

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – UFRJ

INSTITUTO DE PSIQUIATRIA - IPUB

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS - ICB

MARIANA LORENZET FLORIAN

**EFEITO DO TREINO COGNITIVO COMPUTADORIZADO NO POTENCIAL
EVOCADO VISUAL EM INDIVÍDUOS COM ESQUIZOFRENIA**

Rio de Janeiro

2017

MARIANA LORENZET FLORIAN

**EFEITO DO TREINO COGNITIVO COMPUTADORIZADO NO POTENCIAL
EVOCADO VISUAL EM INDIVÍDUOS COM ESQUIZOFRENIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio De Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutora em Saúde Mental.

Orientador: Prof. Dr. Rogério Arena Panizzutti

Rio de Janeiro

Dezembro 2017

Efeito do treino cognitivo computadorizado no potencial evocado visual em indivíduos com esquizofrenia

Mariana Lorenzet Florian

Orientador: Prof. Dr. Rogério Arena Panizzutti

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio De Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutora em Saúde Mental.

Aprovado em ____/____/____

Banca examinadora:

Prof. Dr. Rogério Arena Panizzutti - Orientador

Prof. Dr. Rafael Christophe da Rocha Freire – UFRJ

Prof. Dr. Sérgio Eduardo de Carvalho Machado – UFRJ

Prof. Dr. Marcos Fábio Henriques dos Santos – UFRJ

Prof. Dr. Alex Christian Manhães – UERJ

AGRADECIMENTOS

Sou muito grata à minha família, especialmente aos meus pais e “dindos”, que desde o princípio me possibilitaram morar no Rio de Janeiro e ir atrás do meu crescimento pessoal e profissional.

Depois disso, agradeço ao meu orientador Rogério Panizzutti, por ter acreditado em mim desde o primeiro momento, me defendendo em muitas situações complicadas e sempre me fazendo ir além do esperado. Seu exemplo de seriedade e dedicação na pesquisa científica sempre estará presente na minha vida acadêmica.

Sou muito grata também ao professor Alair Pedro Ribeiro, que aceitou me dar todo o suporte para o processo de coleta e processamento dos dados eletroencefalográficos, sem ele este trabalho não seria possível.

Agradeço ao meu companheiro de vida Guilherme Marques, por estar sempre ao meu lado, me dando todo o apoio e força nos momentos mais difíceis, por ser essa pessoa tão especial, incansável na sua luta diária, nunca deixando de lado a alegria de viver. Não posso esquecer os meus sogros queridos, que me adotaram como filha, pelo carinho e dedicação; além de todos os amigos e pessoas especiais que me incentivaram nesta trajetória nada banal.

Gratidão aos meus companheiros de pesquisa, Linda Scorelis, Walter Sena, Luana Gonçalves, Larissa Genaro, Anna Luiza Guimarães, Stella Keffer, Stella Costa, Thales Biagioni, Gerson Guercio, Bárbara Barros, Lucas Alvarenga, Camilly Cavalcanti, André Poletto, Andréa Fantinatti, Joana D’Avila, Frederico Reis e a todos que passaram pelo grupo do Labnace e me ajudaram de alguma forma.

Gratidão a todos os colegas e professores do Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensório-Motora: Caroline Peressutti, que me deu a idéia do projeto; Guaraci Tanaka e Bruna Velasques, que me ensinaram tanta coisa; Juliana Bittencourt, pela ajuda e esclarecimento precioso em diversos momentos críticos; Maurício Cagy, pelo suporte técnico sempre acessível; Lucas Gemal, Mariana Gongora, Thiago William, Valéria Nascimento e Farmy Gonçalves, sempre dispostos a me auxiliar, e Olga Lima, pela ajuda nas primeiras coletas. Agradeço também a Heloísa Alves, pelos ensinamentos na fase final do trabalho.

Finalmente, agradeço aos pacientes e a todos que participaram deste estudo voluntariamente, assim como ao IPUB, pela oportunidade de aprendizado e convivência.

