melhora cognitiva em nenhuma das medidas durante o período de tratamento ambulatorial. Mas melhoraram significativamente nos três cartões do SCWT ($p=0,020$, $p=0,013$ e $p=0,007$) e nos subtestes Cubos ($p=0,050$) e Vocabulário ($p=0,008$) do WAIS e, por consequência, na medida de QI ($p=0,013$), após 6 meses na reabilitação vocacional. Nenhuma mudança significativa foi encontrada neste pequeno grupo nas medidas da PANSS e da QLS. Mas, não apresentou diferença entre os tempos de avaliação em nenhuma das medidas avaliadas, após a correção de Bonferroni (Tabela 25).

Tabela 25 – Resultados dos testes neuropsicológicos, da escala de qualidade de vida e da escala sintomatológica nos três momentos de avaliação do grupo controle (n=9)

Teste	Tempo 0	p*	Tempo 1	p**	Tempo 2	p***
QI	82,6±6,6	0,440	83,9±8,1	0,013	92,8±10,4	0,085
CB	31,6±7,6	0,263	34,8±8,0	0,050	40,4±9,6	0,441
RM	20,8±4,9	0,260	18,9±5,8	0,008	24,2±6,0	0,017
VOC	43,0±7,1	1,000	43,8±6,3	0,108	48,4±7,2	0,404
SEM	28,3±4,2	0,905	28,8±6,3	0,127	32,4±4,3	0,575
DD	8,9±1,5	0,334	9,3±1,5	0,891	9,6±2,1	0,673
SCWT-I	18,0±2,3	0,932	18,2±3,7	0,020	15,2±2,2	0,171
SCWT-II	22,6±3,7	0,284	21,4±4,3	0,013	17,8±4,4	0,150
SCWT-III	32,4±7,0	0,635	33,8±7,3	0,007	26,2±5,5	0,020
DI	5,1±0,9	0,083	5,9±0,8	0,671	6,1±1,7	0,398
NL	8,2±1,2	0,155	9,1±1,2	0,673	9,4±2,1	0,590
FAS	26,7±7,5	0,085	31,0±10,4	0,593	29,7±9,1	0,286
WCST-A	35,7±5,1	0,407	38,8±10,2	0,406	43,4±11,2	0,906
WCST-RP	16,0±6,0	0,373	13,8±7,4	0,726	14,6±8,6	0,514
WCST-ENP	16,1±5,2	0,284	13,3±5,1	0,066	8,3±5,3	0,553
WCST-EP	12,1±5,9	0,906	11,9±5,9	0,833	12,0±7,0	0,476
WCST-PS	0,3±0,7	0,450	0,7±1,0	0,891	0,8±1,3	0,686
WCST-C	2,0±0,7	0,386	1,7±1,1	0,084	2,6±1,5	0,125
COMP	11,9±3,2	0,323	13,1±4,6	0,482	14,0±4,9	0,858
PANSS-P	10,0±2,5	0,157	9,8±2,4	1,000	9,8±2,4	0,157
PANSS-N	17,7±3,7	0,317	17,6±3,7	0,180	17,0±3,7	0,285
PANSS-G	23,2±8,0	0,317	22,7±6,9	0,317	22,3±6,8	0,655
PANSS-T	50,8±10,3	0,317	50,1±9,1	0,655	50,3±9,1	0,285
QV	72,8±23,7	0,225	75,1±23,3	0,141	79,2±24,7	0,551

Teste não paramétrico de Friedman

Nível de significância ajustado pela correção de Bonferroni ($\alpha^*=0,05/24 = 0,002$)

* Comparação T0 com T1

** Comparação T1 com T2

*** Comparação T1 – T0 com T2 – T1

8 Discussão

O presente estudo encontrou que a reabilitação vocacional melhorou significativamente o desempenho dos pacientes com esquizofrenia nas medidas cognitivas que avaliam as funções executivas (formação de conceito, flexibilidade mental, controle inibitório, pensamento abstrato, análise de situações sociais e habilidades de julgamento e crítica), linguagem e QI. Conforme nosso conhecimento, este é o primeiro estudo longitudinal a respeito dos efeitos da reabilitação vocacional no desempenho cognitivo nesta população.

Os trabalhos publicados, até o presente momento, utilizam os instrumentos de avaliação neuropsicológica como medidas de predição do sucesso da intervenção vocacional, ou ainda, compararam o funcionamento cognitivo de pacientes que trabalham e que não trabalham em um corte transversal. Apenas um estudo utiliza a melhora na cognição como medida de desfecho; no entanto, os pacientes eram submetidos à terapia de remediação cognitiva com a reabilitação vocacional em comparação a um grupo que recebia apenas reabilitação vocacional (Greig *et al.*, 2007).

Desta forma, o presente estudo partiu do modelo heurístico proposto por McGurk e Mueser (2004); que tem como hipótese central a compensação dos déficits em funções cognitivas mais básicas com base no trabalho, e esta, refletindo, por sua vez, em melhoras nos domínios cognitivos mais complexos. Propôs-se a avaliar algo inédito: o funcionamento neuropsicológico de pacientes com esquizofrenia antes e após participação em programa de reabilitação vocacional (Programa ReAÇÃO), no

intuito de estabelecer se existe melhora do desempenho cognitivo nessa população em função do trabalho.

O modelo de reabilitação vocacional adotado neste estudo - Programa ReAÇÃO - foi pautado no Programa Start Help implementado pela equipe do Prof. Wagner F. Gattaz no Central Institute of Mental Health Mannheim, Universidade de Heidelberg, Alemanha, visando à reintegração social e profissional de pacientes psiquiátricos, após a alta hospitalar. O modelo obteve sucesso e foi adotado por outras clínicas universitárias da Alemanha, posteriormente, foi estabelecido no país todo e a bolsa dos pacientes passou a ser paga pelo seguro saúde.

Este modelo, diferente do modelo de Emprego Assistido, não busca primariamente a rápida colocação do paciente no mercado competitivo de trabalho, e sim, colocar o paciente em vagas de estágio profissional com o objetivo de prepará-lo para à volta à rotina do trabalho e possibilitar a aquisição de habilidades necessárias para o desempenho adequado de uma atividade profissional.

Além disto, as empresas parceiras não têm qualquer obrigatoriedade em contratar o paciente no final do período de trabalho nem são responsáveis pela remuneração do paciente que recebe uma bolsa do próprio Programa para ajudar nos custos de alimentação e transporte, ao contrário do observado no modelo de Emprego Assistido (Bond *et al.*, 2001a; Twamley *et al.*, 2003; Mueser e McGruk, 2004; Bond, 2004; Clark e Sammaliev, 2005; McGruk *et al.*, 2005).

Um dos resultados observados no Programa Start Help foi a contratação de cerca de 70% dos pacientes pela própria empresa onde participaram da reabilitação vocacional, depois de finalizados os 6 meses de trabalho. Outro resultado foi a

redução do estigma em relação aos transtornos mentais, proporcionando uma boa reintegração social e profissional dos pacientes.

Os artigos de revisão publicados a respeito deste tema afirmam que, quando comparado com várias formas de reabilitação vocacional, o emprego assistido é mais efetivo, já que de 40% a 60% dos pacientes nesta forma de reabilitação vocacional, obtêm trabalho competitivo. Em contrapartida, menos de 20% dos pacientes que estão em outras formas de reabilitação vocacional obtêm trabalho competitivo (Twamley *et al.*, 2003; Bond, 2004).

Dentre os sujeitos do Programa ReAÇÃO acompanhados pelo presente estudo, 40,4% dos que concluíram o período de 6 meses de trabalho foram contratados pela própria empresa, na qual fizeram a reabilitação vocacional. Apesar dos critérios rígidos de seleção das empresas parceiras (exclusão de estabelecimentos nos quais fosse observado preconceito por parte dos funcionários ou chefia), pode-se observar uma redução qualitativa do estigma por parte das empresas parceiras, isto ficou claro sobretudo no discurso dos funcionários que tinham contato direto com o paciente (Anexo IV).

Em contrapartida, aos bons resultados do Programa ReAÇÃO e da alta porcentagem de contratação dos estagiários, esta amostra não é representativa da realidade brasileira, isto porque, no Brasil, a demanda é muito grande quando comparada à limitada verba disponível, levando-se em conta que o governo brasileiro não inclui a esquizofrenia na lei de cotas das empresas, e os seguros saúde não pagam por esta forma de reabilitação, mesmo ela trazendo benefícios para a própria seguradora quando o paciente volta a ser produtivo.