*“A loucura é o sonho de uma única pessoa. A
razão, é sem dúvida, a loucura de todos.”*

(André Suarès)

RESUMO

O prejuízo cognitivo presente na esquizofrenia está intimamente ligado à qualidade de vida, autonomia e ajustamento social dos indivíduos com este transtorno. Déficits atencionais relacionados à dificuldade de focar em tarefas relevantes e em inibir respostas a distratores são frequentemente presentes nestes indivíduos e eles podem ser avaliados através do potencial evocado visual. O treino cognitivo computadorizado baseado na plasticidade cerebral tem demonstrado capacidade de reduzir alguns desses déficits. O objetivo geral deste trabalho foi verificar a presença desta alteração da atenção seletiva nos pacientes com esquizofrenia, através do potencial evocado pela tarefa de *oddball* visual, quando comparados com controles saudáveis (estudo transversal) e se essas alterações podem ser corrigidas pelos treinos cognitivos auditivo ou visual (ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado). Comparamos a amplitude e a latência da onda P300 visual em 16 controles saudáveis e 37 indivíduos com esquizofrenia em fase estável. Observamos também se estes parâmetros foram afetados pelos treinos auditivo ou visual em 22 indivíduos com esquizofrenia. O treino foi baseado no aprimoramento do processamento visual ou auditivo, realizado num total de 40 horas, dividido por uma hora/dia, com o mínimo de três horas semanais. Avaliamos também o efeito do treino sobre o desempenho na tarefa de *oddball*, a cognição global, a atenção e os sintomas da esquizofrenia. A amplitude da onda P300 apresentou redução significativa em relação ao grupo controle, na região parieto-temporal esquerda e occipital média (Oz). Os participantes progrediram de forma semelhante nos dois tipos de treinos, porém nenhuma melhora clínica foi verificada. O treino cognitivo auditivo aumentou a amplitude da onda P300 na região Oz, enquanto o treino cognitivo visual não apresentou efeito significativo. Conclusão: o treino auditivo computadorizado foi capaz de aumentar a amplitude da onda P300 na região occipital média, mas não na região parieto-temporal esquerda. Mais estudos precisam ser realizados para uma melhor compreensão do *oddball* visual para a avaliação da onda P300 no treino cognitivo computadorizado visual ou auditivo.

Palavras-chave: esquizofrenia, eletroencefalograma (EEG), P300, potencial evocado visual, treino cognitivo.

ABSTRACT

The cognitive impairment present in schizophrenia is closely related to the quality of life, autonomy and social adjustment of individuals with this disorder. Attention deficits related to the difficulty of focusing on relevant tasks and inhibiting responses to distractors are often present in these individuals and they can be evaluated by the use of the visual evoked potential. Computerized cognitive training based on brain plasticity has demonstrated the ability to reduce some of these deficits. The general objective of this study was to verify the presence of this selective attention alteration in patients with schizophrenia by the visual oddball evoked potential when compared with healthy controls (transversal study) and if these alterations could be corrected by auditory or visual cognitive training (double-blind randomized controlled trial). We studied the amplitude and latency of the P300 wave oddball in 16 healthy controls and 37 subjects with stable phase schizophrenia. We also observed whether these parameters were affected by auditory or visual training in 22 subjects with schizophrenia. The training was based on the improvement of visual or auditory processing, performed in a total of 40 hours, divided by one hour/day, with a minimum of three hours per week. We also evaluated the effect of training on oddball task performance, global cognition and schizophrenia symptoms. The P300 amplitude presented a significant reduction in relation to the control group, in left temporo-parietal region and in midline occipital region. Participants in both groups made similar progress in training, however no clinical improvement was verified. Auditory cognitive training increased the amplitude of the P300 wave in the Oz region, while visual cognitive training did not show any significant effect. Conclusion: the computerized auditory training was able to increase the amplitude of the P300 wave in the middle occipital region, but not in the left parietal-temporal region. Further studies need to be performed to better understand the visual oddball for the evaluation of the P300 wave in computerized visual or auditory cognitive training.