Desta forma, o Programa precisa fazer uma seleção dos pacientes encaminhados para este tipo de intervenção e focar os esforços nos pacientes mais estáveis e menos sintomáticos, ou seja, com maior potencial de se beneficiar de tal reabilitação.

Embora não tenham sido encontrados estudos que avaliassem pacientes que foram submetidos à intervenção vocacional em relação às medidas cognitivas antes e após período semelhante, alguns estudos transversais compararam o funcionamento cognitivo de pacientes que trabalham e que não trabalham.

Rosenheck *et al.* (2006) avaliaram os dados de mais de 1.400 pacientes quanto aos fatores associados com a participação no mercado de trabalho, antes da participação dos mesmos no CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*). Assim, 14,5% dos pacientes reportaram participação em trabalho competitivo no mês anterior ao baseline, 12,6% citaram outro tipo de atividade de trabalho (não competitivo) e 72,9% apontaram não ter atividade de trabalho.

A participação em trabalho competitivo e não competitivo, quando comparada ao grupo que não trabalhou, estava associada com menos sintomas graves e melhor funcionamento cognitivo. Em contrapartida, Gold *et al.* (2002) compararam os pacientes que trabalhavam (n=40) com os que não trabalhavam (n=110) e não encontraram diferenças em nenhuma das medidas de funcionamento cognitivo.

McGurk e Maltzer (2000) estudaram 30 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e com funcionamento vocacional estável no último ano. Os resultados indicaram que os pacientes que trabalhavam em período integral (mais de 30 horas semanais) tiveram resultados superiores aos dos pacientes desempregados em todas

as medidas cognitivas e aos dos pacientes que trabalhavam meio período (entre 1 e 29 horas por semana) nas medidas de memória de trabalho, vigilância e funcionamento executivo, mas não em memória verbal. As diferenças neuropsicológicas encontradas na comparação dos pacientes que trabalhavam meio período e com os que não trabalharam foram nas medidas memória de trabalho espacial, memória verbal e funções executivas.

O mesmo grupo sugeriu que pacientes com transtorno mental grave que recebem treinamento cognitivo com a reabilitação vocacional apresentam melhora tanto no funcionamento cognitivo como nas taxas de emprego (McGurk *et al.*, 2009). No entanto, chama a atenção neste estudo é McGurk et al. Terem encontrado também certa melhora cognitiva no grupo controle, que não recebeu o treinamento cognitivo, apenas participou de reabilitação vocacional durante 3 meses. Estes achados reforçam a noção de que os programas de reabilitação vocacional podem ser uma ferramenta útil para a reabilitação cognitiva da esquizofrenia e, possivelmente, de pacientes com transtorno mental grave.

Neste mesmo sentido, o presente estudo observou que as medidas de funções executivas, também, diferenciaram os grupos trabalho e controle. No entanto, esta diferença apareceu na comparação que considera os dois momentos de avaliação, já os estudos de McGurk e Meltzer avaliam os sujeitos em um corte transversal. Estes autores levantam a hipótese de que o trabalho pode ter aperfeiçoado o desempenho cognitivo, isto porque é plausível considerar que, ao utilizar as habilidades cognitivas no trabalho, elas podem ter se fortalecido. Por outro lado, eles não puderam chegar a uma conclusão por se tratar de um estudo que não foi longitudinal e pelo fato dos pacientes terem sido recrutados em programa de reabilitação vocacional que também

requer que os sujeitos usem certas habilidades cognitivas nas atividades voluntárias desempenhadas na agência.

Levando em conta que os pacientes de nossa amostra tinham, antes do início do trabalho, uma rotina com poucas demandas em relação a contato social, resolução de problemas e planejamento de uma forma geral, isto fica claro porque além de terem em média 8 anos de evolução da doença, todos os pacientes moravam com a família, 93% eram solteiros e estavam desempregados por longos períodos, o período de reabilitação vocacional proporcionou-lhes, com a ajuda do staff do Programa ReAÇÃO, a oportunidade de aprender novas atividades e relacionar-se com os colegas de trabalho, clientes e /ou prestadores de serviço.

Desta forma, tiveram a possibilidade não só de executar tarefas, mas também de planejar a melhor forma de fazê-la, tomar decisões perante eventos adversos, ter iniciativa, sugerir formas de tornar a atividade mais eficaz e aprender apoiado nos feedbacks recebidos a respeito de seu desempenho, utilizando e treinando funções cognitivas que não vinham sendo demandadas em sua rotina anterior.

Nosso estudo, embora não tenha avaliado o trabalho competitivo, pôde responder a questão levantada por McGurk e Meltezer (2000), a partir de uma metodologia que cobre as limitações de tal estudo, já que é prospectivo e recrutou pacientes que não desempenharam nenhuma forma de trabalho no último ano. Assim, pode-se afirmar que as melhoras cognitivas encontradas estão associadas ao trabalho.

Isto fica claro, também, na análise do desempenho dos pacientes que ficaram um ano em acompanhamento, já que na comparação das medidas cognitivas entre os períodos antes e após tratamento ambulatorial nenhuma mudança estatisticamente

significativa ocorreu, mas na comparação das medidas cognitivas nos 6 meses seguintes (antes e após reabilitação vocacional) melhoras significativas foram observadas nas medidas de atenção, controle inibitório, planejamento, linguagem e QI.

E, ainda, mesmo a amostra sendo pequena, pode-se observar que existe uma tendência destes ganhos cognitivos em função do trabalho serem duradouros, já que o grupo que foi acompanhado e reavaliado após 6 meses do término da reabilitação vocacional não apresentou pioras estatisticamente significativas de seu desempenho cognitivo.

A análise dos resultados de nosso estudo mostra ainda que as medidas atencionais, de memória de trabalho, de fluência verbal e de planejamento não mostraram melhora maior do grupo trabalho quando comparado ao grupo controle. No entanto, é possível perceber que estatisticamente ambos os grupos apresentaram melhora quando comparadas as primeira e segunda avaliações.

Esta melhora de forma semelhante em ambos os grupos pode ter ocorrido pela intervenção a que o grupo controle foi submetido ao ser acompanhado mensalmente pela assistente social, a uma maior estabilização da sintomatologia, à medicação utilizada ou ao curso natural dos déficits cognitivos já descritos na literatura.

Em uma revisão dos estudos longitudinais, Kurtz (2005) investigou a trajetória dos déficits neurocognitivos ao longo do tempo em pacientes com esquizofrenia, encontrou que os pacientes ambulatoriais, tanto no primeiro episódio da doença como nos crônicos, podem apresentar melhora do QI e das funções

neurocognitivas quando comparadas às avaliações realizadas com um intervalo de 5 anos.

Apesar dos dados inconclusivos na literatura a respeito do efeito dos antipsicóticos na cognição de pacientes com esquizofrenia, o presente estudo optou por padronizar e selecionar pacientes que tomassem apenas ASG, já que existem alguns dados apontando para uma superioridade dos atípicos em uma série de domínios cognitivos, como as funções executivas (Keefe *et al.*, 1999, Meltzer e McGurk, 1999; Woodward, 2005; Burton, 2006; Riedel *et al.*, 2010).

No entanto, os ASG não poderiam ser considerados como explicação para a melhora cognitiva dos pacientes deste estudo porque como critério de inclusão estava a necessidade de os pacientes de ambos os grupos estarem utilizando a mesma medicação em mesma dosagem há, pelo menos, 6 meses antes do *baseline*.

Bond *et al.* (2004) estudaram 90 pacientes com esquizofrenia em um programa de reabilitação vocacional de 9 meses de duração, divididos de acordo com a medicação que utilizavam: olanzapina, riperidona ou antipsicóticos de primeira geração. Os dados apontam que todos os grupos obtiveram melhora significativa do funcionamento vocacional, entretanto, os grupos com ASG tiveram uma taxa de participação no treinamento vocacional mais alta.

Quanto à qualidade de vida, o grupo trabalho apresentou uma melhora significativamente superior ao grupo controle, após seis meses. A literatura, nesta mesma direção, mostra que pacientes com esquizofrenia desempregados são menos satisfeitos com sua qualidade de vida que os empregados (Chan e Yu, 2004) e que a qualidade de vida é consistentemente aumentada por intervenções que conduzem a

um melhor funcionamento vocacional e melhores rendimentos (Torrey *et al.*, 2000; Bond *et al.*, 2001b; Van de Willige *et al.*, 2005; Fiszdon *et al.*, 2008).

Em relação à sintomatologia dos pacientes e ao impacto do trabalho nas mesmas, o presente estudo observou que os grupos trabalho e controle não se diferenciaram significativamente quanto aos sintomas positivos ao longo do tempo.

Como o discutido na questão cognitiva, os estudos que avaliaram a correlação entre sintomas e trabalho, também, são retrospectivos ou transversais, diferentemente de nosso estudo que é longitudinal. No entanto, dois estudos concluíram que os sintomas psicóticos estavam relacionados com o trabalho (Priebe *et al.*, 1998; McGurk e Meltzer, 2000), enquanto um estudo não encontrou tal relação (Palmer *et al.*, 2002).

Outro aspecto importante, diz respeito aos critérios de inclusão dos sujeitos no estudo, isto porque os pacientes deveriam ter ausência de alucinações e delírios e não ter alterações na medicação nos últimos 6 meses. Assim, era esperado que os pacientes não tivessem grandes alterações na escala de sintomas positivos ao longo do período do estudo.

Quanto à sintomatologia negativa, houve diferença significativa ao longo do tempo entre os grupos, ou seja, o grupo trabalho obteve uma redução na pontuação da escala negativa da PANSS, após o período de reabilitação vocacional; e o grupo controle teve um aumento nesta pontuação, após os seis meses de tratamento ambulatorial. Os estudos encontrados na literatura mostraram que a maior gravidade dos sintomas negativos correlaciona-se com pior funcionamento vocacional (Brekke

et al., 1997; Priebe *et al.*, 1998; Palmer *et al.*, 2002; McGurk e Meltzer, 2000; Rosenheck *et al.*, 2006).

A escala de sintomas gerais diferenciou estatisticamente os grupos e os tempos de avaliação. Ambos os grupos apresentaram redução significativa na escala, após o período de 6 meses, mas um grupo não obteve melhora superior a do outro. Na literatura, dois estudos encontraram que a gravidade dos sintomas está relacionada com o trabalho (Priebe *et al.*, 1998; McGurk e Meltzer, 2000), enquanto um estudo não encontrou tal relação (Palmer *et al.*, 2002).

A análise da correlação entre a mudança nas escalas sintomatológicas e nas medidas cognitivas e a mudança na escala de qualidade de vida, mostrou que a melhora da capacidade de pensamento lógico-associativo e formação de conceito está correlacionada a melhora da qualidade de vida e a diminuição da pontuação na Escala Geral (PANSS) correlaciona-se ao aumento na pontuação na escala de qualidade de vida. Nesta direção, o estudo de Mohamed *et al.* (2008), com 1.386 pacientes com esquizofrenia seguidos por um período de 18 meses, encontrou que mudanças na medida neurocognitiva e mudanças nas medidas de sintomas positivos e negativos durante o tratamento estavam significativamente associadas às mudanças na qualidade de vida medida pela QLS. Outro estudo, com 151 pacientes com esquizofrenia acompanhados por 12 meses, mostrou que a melhora na memória estava associada à melhora na QLS, enquanto a relação entre funções executivas e QLS foi negativa, ou seja, o declínio nas funções executivas estava associado à melhora na QLS (Fiszdon *et al.*, 2008).

A análise da correlação entre a mudança nas escalas sintomatológicas e a mudança nas medidas cognitivas mostrou que os sintomas positivos correlacionam-

se com a atenção. Os sintomas negativos correlacionam-se com o valor do QI e com as medidas de funcionamento executivo. A escala geral da PANSS correlaciona-se ao valor do QI e às medidas de atenção, memória de trabalho e raciocínio abstrato. A pontuação total da PANSS correlaciona-se ao valor do QI e às medidas de atenção, raciocínio abstrato e memória de trabalho. Um estudo recente de metanálise encontrou que os sintomas negativos estão significativamente relacionados ao funcionamento neurocognitivo em todas as medidas avaliadas: memória de trabalho, velocidade de processamento, memória e aprendizagem verbal, resolução de problemas, atenção e vigilância, memória e aprendizagem visual, enquanto, os sintomas positivos não se correlacionam com nenhuma das medidas neurocognitivas (Ventura et al., 2009).

Um dos objetivos secundários deste estudo foi comparar os resultados na primeira avaliação do grupo de pacientes que concluiu o trabalho com sucesso, ou seja, foi inserido no mercado de trabalho, após o término do emprego assistido (n=19), com os de outros pacientes que não foram contratados (n=28). A fim de verificar se já existiam diferenças nos resultados das provas cognitivas ou das escalas que avaliam sintomas clínicos e qualidade de vida que pudessem prever tal desfecho.

Os grupos contratados e não contratados não apresentaram diferença estatisticamente significativa quanto à eficiência intelectual, à esfera atencional, à controle inibitório, à memória de trabalho, à fluência verbal, ao planejamento, à maior parte das medidas de flexibilidade mental, à análise de situações sociais e capacidade de julgamento e crítica.

Apenas o item perdas de set do WCST foi capaz de diferenciar os grupos, antes do início da reabilitação vocacional, sendo desta forma, uma possível medida de predição do sucesso do trabalho. E, ainda, o modelo de regressão logística, apontou que a contratação está relacionada a um valor maior de QI e a uma pontuação menor na PANSS Total.

Provavelmente, os achados foram modestos em função do tamanho da amostra (19 contratados e 28 não contratados), porque quando se levou em conta na análise estatística o tamanho do efeito (*effect size*), os grupos tenderam a ser diferentes quanto à eficiência intelectual (QI, Cubos, Raciocínio Matricial, Vocabulário e Semelhanças), às medidas de controle inibitório (SCWT – cartões II e III) e uma das medidas de flexibilidade mental (erros não perseverativos do WCST).

Nesta mesma direção, os resultados do estudo de Bell e Bryson (2001) mostram que 76% a 91% dos pacientes obtiveram melhora nos domínios da escala de avaliação do desempenho vocacional, e estas diferenças individuais eram robustamente preditas pelas variáveis neuropsicológicas, sobretudo pelas medidas *Digit Symbol* e Erros não perseverativos do WCST, após 6 meses de reabilitação vocacional. Os mesmos autores, em estudo posterior, observaram que em um primeiro momento (semanas 1-13), os preditores de desempenho no trabalho foram as medidas de atenção, pensamento idiossincrático, flexibilidade cognitiva e memória verbal. Em um segundo momento (semanas 13-26), os preditores foram as medidas de aprendizagem verbal, controle inibitório e funcionamento psicomotor. Os autores sugerem, então, que enquanto a atenção é mais importante para o sucesso inicial no trabalho, a memória verbal torna-se mais importante para manutenção da melhora.

McGurk *et al.* (2003) verificaram que funcionamento executivo, aprendizagem e memória eram preditores de evolução vocacional, após 2 anos, enquanto atenção e velocidade de processamento psicomotor não eram.

Em um estudo posterior, McGurk e Mueser (2006) compararam o desempenho destes sujeitos nesses 2 primeiros anos do estudo com o desempenho nos 2 anos seguintes. Concluíram que o funcionamento cognitivo era mais preditivo do desempenho vocacional nos 2 anos finais do estudo do que nos 2 anos iniciais. E, ainda, aprendizagem, memória e funcionamento executivo estavam fortemente correlacionados com o item complexidade do emprego durante os anos 3 e 4 do seguimento, mas não nos anos 1 e 2.

No estudo de Evans *et al.* (2004), observou-se que o desempenho na aprendizagem e na memória estava relacionado com horas de trabalho, semanas de trabalho e salários ganhos (medidas de funcionamento vocacional) acessadas 4 meses após reabilitação vocacional. No estudo de Lysaker *et al.* (2005), após 2 meses de trabalho, os pacientes avaliados no início do programa como não tendo déficits em velocidade de processamento psicomotor e em flexibilidade de pensamentos abstratos, tiveram desempenho superior no trabalho quando comparados com os participantes com déficits em uma destas duas áreas ou em ambas as áreas.

Por outro lado, no estudo de Zito *et al.* (2007), a intensidade de trabalho não foi predita pela pontuação nos testes neuropsicológicos. Gold *et al.* (2002) avaliaram a relação entre o desempenho nos testes neuropsicológicos e as horas trabalhadas ao longo dos dois 2 do estudo, nos 40 pacientes que trabalhavam e encontraram uma relação modesta e inconsistente. Hoffmann *et al.* (2003) examinaram os preditores cognitivos da evolução vocacional e constataram que o QI era um preditor modesto

de trabalho competitivo; no entanto, as medidas de atenção e memória não eram preditoras.

Desta forma, os resultados do presente estudo vão de encontro aos da literatura, que, de maneira geral, mostra relação entre desempenho no trabalho e as medidas de atenção, funcionamento executivo, aprendizagem, memória e velocidade de processamento psicomotor.