Key words: schizophrenia, electroencephalogram (EEG), P300, visual evoked potential, cognitive training.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO.....	12
CAPÍTULO 2: JUSTIFICATIVA	14
CAPÍTULO 3: HIPÓTESES	15
CAPÍTULO 4: OBJETIVOS	16
4.1. Objetivo Geral	16
4.2 Objetivos Específicos.....	16
CAPÍTULO 5: FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
5.1. Cognição na esquizofrenia	17
5.2. Potencial evocado e cognição na esquizofrenia.....	20
5.3. Treino cognitivo na esquizofrenia	26
CAPÍTULO 6: METODOLOGIA.....	29
6.1. Amostra	29
6.2. Procedimentos	32
6.3. Avaliações	33
6.4. Treino cognitivo	34
6.4.1. Treino visual	35
6.4.2. Treino auditivo	39
6.5. Avaliação eletrofisiológica.....	42
6.5.1. Procedimento experimental.....	42
6.5.2. Aquisição de dados	43
6.5.3. Análise e processamento de dados	44
6.6. Análise estatística.....	46
CAPÍTULO 7: RESULTADOS	47
7.1. Estudo transversal.....	47

7.1.1. Dados demográficos	47
7.1.2. Comparação do desempenho na tarefa de <i>oddball</i> visual entre o grupo controle e o grupo esquizofrenia	48
7.1.3. Comparação do potencial evocado por tarefa de <i>oddball</i> visual entre o grupo controle e o grupo esquizofrenia	48
7.1.4. Diferença da amplitude da onda gerada pelo estímulo <i>oddball</i> com a onda gerada pelo estímulo não alvo entre o grupo controle e o esquizofrenia.....	52
7.1.5. Associações entre o desempenho na tarefa de <i>oddball</i> visual com a cognição global e atenção de indivíduos com esquizofrenia	53
7.1.6. Associações entre o potencial evocado por tarefa de <i>oddball</i> visual com a cognição global e atenção em indivíduos com esquizofrenia	54
7.2. Ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado.....	59
7.2.1. Dados demográficos	59
7.2.2. Desempenho do treino cognitivo nos indivíduos com esquizofrenia.....	63
7.2.3. Efeito do treino cognitivo na tarefa de <i>oddball</i> , na cognição global, atenção e sintomas após o treino nos indivíduos com esquizofrenia.....	63
7.2.4. Efeito do treino cognitivo no potencial evocado por tarefa de <i>oddball</i> visual em indivíduos com esquizofrenia	64
7.2.5. Associações entre as mudanças do desempenho na tarefa de <i>oddball</i> visual pós-treino com as mudanças na cognição global, atenção e desempenho no treino em indivíduos com esquizofrenia	70
7.2.6. Associações entre as mudanças no potencial evocado por tarefa de <i>oddball</i> visual pós-treino com as mudanças no desempenho no treino cognitivo em indivíduos com esquizofrenia	71

7.2.7. Associações entre as mudanças no desempenho no treino com as mudanças na atenção e na cognição global em indivíduos com esquizofrenia.....	77
7.2.8. Associações entre as mudanças no potencial evocado por tarefa de <i>oddball</i> visual pós-treino com as mudanças na cognição global em indivíduos com esquizofrenia	77
7.2.9. Associações entre as mudanças no potencial evocado por tarefa de <i>oddball</i> visual pós-treino com as mudanças na atenção em indivíduos com esquizofrenia	82
CAPÍTULO 8: DISCUSSÃO.....	89
8.1. Limitações do estudo	93
CAPÍTULO 9: CONCLUSÃO	94
CAPÍTULO 10: REFERÊNCIAS	95
ANEXOS	106
ANEXO A - TCLE para o grupo controle	106
ANEXO B - TCLE para o grupo esquizofrenia	109
ANEXO C - APROVAÇÃO DO PROJETO PELA CONEP	113

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é o transtorno psiquiátrico que mais gera custos e um dos principais causadores de incapacidade, em grande parte pela perda da produtividade durante a maior parte da vida adulta, já que a maioria dos indivíduos com esquizofrenia não consegue ter um emprego ou atividade que lhes dê alguma renda, muitas vezes recebendo aposentadoria por invalidez em idade precoce (HARVEY; SHARMA, 2002). O déficit cognitivo é a característica clínica da esquizofrenia que está mais fortemente relacionada a um nível reduzido de escolaridade e ao mau desempenho no trabalho (MUESER, 2001, 2004).

Estima-se que 40 a 60% dos indivíduos com esquizofrenia apresentem déficits cognitivos (ADAD; CASTRO; MATTOS, 2000); contudo, esta proporção pode variar de 77% (KREMEN et al., 2000) a 27% (BRYSON et al., 1993), conforme o estudo, demonstrando uma grande variabilidade de déficits nos domínios cognitivos, bem como graus diversos de severidade desses déficits (KÉRI; JANKA, 2004). Deste modo, torna-se particularmente difícil estabelecer um conjunto de traços ou características comuns a todos os indivíduos com o diagnóstico de esquizofrenia, isto é, considerar a doença como uma entidade clínica unitária (MARQUES-TEIXEIRA, 2003).

As alterações cognitivas parecem relativamente estáveis e podem surgir antes mesmo dos sintomas (até 10 a 15 anos antes), além de estar presente em irmãos não afetados pelo transtorno (CANNON, 2000; JONES, 1994). Pacientes com esquizofrenia apresentam déficits em velocidade de processamento, atenção/vigilância, memória de trabalho, aprendizado verbal, aprendizado visual, capacidade de resolução de problemas e cognição social (CANNON et al., 2002). Desde o desenvolvimento de atividades diárias simples até a resolução de tarefas complexas, as funções cognitivas desempenham um papel essencial, e quando prejudicadas podem causar um profundo impacto para a vida dos indivíduos com esquizofrenia (BOZIKAS et al., 2006).

Os antipsicóticos representam a base do tratamento da esquizofrenia, por controlarem os sintomas positivos, que incluem os delírios e alucinações, contudo,

não são capazes de alterar outros tipos de sintomas, os negativos (embotamento afetivo e perda da volição) e cognitivos. A inclusão de terapêuticas como a psicoterapia, terapia ocupacional e reabilitação psicológica favorecem melhores desfechos. A American Psychological Association recomendou a remediação cognitiva como um componente-chave para o tratamento de doenças mentais graves (AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION, 2005). Diante disso, a remediação dos déficits cognitivos tem importância fundamental para uma melhor qualidade de vida de pacientes e familiares, ao otimizar o aproveitamento das funções preservadas e possibilitar a aquisição de novas habilidades para a busca de uma maior autonomia e ajustamento social, também atuando numa melhor auto percepção e aceitação da nova realidade.

Os potenciais evocados constituem uma das técnicas neurofisiológicas com maior utilidade na investigação cognitiva, além de constituírem um método não-invasivo com excepcional resolução temporal (DUNCAN, 2009). Entre estes, por sua vez, destacam-se alguns componentes de maior relevância, como é o caso da onda P300, que apresenta o seu pico positivo máximo por volta de 300 milissegundos (ms) e que se manifesta principalmente em tarefas discriminativas, com estimulação auditiva, visual ou somatossensorial. Este componente foi descoberto por Sutton e colegas em 1965 (SUTTON et al., 1965) e aparece normalmente perante a apresentação de um estímulo que o sujeito atende ativamente, quando um estímulo inesperado surge numa sequência de outros mais frequentes (DUNCAN, 2009).

Neste trabalho, dois estudos foram realizados: um transversal, afim de entender se as alterações no potencial evocado visual da onda P300 descritas na literatura também estão presentes na amostra estudada; e um ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado, com o propósito de verificar se o treino cognitivo visual ou auditivo poderiam reverter essas alterações. Além disso, a análise do desempenho da tarefa de *oddball*, do progresso no treino, da atenção, cognição global e sintomas se fazem necessários para uma melhor compreensão dos resultados referentes ao potencial evocado.

2. JUSTIFICATIVA

Este trabalho visa estudar o emprego de um marcador eletrofisiológico eficiente e bastante conhecido na literatura, associado a alterações cognitivas, principalmente na memória e atenção seletiva, a fim de auxiliar no entendimento do treino cognitivo computadorizado na esquizofrenia.