Na medida de qualidade de vida, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos contratados e não contratados. Mostrando que a medida de qualidade de vida parece não ser preditora de sucesso da reabilitação vocacional. No entanto, os grupos parecem ser diferentes, quando se considera o tamanho do efeito (*effect size*).

Quanto às medidas sintomatológicas, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos contratados e não contratados nos sintomas positivos e negativos. Os dados a respeito dos sintomas positivos existentes na literatura, também, não encontraram correlação destes com o sucesso da reabilitação vocacional (Bell e Bryson, 2001; Hoffmann *et al.*, 2003; McGurk *et al.*, 2003; Bryson e Bell, 2003; Evans *et al.*, 2004; McGurk e Mueser, 2006; Zito *et al.*, 2007). Por outro lado, os achados a respeito dos sintomas negativos são bastante contraditórios, isto porque, três estudos encontraram que maior gravidade dos sintomas predizia pior evolução vocacional (Hoffmann *et al.*, 2003; McGurk *et al.*, 2003; Evans *et al.*, 2004), enquanto os outros quatro não encontraram tal relação (Bell e Bryson, 2001; Bryson e Bell, 2003; McGurk e Mueser, 2006; Zito *et al.*, 2007).

Em relação à subescala geral e à pontuação total da PANSS, os dados mostram que estas diferenciaram significativamente os grupos, indicando para a sintomatologia como medida preditiva de sucesso do trabalho. Dentre os achados da literatura, observa-se que a gravidade dos sintomas não está relacionada com o trabalho (Bell e Bryson, 2001; Hoffmann *et al.*, 2003; McGurk *et al.*, 2003; Bryson e Bell, 2003; Evans *et al.*, 2004; McGurk e Mueser, 2006), apenas um estudo encontrou tal relação (Zito *et al.*, 2007).

Em nossa amostra, houve, ainda, uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes contratados quando comparado aos não contratados em relação ao recebimento ou não de benefícios do governo (5,3% dos contratados recebiam algum tipo de benefício do governo e 28,6% dos não contratados recebiam algum tipo de benefício do governo). Em alguns casos, o recebimento de benefícios do governo foi determinante na contratação do paciente, isto porque alguns pacientes e/ou alguns familiares de pacientes, optaram por não abrir mão do benefício do paciente para que este fosse contratado, mesmo a empresa tendo interesse na contratação daquele paciente. Neste mesmo sentido, o estudo de Rosenheck *et al.* (2006) mostrou que os salários dos pacientes empregados estavam negativamente associados ao recebimento de suporte público (pagamento por incapacidade).

9 Limitações do Estudo

Quanto às limitações deste estudo, é preciso considerar que algumas das provas neuropsicológicas não eram padronizadas para a população brasileira, e a única análise possível, quanto ao desempenho dos pacientes, era mediante a pontuação bruta, não havendo possibilidade de transformar estes resultados em escores ponderados, o que favoreceria compará-los em termos de desempenho de forma mais igualitária, já que seriam consideradas as diferentes idades e escolaridades. Apesar dos grupos não diferirem significativamente quanto à idade e à escolaridade.

Em relação ao tamanho da amostra, deve-se considerar que os estudos prospectivos que avaliam pacientes do espectro da esquizofrenia em relação aos aspectos cognitivos e às diferentes formas de reabilitação vocacional (Tabela 2) utilizam amostras entre 30 e 112 sujeitos. Desta forma, a amostra do presente estudo (91 sujeitos, 44 controles e 47 experimentais) pode ser considerada satisfatória. No entanto, quando os pacientes do grupo experimental foram divididos, de acordo com o sucesso do programa de Trabalho vocacional, a amostra ficou restrita (19 contratados e 28 não contratados).

Houve, ainda, uma grande variabilidade entre os sujeitos do mesmo grupo em relação às medidas de gravidade da doença (tempo de doença, número de internações, medicação utilizada), o que pode interferir nos resultados, tanto da reabilitação vocacional como nas medidas neuropsicológicas, sintomatológicas e de qualidade de vida. Assim, poderia ser aconselhável uma amostra maior para controlar tais variáveis ou uma amostra mais homogênea.

Uma limitação estatística é o grande número de comparações estatísticas, levando, possivelmente, a erros “falsos-positivos”. Desta forma, são necessárias as correções de Bonferroni (valor de p / número de comparações).

Apesar da análise dos dados ter demonstrado ganhos cognitivos dos pacientes com esquizofrenia com base na intervenção vocacional, seria necessário que estes sujeitos fossem avaliados em follow-up mais longo, tanto para estabelecer como estes ganhos comportam-se em longo prazo (ganhos permanecem estáveis, aumentam ou se perdem) como para acompanhar o grupo de contratados e o de não contratados, já que alguns estudos sugerem que pacientes com melhor curso de reabilitação vocacional terão a longo prazo menor número de re-hospitalizações (Bell e Lysaker, 1997; Reker e Eikelmann, 1997).

Considerando que a escolha dos testes foi bastante rigorosa, uma alteração que deve ser considerada para futuras pesquisas está relacionada à aplicação de teste de avaliação das medidas de velocidade psicomotora, mnésticas e de aprendizagem, já que a literatura sugere que estas medidas, também, seriam preditoras do sucesso da reabilitação vocacional nesta população. No entanto, esta escolha foi necessária diante da limitação do tempo de estudo, do cansaço dos pacientes diante de uma bateria longa e da impossibilidade de avaliação dos sujeitos em vários dias. Além disto, o foco da pesquisa estava centrado na avaliação das funções executivas.

Em futuras pesquisas seria importante, também, acrescentar à bateria de avaliação escalas que pudessem mensurar o funcionamento psicossocial do sujeito e o impacto da intervenção nas atividades de vida diária dos sujeitos, isto porque, os testes neuropsicológicos não são ecológicos, tornando difícil avaliar o impacto da intervenção e da melhora cognitiva na vida dos pacientes com esquizofrenia.

10 Conclusões

A análise estatística dos dados mostrou que os grupos controle e trabalho diferiram quanto à mudança no desempenho cognitivo, na qualidade de vida e nos sintomas negativos ao longo do tempo em função da reabilitação vocacional. As principais melhoras cognitivas observadas foram em instrumentos que mediam eficiência intelectual, raciocínio abstrato, formação do conceito, flexibilidade mental, controle inibitório, análise de situações sociais e habilidades de julgamento e crítica. E, ainda, estes ganhos cognitivos apresentam a tendência de serem duradouros.

Ficou claro, também, que as medidas de sintomatologia (PANSS - pontuação total) e de QI podem ser consideradas como preditivas do sucesso da reabilitação vocacional.

Assim, o presente trabalho encontrou que o programa de reabilitação vocacional melhorou o funcionamento cognitivo, sintomas negativos e qualidade de vida de pacientes com esquizofrenia em remissão. Geralmente, estes domínios respondem só modestamente à terapia com medicação antipsicótica isolada. Conseqüentemente, com um corpo consistente da literatura discutido aqui, nossos achados reforçaram a noção de que a inclusão de intervenções vocacionais realça a eficácia de estratégias terapêuticas para pacientes com esquizofrenia.

11 Anexos

Anexo I

Empresa	Bairro	Atividades desenvolvidas
Flyght	Cerqueira César	Ajudante geral, limpeza de mesas, garçom.
CEFACS – Fundação Zerbini	Cerqueira César	Atendimento aos usuários da biblioteca, reprodução de xerox, arquivo, secretaria, prontuários, digitação.
PNBE – Pensamento Nacional das Bases Empresariais	Cerqueira César	Atividades no escritório, serviço externo (banco), atendimento telefônico, digitação de dados, pesquisas na internet
CVV	Bela Vista	Atividades no escritório, serviço externo, trabalhos no computador.
Natural Tecidos Ltda. - Nas Nuvens Confecção de produtos aromáticos.	Vila Mariana / Paraíso	Trabalhos manuais com ervas, tecidos e serviços externos (banco, comprar materiais).
Livraria União	Centro	Auxiliar administrativo, atendimento a clientes, emissão de notas e controle de estoque.
Fundamento Comunicação Empresarial (Agência de Publicidade)	Moema	Auxiliar administrativo.
Biblioteca IPQ	Cerqueira César	Trabalhos manuais (carimbar livros), atendimento aos usuários, atendimento telefônico, e atividades no computador.
Cyber Games e Internet	Pinheiros	Atendimento e auxílio aos usuários dos computadores e balconista da lanchonete.
Fofa Shopping Calçados Ltda	Sta Efigênia	Auxiliar administrativo e auxiliar de estoque.
PROINFO – Comunicações	Cerqueira César	Auxiliar administrativo da agencia de publicidade.
Espaço Savassi – Restaurante e Espaço de Eventos	Higienópolis	Auxiliar administrativo, garçom e organização de eventos.
New World Computer – Victor Informática Ltda	Campos Elíseos	Auxiliar de serviços.
Semapi Sistemas de Manutenção de Informática	Jardim Paulista	Auxiliar administrativo.
Colégio Liceu Coração de Jesus	Campos Elíseos	Auxiliar administrativo.
FAE – Fraternidade Assistencial Esperança – Livraria	Bela Vista	Auxiliar administrativo, atendimento a clientes, emissão de notas e controle de estoque.
DIVICOM – Corretora de seguros de saúde e assessoria a negócios	Centro	Auxiliar de expedição, entrega de correspondência, xerox e fax.
Casa da Cultura Peruana	Cidade Jardim	Recepcionista.

Anexo II



À (nome da empresa)
A/C: (pessoa responsável)
Assunto: Projeto ReAÇÃO

Gostaríamos de lhes oferecer um estagiário que poderá trabalhar em sua empresa por um período de 6 (seis) meses, sem qualquer custo ou encargo para sua empresa.

Este estagiário faz parte do Projeto ReAÇÃO, coordenado pelo Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Este projeto visa à inserção ocupacional e social de pessoas que tiveram uma doença neuropsiquiátrica e que, após tratamento, estão novamente em condições de serem inseridos no mercado.

Nas últimas décadas os avanços científicos em neuropsiquiatria permitiram tratar adequadamente a maioria dessas doenças, permitindo uma estabilização psíquica e emocional.

Portanto, é fundamental que essas pessoas voltem a participar ativamente de nossa sociedade. Muitas destas pessoas não conseguem se reintegrar ao mercado de trabalho devido ao tempo que ficaram afastadas em razão da doença e seu tratamento, ficando assim, destreinados de habilidades que possuíam anteriormente.

Por essa razão estamos desenvolvendo este projeto, que tem por objetivo oferecer a indivíduos que estejam tratados adequadamente, com o quadro estável e em acompanhamento regular no Instituto de Psiquiatria, a oportunidade de

realizarem este Trabalho, que servirá de treinamento para após sua conclusão, estarem em melhores condições de procurar um emprego, para conseqüentemente obter melhoria em sua qualidade de vida e auto-estima.

Todos nossos estagiários são acompanhados em visitas regulares no local pela Assistente Social para a avaliação das atividades executadas, bem como, para esclarecimentos de dúvidas por parte da empresa. Além disso, nossos estagiários contam com a retaguarda de um médico e de uma psicóloga.

As empresas que recebem nossos estagiários não têm nenhum encargo ou custo para mantê-los, pois eles receberão uma bolsa-auxílio (para transporte e alimentação) do projeto. Ressaltamos que o estágio poderá ser interrompido a qualquer momento por ambas as partes.

Projetos como este já foram implementados nos centros mais avançados da Europa e Estados Unidos.

Para nós é um privilégio iniciarmos e desenvolvermos este projeto no Brasil, mas para isto, contamos com a sua parceria.

Gostaríamos de contar com a sua ajuda para proporcionar uma boa inserção social e profissional aos nossos pacientes.

Responsável pelo Projeto: Prof. Dr. Wagner F. Gattaz

Assistente Social responsável: Ana Claudia Bartolomeu Braz

Telefone de contato: (11) 3069.7897 ou (11) 7332.0714

Anexo III

Depoimentos Pacientes

- “MELHOROU MUITO MINHA AUTO-ESTIMA”
- “CONSEGUI ME ORGANIZAR, ACORDAR CEDO, TER UMA ROTINA, TER HORÁRIOS E CUMPRI-LOS, TER RESPONSABILIDADE”
- “MINHA VIDA MELHOROU”
- “ESTOU NA ATIVA”
- “FIQUEI MAIS INDEPENDENTE”
- “ESTOU MENOS TENSO E MAIS ESPERTO”
- “O TRABALHO ME PROPORCIONOU TER UMA VIDA COMO DAS OUTRAS PESSOAS”
- “O ESTAGIO ME REALIZOU ENQUANTO PESSOA. AJUDOU-ME A MELHORAR E ME CONTROLAR MAIS”

Anexo IV

Depoimentos Empresas Parceiras

- “SÃO PESSOAS MUITO HONESTAS E RESPONSÁVEIS QUE SE SENTEM AGRADECIDAS PELA OPORTUNIDADE E QUEREM MOSTRAR QUE SÃO CAPAZES”
- “SÃO PESSOAS TOTALMENTE INTEGRADAS QUE FAZEM TUDO O QUE OS OUTROS FAZEM”
- “OS BENEFÍCIOS SÃO EVIDENTES PARA AMBOS”
- “MINHA IMPRESSÃO É MUITO POSITIVA. SÃO EXCELENTESS PESSOAS QUE ERAM MARGINALIZADAS PELA SOCIEDADE. ELAS SE ESFORÇAM MUITO PARA RETOMAR A VIDA”
- “TIVE A OPORTUNIDADE DE ENSINAR E ELES FACILMENTE DE APRENDER COM TRANQUILIDADE”
- “TENHO PLENA CONFIANÇA NELES, SÃO ÓTIMOS E RESPONSÁVEIS. ELES CONSEGUEM VENCER OBSTÁCULOS, SÃO CUMPRIDORES RIGOROSOS DE HORÁRIO”

12 Referências

Adad MA; Castro R; Mattos P. Aspectos Neuropsicológicos da esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22: 31-34.

American Psychiatric Association - APA. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th edition. Washington, DC: APA; 1994.

Almeida Filho N, Mari JJ, Coutinho E, Franca JF, Fernandes J, Andreoli SB, Busnello ED. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatr.* 1997;171: 524-529.

Andrade LH, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatr Epidemiol.* 2002;37 (7): 316-325.

Andreasen NC, Carpenter WT Jr. Diagnosis and classification of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1993;19 (2): 199-214.

Arango C, Bartko JJ, Gold JM, Buchanan RW. Prediction of neuropsychological performance by neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999;156: 1349-57.

Baddeley AD. The Central Executive: A concept and some Misconception. *J Int Neuropsychol Soc.* 1998;4: 523-26.

Bell M, Bryson G. Work rehabilitation in schizophrenia: does cognitive impairment limit improvement? *Schizophr Bull.* 2001;27 (2): 260-279.

Bell MD, Bryson GJ, Greig TC, Fiszdon JM, Wexler BE. Neurocognitive enhancement therapy with work therapy: Productivity outcomes at 6- and 12-month follow-ups. *J Rehabil Res Dev.* 2005;42(6):829-38.

Bell MD, Lysaker PH. Clinical benefits of paid work activity in schizophrenia: 1-Year followup. *Schizophr Bull.* 1997;23:317-328.

Bell MD, Tsang HW, Greig T, Bryson G. Cognitive predictors of symptom change for participants in vocational rehabilitation. *Schizophr Res.* 2007;96(1-3):162-8.

Bell MD, Zito W, Greig T, Wexler BE. Neurocognitive enhancement therapy with vocational services: work outcomes at two-year follow-up. *Schizophr Res.* 2008;105:18-29.

Bellack AS, Golg JM, Buchanan RW. Cognitive rehabilitation for schizophrenia: problems, prospects, and strategies. *Schizophr Bull.* 1999;25 (2): 257-274.

Bleuler E. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. New York: International Universities Press, 1950.

Bond GR, Becker DR, Drake RE, Rapp CA, Meisler N, Lehman AF, Bell MD, Blyler CR. Implementing Supported Employment as an evidence-based practice. *Psychiatr Serv.* 2001a;52: 313-22.

Bond GR, Resnick SG, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Bebout RR. Does competitive employment improve nonvocational outcomes for people with severe mental illness? *J Consult Clin Psychol.* 2001b;69(3):489-501.

Bond GR. Supported Employment: evidence for an evidence-based practice. *Psychiatr Rehabil J.* 2004;27(4): 345-59.

Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL, Heaton RK, Harvey PD. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry.* 2006;163(3):418-25.

Bradshaw JL. *Developmental disorders of the frontostriatal system: neuropsychological, neuropsychiatric and evolutionary perspectives*. Hove: Psychology, 2001.

Braff DL. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1993;19: 233-59.

Brekke SJ, Raine A, Ansel M, Lencz T, Bird L. Neuropsychological and psychophysiological correlates of psychosocial functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1997;23 (1): 19-28.