A esquizofrenia afeta um numero considerável de indivíduos no mundo todo, é um transtorno psiquiátrico na maioria dos casos incapacitante, em grande parte pelo prejuízo cognitivo, que continua presente após o uso de medicação antipsicótica.

A descoberta de que o cérebro adulto mantém a capacidade de se modificar durante a idade adulta representa uma grande oportunidade para a melhoria da saúde e do bem-estar da população. Devido a este grande potencial, programas de treino cognitivo têm sido estudados por grupos de pesquisa em todo o mundo, com o suporte financeiro das principais agências de fomento.

3. HIPÓTESES

- A onda P300 evocada em uma tarefa de detecção de *oddball* visual e o desempenho nesta tarefa estão alterados nos indivíduos com esquizofrenia em comparação a controles saudáveis.

- Os treinos cognitivos visual e auditivo poderão afetar de forma diferente o desempenho na tarefa de *oddball* visual, a onda P300, a cognição global, a atenção e os sintomas positivos e negativos dos indivíduos com esquizofrenia.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral:

Verificar a presença de alterações no potencial evocado por *oddball* visual nos pacientes com esquizofrenia, quando comparados com controles saudáveis, e observar o efeito dos treinos cognitivos computadorizados visuais ou auditivos neste potencial evocado nos pacientes com esquizofrenia, a fim de estudar os mecanismos envolvidos em cada tipo de treino.

4.2. Objetivos específicos:

- Investigar a presença de alterações no desempenho da tarefa de *oddball* visual nos pacientes com esquizofrenia, quando comparados com controles saudáveis;
- Verificar a presença de alterações na onda P300 do potencial evocado pela tarefa de *oddball* visual nos pacientes com esquizofrenia, quando comparados com controles saudáveis;
- Avaliar o efeito do treino visual ou auditivo sobre a cognição global, a atenção e os sintomas positivos e negativos de pacientes com esquizofrenia;
- Investigar o efeito do treino visual ou auditivo sobre o potencial evocado na tarefa de *oddball* visual e o desempenho nesta tarefa.

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

5.1. Cognição na esquizofrenia

A esquizofrenia é um dos principais transtornos mentais e atinge entre 0,6% e 3% da população mundial (VAN OS; SHARMA, 2009), manifestando-se habitualmente entre os 15 e 35 anos de idade, em proporções semelhantes entre homens e mulheres, costuma aparecer mais cedo nos homens e dificilmente começa após os 50 anos (MARI; LEITÃO, 2000). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a terceira causa de perda da qualidade de vida entre 15 e 44 anos, considerando-se todas as doenças. Caracteriza-se por uma grave desestruturação psíquica, em que a pessoa perde a capacidade de integrar suas emoções e sentimentos com seus pensamentos, podendo apresentar crenças irreais - delírios, percepções falsas do ambiente - alucinações e comportamentos que revelam a perda do juízo crítico (sintomas positivos). Outros sintomas são diminuição da interação social, falta de motivação (sintomas negativos) e prejuízo cognitivo (PALMEIRA, 2013; SHIRAKAWA, 2009). Problemas sociais, como desemprego de longa duração e pobreza são comumente decorrentes desse transtorno (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2015). Um período de sinais e sintomas inespecíficos conhecido como pródomo pode preceder o primeiro episódio em meses ou anos. O seu curso é bastante variável, podendo evoluir para uma deterioração ou recuperação, porém sabe-se que a remissão completa não é comum (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

O tratamento da esquizofrenia envolve o uso de medicamentos, psicoterapia, terapias ocupacionais e conscientização da família (OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016). Os antipsicóticos são considerados eficazes no alívio dos sintomas positivos da esquizofrenia em 70% dos casos ao bloquear os receptores D2 de dopamina, que estariam aumentados no núcleo acúmbens cerebral e seriam responsáveis pelos sintomas positivos observados na esquizofrenia, segundo a teoria dopaminérgica, teoria mais aceita que explica a fisiopatologia da esquizofrenia até o momento (ARARIPE NETO, 2007). Contudo, desde os anos 90, o foco da pesquisa e tratamento da esquizofrenia, que antes era os sintomas positivos, passou a ser os

sintomas negativos (TAMMINGA; BUCHANAN; GOLD, 1998) o prejuízo cognitivo (DAVIDSON, 1995; GOLDBERG, 1996; KEEFE, 1999) e mais recentemente a qualidade de vida (KATSCHNIG, 2000; AWAD, 2000) e a reintegração social (DICKERSON, 1999; ADDINGTON, 2000).