Brown AS, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Deicken RF, Penner JD, McKeague IW, Kochetkova A, Kern D, Schaefer CA. Prenatal exposure to maternal infection and executive dysfunction in adult schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2009;166(6):683-90.

Bryson G, Lysaker P, Bell M. Quality of life benefits of paid work activity in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2002;28(2): 249-257.

Bryson G, Bell M. Initial and final work performance in schizophrenia: cognitive and symptom predictors. *J Nerv Ment Dis.* 2003;191: 87-92.

Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M, Faull RN, Malhotra AK. Neurocognition as a stable endophenotype in bipolar disorder and schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 2006;194(4):255-60.

Burton S. Symptom domains of schizophrenia: the role of atypical antipsychotic agents. *J Psychopharmacol.* 2006;20(6 Suppl):6-19.

Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B, Eaton WW, Mortensen PB. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr Res.* 2007;97(1-3):51-9.

Cannon TD, Zorrilla LE, Shtasel D, Gur RE, Gur RC, Marco EJ, Moberg P, Price RA. Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51: 651-661.

Cannon TD, Kaprio J, Lonqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish Twin Cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55: 67-74.

Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):12-24.

Cardoso CS, Bandeira M, Caiaffa WT, Fonseca JOP. Escala de qualidade de vida para pacientes com esquizofrenia QLS-BR: adaptação transcultural para o Brasil. *J Bras Psiquiatr*. 2002;51(1): 31-38.

Cassens G, Inglis AK, Appelbaum PS, Gutheil TG. Neuroleptics: effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophr Bull*. 1990;16: 477-499.

Chan S, Yu IW. Quality of life of clients with schizophrenia. *J Adv Nurs*. 2004;45(1): 72-83.

Chen LS, Rice TK, Thompson PA, Barch DM, Csernansky JG. Familial aggregation of clinical and neurocognitive features in sibling pairs with and without schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009;111: 159-166.

Clark RE, Samnaliev M. Psychosocial treatment in the 21st century. *Int J Law Psychiatry*. 2005;28(5): 532-44.

Cook JA, Razzano L. Vocational Rehabilitation for persons with schizophrenia: recent research and implications for practice. *Schizophr Bull*. 2000;26: 27-103.

Cook JA, Leff HS, Blyler CR, Gold PB, Goldberg RW, Mueser KT, Toprac MG, McFarlane WR, Shafer MS, Blankertz LE, Dudek K, Razzano LA, Grey DD, Burke-Miller J. Results of a multisite randomized trial of supported employment interventions for individuals with severe mental illness. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62: 505-12.

Cooper H, Hedges L. *The Handbook of Research Synthesis*. New York: Russel Sage Foundation, 1994.

Corbière M, Bond GR, Goldner EM, Ptasiński T. The fidelity of Supported Employment implementation in Canada and the United States. *Psychiatr Serv* 2005;56:1444-47.

Crepeau F, Scherzer P. Predictors and Indicators of work status after traumatic brain injury: a meta-analysis. *Neuropsychol Rehabil*. 1993;3:5-35.

Crowther RE, Marshall M, Bond GR, Huxley P. Helping people with severe mental illness to obtain work: systematic review. *BMJ* 2001;322: 204-208.

Dancey CP e Reidy J. *Estatística sem matemática para psicologia usando SPSS para Windows*. Porto Alegre: Artes Médicas, 2006.

Davidson M, Harvey PD, Powchik P, Parrella M, White L, Knobler HY, Losonczy MF, Keefe RS, Katz S, Frecska E. Severity of symptoms in chronically institutionalized geriatric schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1995;152: 197-207.

Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2003;29(3):587-93.

Dickerson F, Boronow JJ, Ringel N, Parente F. Neurocognitive deficits and social functioning in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 1996;21: 75-83.

Di Forti M, Lappin JM, Murray RM. Risk factors for schizophrenia: all roads lead to dopamine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17: 101-107.

Eack SM, Newhill CE. Psychiatric symptoms and quality of life in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2007;33 (5): 1225-1237.

Elliott R. Executive Functions and their Disorders - Imaging in Clinical Neuroscience. *Br Med Bull*. 2003;65: 49-59.

Evans JJ. Rehabilitation of executive deficits. In: Wilson BA. *Neuropsychological Rehabilitation: theory and practice*. Lisse: Swets & Zeitlinger Publishers; 2003.

Evans JD, Bond GR, Meyer PS, Kim HW, Lysaker PH, Gibson PJ, Tunis S. Cognitive and clinical predictors of success in vocational rehabilitation in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;70: 331-342.

Faraone SV, Seidman LJ, Kremen WS, Toomey R, Pepple JR, Tsuang MT. Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a diagnostic efficiency analysis. *J Abnorm Psychol*. 1995;104: 286-304.

Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev*. 2005;15: 73-95.

Fiszdon JM, Choi J, Goulet J, Bell MD. Temporal relationship between change in cognition and change in functioning in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;105(1-3):105-13.

Fleck MPA, Leal OF, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação da qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). *Rev Bras Psiquiatr*. 1999;21(1):19-28.

Gold JM, Queern C, Iannone VN, Buchanan RW. Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia I: sensitivity, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*. 1999;156(12):1944-50.

Gold JM, Goldberg RW, McNary SW, Dixon LB, Lehman AF. Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1395-1402.

Goldberg TE, Green MF. Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia: an overview. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, (eds). *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p.657-669.

Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, Malhotra AK, Lencz T, Patel RC, Woerner MG, Schooler NR, Kane JM, Robinson DG. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(10):1115-22.

Goldstein G, Zubin J. Neuropsychological differences between young and old schizophrenics with and without associated neurological dysfunction. *Schizophr Res*. 1990;3: 117-126.

Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160: 636-645.

Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*. 1996;153: 321-30.

Green MF, Nuechterlein KH. Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophr Bull*. 1999;25: 309-319.

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: 119-136.

Greenwood TA, Braff DL, Light GA, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, Freedman R, Green MF, Gur RE, Gur RC, Mintz J, Nuechterlein KH, Olincy A, Radant AD, Seidman LJ, Siever LJ, Silverman JM, Stone WS, Swerdlow NR, Tsuang DW, Tsuang MT, Turetsky BI, Schork NJ. Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(11):1242-50.

Greig TC, Zito W, Wexler BE, Fiszdon J, Bell MD. Improved cognitive function in schizophrenia after one year of cognitive training and vocational services. *Schizophr Res.* 2007;69:156-161.

Gur RE, Nimgaonkar VL, Almasry L, Calkins ME, Ragland JD, Pogue-Geile MF, Kanes S, Blangero J, Gur RC. Neurocognitive endophenotypes in a multiplex multigenerational family study of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2007;164(5):813-9.

Hansson L, Sandlund M, Bengtsson-Tops A, Bjarnason O, Karlsson H, Mackeprang T, Merinder L, Nilsson L, Sørgaard K, Vinding H, Middelboe T. The relationship of needs and quality of life in persons with schizophrenia living in the community. A nordic multicenter study. *Nord J Psychiatry.* 2006;57: 5-11.

Harvey PD, Howanitz E, Parrella M, White L, Davidson M, Mohs RC, Hoblyn J, Davis KL. Symptoms, cognitive functioning, and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites. *Am J Psychiatry.* 1998;155: 1080-1086.

Harvey PD, Parrella M, White L, Mohs RC, Davidson M, Davis KL. Convergence of cognitive and adaptive decline in late-life schizophrenia. *Schizophr Res.* 1999;35: 77-84.

Harvey PD, Keefe RS. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2001;158(2): 176-184.

Hawkins KA, Addington J, Keefe RS, Christensen B, Perkins DO, Zipurksy R. Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. *Schizophr Res*. 2004;67(2-3): 115-112.

Heinrich DW, Hanlon TE, Carpenter WT Jr. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull*. 1984;10:388-398.

Heinrichs RW, Zakzains KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998;12: 426-45.

Heinrichs RW, Ammari N, Miles A, Vaz SMD, Chopov B. Psychopathology and cognition in divergent functional outcomes in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009;109: 46-51.

Hofer A, Baumgartner S, Bodner T, Edlinger M, Hummer M, Kemmler G, Rettenbacher MA, Fleischhacker WW. Patient outcomes in schizophrenia II: the impact of cognition. *Eur Psychiatry*. 2005;20(5-6):395-402.

Hoffmann H, Kupper Z, Zbinden M, Hirsbrunner HP. Predicting vocational functioning and outcome in schizophrenia outpatients attending a vocational rehabilitation program. *Soc Psychiatr Epidemiol*. 2003;38: 76-82.

Holmén A, Juuhl-Langseth M, Thormodsen R, Melle I, Rund BR. Neuropsychological Profile in Early-Onset Schizophrenia-Spectrum Disorders: Measured With the MATRICS Battery. Neuropsychological Profile in Early-Onset Schizophrenia-Spectrum Disorders: Measured With the MATRICS Battery. *Schizophr Bull*. 2009 Feb 17.

Holthausen EA, Wiersma D, Cahn W, Kahn RS, Dingemans PM, Schene AH, van den Bosch RJ. Predictive value of cognition for different domains of outcome in recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2007;149: 71-80.

Hughes C, Kumari V, Soni W, Das M, Binneman B, Drozd S, O'Neil S, Mathew V, Sharma T. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 2002;59: 137-46.

Huppert JD, Weiss KA, Lim R, Pratt S, Smith TE. Quality of life in schizophrenia: contributions of anxiety and depression. *Schizophr Res.* 2001;51(2-3): 171-180.

Hyde TM, Nawroz S, Goldberg TE, Bigelow LB, Strong D, Ostrem JL, Weinberger DR, Kleinman JE. Is there cognitive decline in schizophrenia? A cross-sectional study. *Br J Psychiatry.* 1994;164: 494-500.

Jaeger J, Tatsuoka C, Berns S, Varadi F, Czobor P, Uzelac S. Associating functional recovery with neurocognitive profiles identified using partially ordered classification models. *Schizophr Res.* 2006;85(1-3):40-8.

Johnsen E, Jørgensen HA. Effectiveness of second generation antipsychotics: a systematic review of randomized trials. *BMC Psychiatry.* 2008;8: 31.

Joyce EM, Roiser JP. Cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2007;20(3): 268-272.

Kaefer H, Abreu P, Machado MHF, Lobato MI, Cmozzato AL, Sanchez P, Baron AL, Souza S, Silveira E, Fialho M, Brincas MC, Schestatsky G. Estudo da inteligência em esquizofrênicos, medida pela escala Wechsler. *Revista ABP-APAL.* 1994;16: 143-8.

Karch S, Leicht G, Giegling I, Lutz J, Kunz J, Buselmeier M, Hey P, Sporl A, Jager L, Meindl T, Pogarell O, Moller HJ, Hegerl U, Rujescu D, Mulert C. Inefficient neural activity in patients with schizophrenia and nonpsychotic relatives of

schizophrenic patients: Evidence from a working memory task. *J Psychiatr Res.* 2009;43(15):1185-94.

Katschnig H. Schizophrenia and quality of life. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;407: 33-37.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13: 261-76.

Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 1999;25: 201-222.

Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res.* 2004;68(2-3):283-97.

Keefe RS, Eesley CE, Poe MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2005; 57(6):688-91.

Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, Meltzer HY, Green MF, Capuano G, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Davis CE, Hsiao JK, Lieberman JA; CATIE Investigators; Neurocognitive Working Group. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2007a;64(6):633-47.

Keefe RS, Sweeney JA, Gu H, Hamer RM, Perkins DO, McEvoy JP, Lieberman JA. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry.* 2007b;164(7):1061-71.

Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Rajarethinam R, Sweeney JA. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: A selective review and update. *Schizophr Res.* 2006;79: 45-57.

Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. Edinburgh: Ed. E&S Livingstone, 1919.

Kraus MS, Keefe RS. Cognition as an outcome measure in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2007;50:s46-51.

Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Toomey R, Tsuang MT. Heterogeneity of schizophrenia: a study of individual neuropsychological profiles. *Schizophr Res.* 2004;71(2-3):307-21.

Kurtz MM. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: na update. *Schizophr Res.* 2005;74: 15-26.

Lara DR, Abreu PB. Esquizofrenia. In: *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos*. Porto Alegre: Artmed, 2000.

Leeson VC, Barnes TER, Hutton SB, Ron MA, Joyce EM. IQ as a predictor of functional outcome in schizophrenia: A longitudinal, four-year study of first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2009;107(1): 55-60.

Leitão R, Ferraz MB, Chaves AC, Mari JJ. Cost of schizophrenia: direct costs and use of resources in the State of São Paulo. *Rev Saúde Pública.* 2006; 40(2):304-9.

Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. 3a ed. New York: Oxford University Press; 1995.

Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009;3;373(9657):31-41.

Lewis DA, Lieberman JS. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron*. 2000;28(2): 325-334.

Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarscog F. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatr*. 2001;50 (11): 884-897.

Lysaker PH, Bell MD, Beam-Goulet J. Wisconsin car sorting test and work performance in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1995;56: 45-51.

Lysaker PH, Bryson GJ, Davis LW, Bell MD. Relationship of impaired processing speed and flexibility of abstract thought to improvements in work performance over time in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005;75: 211-218.

Maki P, Veijola J, Jones PB, Murray GK, Koponen H, Tienari P, Miettunen J, Tanskanen P, Wahlberg K, Koskinen J, Lauronen H, Iosohanni M. Predictors of schizophrenia – a review. *Br Med Bull*. 2005;73: 1-15.

Malloy-Diniz LF, Sedo M, Fuentes D, Leite WB. Neuropsicologia das funções executivas. In Fuentes D, Malloy-Diniz LF, Camargo CHP, Cosenza RM e colaboradores. *Neuropsicologia: teoria e prática*. Porto Alegre: Artmed, 2008.

Malloy-Diniz LF, de Paula JJ, Loschiavo-Alvares FQ, Fuentes D, Leite WB. Exame das Funções Executivas. In Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P, Abreu N e colaboradores. *Avaliação Neuropsicológica*. Porto Alegre: Artmed, 2010.

Matza LS, Buchanan R, Purdon S, Brewster-Jordan J, Zhao Y, Revicki DA. Measuring changes in functional status among patients with schizophrenia: the link with cognitive impairment. *Schizophr Bull*. 2006;32(4):666-678.

McCarty RA, Warrington EK. *Cognitive neuropsychology: a clinical introduction*. London: Academic Press Limited; 1990.

McGlashan TH. Is active psychosis neurotoxic? *Schizophr Bull.* 2006;32(4): 609-613.

McGurk SR, Meltzer HY. The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2000;27;45(3):175-84.

McGurk SR, Mueser KT, Harvey PD, LaPuglia R, Marder J. cognitive and symptom predictors of work outcomes for clients with schizophrenia in supported employment. *Psychiatr Serv.* 2003;54: 1129-1135.

McGurk SR, Mueser KT. Cognitive functioning, symptoms, and work in supported employment: a review and heuristic model. *Schizophr Res.* 2004;70: 147-173.

McGurk SR, Mueser KT, Pascaris A. Cognitive training and Supported Employment for persons with severe mental illness: one-year results from a randomized controlled trial. *Schizophr Bull.* 2005;31: 898-909.

McGurk SR, Mueser KT. Cognitive and clinical predictors of work outcomes in clients with schizophrenia receiving supported employment services: 4-year follow-up. *Adm Policy Ment Health & Ment Health Serv Res.* 2006;33: 598-606.

McGurk SR, Mueser KT, DeRosa TJ, Wolfe R. Work, recovery, and comorbidity in schizophrenia: a randomized controlled trial of cognitive remediation. *Schizophr Bull.* 2009;35(2):319-335.

Meltzer HY, McGurk SR. The effect of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1999; 25: 233-255.

Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry.*2005;162(3):495-506.

Miller R. Schizophrenia as a progressive disorder: relations to EEG, CT, neuropathological and other evidence. *Prog Neurobiol.* 1989;33: 17-44.

Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry.* 2004;55(10): 1013-1022.

Mohamed S, Rosenheck R, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA, Keefe RS. Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2008;165(8): 978-87.

Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *The Lancet.* 2004;363(9426): 2063-72.

Niendam TA, Bearden CE, Johnson JK, McKinley M, Loewy R, O'Brien, M. Neurocognitive performance and functional disability in the psychosis prodrome. *Schizophr Res.* 2006;84: 100-111.

Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;72(1):29-39.

O'Carroll R. Cognitive impairment in schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment.* 2000;6:161-168.

Organização Mundial de Saúde. The world health report 1997 – *Conquering suffering, enriching humanity.* Geneve, Suíça: WHO, 1997.

Organização Mundial de Saúde. The world health report 2001 – *Mental Health: New Understanding, New Hope.* Geneve, Suíça: WHO, 2000.

Palmer BW, Heaton RK, Gladsjo JA, Evans JD, Patterson TL, Golshan S, Jeste DV. Heterogeneity in functional status among older outpatients with schizophrenia: employment history, living situation, and driving. *Schizophr Res.* 2002;55: 205-215.

Penner JD, Brown AS. Prenatal infectious and nutritional factors and risk of adult schizophrenia. *Expert Rev Neurother.* 2007;7(7):797-805.

Peuskens J, Demily C, Thibaut F. Treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Clin Ther.* 2005;27 (Suppl A): S25-S37.

Poole JH, Ober BA, Shenaut GK, Vinogradov S. Independent frontal-system deficits in schizophrenia: cognitive, clinical, and adaptative implications. *Psychiatry Res.* 1999;85: 161-76.

Priebe S, Warner R, Hubschmid T, Eckle I. Employment, attitudes toward work, and quality of life among people with schizophrenia in three countries. *Schizophr Bull.* 1998;24(3):469-77.

Quiñones RM, Calderín YC, Domínguez M, Bravo TM, Berazaín AR, García A, Caballero A, Reyes MM. Heritability of Trail Making Test performance in multiplex schizophrenia families: implications for the search for an endophenotype. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259(8):475-81.

Razzano LA, Cook JA, Burke-Miller JK, Mueser KT, Pickett-Schenk SA, Grey DD, Goldberg RW, Blyler CR, Gold PB, Leff HS, Lehman AF, Shafer MS, Blankertz LE, McFarlane WR, Toprac MG, Carey MA. Clinical factors associated with employment among people with severe mental illness: findings from the employment intervention demonstration program. *J Nerv Ment Dis.* 2005;193: 705-713.

Reker T, Eikelmann B. Work therapy for schizophrenic patients: result of a 3-year prospective study in Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1997;247: 314-319.

Riedel M, Schennach-Wolff R, Musil R, Dehning S, Cerovecki A, Opgen-Rhein M, Matz J, Seemüller F, Obermeier M, Severus E, Engel RR, Müller N, Möller HJ. Effect of Aripiprazole on cognition in the treatment of patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry.* 2010;43(2): 50-57.

Ritsner M, Kurs R, Gibel A, Hirschmann S, Shinkarenko E, Ratner Y. Predictors of quality of life in major psychoses: a naturalistic follow-up study. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 (3): 308-315.

Rosenheck R, Leslie D, Keefe R, McEvoy J, Swartz M, Perkins D, Stroup S, Hsiao JK, Lieberman J. CATIE Study Investigators Group. Barriers to employment for people with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2006;163: 411-17.

Rotta NT, Ohlweiler L, Riesgo RS. *Transtornos da Aprendizagem: Abordagem Neurobiológica e Multidisciplinar*. Porto Alegre: Artmed, 2006.

Rund BR. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nord J Psychiatry*. 2009;24:1-6.

Sá Junior AR, Souza MC. Avaliação do comprometimento funcional na esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Clí*. 2007;34, supl 2; 164-168.

Saboya E, Franco CA, Mattos P. Relações entre processos cognitivos nas funções executivas. *J Bras Psiquiatr*. 2002;51: 91-100.

Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005;2(5):e141.

Salthouse TA, Atkinson TM, Berish DE. Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *J Exp Psychol Gen*. 2003;132 (4): 566-94.

Sánchez P, Ojeda N, Peña J, Elizagárate E, Yoller AB, Gutiérrez M, Ezcurra J. Predictors of longitudinal changes in schizophrenia: the role of processing speed. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(6):888-96.

Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol*. 2005;19(2):187-94.

Sharma T, Antonova L. Cognitive function in schizophrenia deficits, functional consequences, and future treatment. *Psych Clin North America*. 2003;26: 25-40.

Sheitman BB, Murray MG, Snyder JA, Silva S, Goldman R, Chakos M, Volavka J, Lieberman JA. IQ scores of treatment-resistant schizophrenia patients before and after the onset of illness. *Schizophr Res*. 2000;46: 206-7.

Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJH, Appels M, Kahn RS. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2004;71: 285-95.

Skantze K, Malm U, Dencker SJ, May PR, Corrigan P. Comparison of quality of life with standard of living in schizophrenia out-patients. *Br J Psychiatry*. 1992;161: 797-801.

Sohlberg MM, Mateer CA. *Cognitive rehabilitation: an integrative neuropsychological approach*. New York: Guilford Press, 2001.

Souza LA, Coutinho ESF. Fatores associados à qualidade de vida de pacientes com esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28 (1): 50-8.

Souza RO, Ignacio FA, Cunha FCR, Oliveira DLG, Moll J. contribuição à neuropsicologia do comportamento executivo. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59 (3): 526-31.

Spohn HE e Strauss ME. Relation of neuroleptics and anticholinergic medication to cognitive function in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 1999;98: 367-390.

Spreen O, Strauss E. *A Compendium of neuropsychological tests*. Oxford: Oxford University Press; 1998.

Srinivasan L, Tirupati S. Relationship between cognition and work functioning among patients with schizophrenia in an urban area of India. *Psychiatr Serv.* 2005;56(11):1423-8.

Stip E. Memory impairment in schizophrenia: perspectives from psychopathology and pharmacotherapy. *Can J Psychiatry.* 1996;41: 27S-34S.

Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(12):1187-92.

Szoke A, Schurhoff F, Mathieu F, Meary A, Ionescu S, Leboyer M. Tests of executive functions in first-degree relatives of schizophrenic patients – a meta-analysis. *Psychol Med.* 2005;35: 771-782.

Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor JJ Jr, Okasha A, Singh B, Stein DJ, Olie JP, Fleischhacker WW, Moeller HJ; Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008;100(1-3):20-38.

Torrey EF. Studies of individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medications: a review. *Schizophr Res.* 2002;58: 101-15.

Torrey WC, Mueser KT, McHugo GH, Drake RE. Self-esteem as an outcome measure in studies of vocational rehabilitation for adults with severe mental illness. *Psychiatr Serv.* 2000;51(2):229-33.

Twamley EW, Jeste DV, Lehman AF. Vocational rehabilitation in schizophrenia and other psychotic disorder: a literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nerv Ment Dis.* 2003;191: 515-23.

van de Willige G, Wiersma D, Nienhuis FJ, Jenner JA. Changes in quality of life in chronic psychiatric patients: a comparison between EuroQol (EQ-5D) and WHOQoL. *Qual Life Res.* 2005;14(2):441-51.

Vauth R, Rüsç N, Wirtz M, Corrigan PW. Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Res.* 2004;128(2):155-65.

Vauth R, Corrigan PW, Clauss M, Dietl M, Dreher-Rudolph M, Stieglitz RD, Vater R. Cognitive strategies versus self-management skills as adjunct to vocational rehabilitation. *Schizophr Bull.* 2005;31(1): 55-66.

Velligan DI, Mahurin RK, Diamond PL, Hazleton BC, Eckert SL, Miller AL. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1997;25: 21-31.

Velligan DI, Bow-Thomas CC, Mahurin RK, Miller AL, Halgunseth LC. Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? *J Nerv Ment Dis.* 2000;188(8):518-24.

Ventura J, Helleman GS, Thames AD, Koellner V, Nuechterlein KH. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2009;113(2-3): 189-99.

Wagner LC, King M. Existential needs of people with psychotic disorders in Porto Alegre, Brazil. *Br J Psychiatry.* 2005;186: 141-145.

Walker E, Kestler L, Bollini A, Hochman KM. Schizophrenia: etiology and course. *Ann Rev Psychol.* 2004;55: 401-430.

Watzke S, Brieger P, Kuss O, Schoettke H, Wiedl KH. A longitudinal study of learning potential and rehabilitation outcome in schizophrenia. *Psichiatr Serv.* 2008;59(3): 248-255.

Wechsler D (1997). *WAIS III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos*. Adaptação e padronização de uma amostra brasileira – Elizabeth do Nascimento. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

Wechsler D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*. New York: Psychological Corporation, 1999.

Wohl M, Gorwood P. Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *Eur Psychiatry*. 2007;22(1):22-6.

Wölwer W, Brinkmeyer J, Riesbeck M, Freimüller L, Klimke A, Wagner M, Möller HJ, Klingberg S, Gaebel W; German Study Group on First Episode Schizophrenia. Neuropsychological impairments predict the clinical course in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258 (Suppl 5):28-34.

Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(3):457-72.

Zimmer M, Jou GI, Sebastiany CM, Guimarães ER, Boechat LC, Soares T, Belmonte-de-Abreu OS. Avaliação neuropsicológica na esquizofrenia: revisão sistemática. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*. 2008;30(1, supl.).

Zito W, Greig TC, Wexler BE, Bell MD. Predictors of on-site vocational support for people with schizophrenia in supported employment. *Schizophr Res*. 2007;94: 81-88.