Os processos neurais envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia não são ainda bem compreendidos, contudo pode-se afirmar que sua causa é multifatorial, envolvendo alterações genéticas e ambientais (OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016). A herdabilidade para esquizofrenia é estimada em 0,83, uma das mais altas taxas entre todos os transtornos psiquiátricos. No entanto, a carga genética, vista isoladamente, não determina o desenvolvimento do transtorno, mas sim a interação entre fatores genéticos e ambientais (CANNON et al., 1998). A hipótese etiológica do neurodesenvolvimento é a mais recente, sugerindo que eventos de ocorrência precoce, durante a vida intra-uterina ou logo após o nascimento, podem estar relacionados ao surgimento tardio de uma parcela dos casos de esquizofrenia, especialmente os de início precoce. Fatores como a exposição da gestante a viroses, infecções e sangramentos, condições que levem à má nutrição do feto, como diabetes e anemia e complicações durante o parto, como hipóxia ou isquemia do bebê, podem causar prejuízos no desenvolvimento do sistema nervoso central (LOUZÃ NETO; ELKIS, 2007).

Questiona-se, atualmente se a presença de déficits neurocognitivos específicos poderiam constituir elementos de uma nova categoria diagnóstica na quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM5), visto que são alterações primárias, que podem estar presentes mesmo antes do primeiro episódio psicótico (CARPENTER, 2009). O prejuízo intelectual e o desempenho escolar inferior, presentes antes do surgimento do transtorno, acentuam-se nos três a cinco primeiros anos após o início, e permanecem relativamente estáveis ao longo do seu curso (PALMER, 1997; KREMEN, 2000; KEEFE, 2007).

O comprometimento de funções cognitivas, como memória, atenção, função executiva e capacidade de resolver problemas, evidente entre os sintomas característicos da esquizofrenia, não é secundário a outros sintomas e não é resultante de tratamentos com psicofármacos ou de hospitalizações (MA, 2007; PALMER, 1997). Também pode ser identificável, com menor gravidade, nos pais e irmãos saudáveis dos pacientes (KREMEN, 2000). A partir da necessidade de

métodos específicos e padronizados para a testagem cognitiva desses pacientes, o National Institute of Mental Health (NIMH), nos EUA, instituiu o programa *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) (CANNON et al., 2002). O MATRICS padronizou uma bateria de testes para a avaliação das disfunções cognitivas na esquizofrenia, com boa sensibilidade e especificidade (KRABBENDAM, 2005; GREEN, 2004).

É importante pontuar que o prejuízo cognitivo não pode ser considerado uma característica definidora da esquizofrenia, contudo, os pacientes com desempenho cognitivo normal apresentam desempenho geral menor do que os controles saudáveis. O funcionamento cognitivo normal nesses pacientes pode ser atribuído a uma capacidade de compensação cognitiva, presença de menos sintomas negativos e extrapiramidais, menor uso de medicação anticolinérgica, menor probabilidade de internação psiquiátrica recente, maior idade na primeira hospitalização, melhor socialização, melhores habilidades pré-mórbidas ou ser do subtipo paranoide (GREEN, 2004; BUCHANAN, 2005).

As principais alterações cognitivas na esquizofrenia foram sintetizadas em uma meta-análise envolvendo treze estudos, são elas: velocidade de processamento - habilidade associada à taxa de rapidez do processamento cognitivo em tarefas simples; atenção/vigilância - habilidade de manter a atenção voltada para uma tarefa; memória de trabalho - habilidade de reter certa quantidade de informações para utilização imediata; aprendizado e memória verbal - habilidade de aprender informações verbalizadas e se recordar delas (memória imediata preservada e memória de longo prazo/reconhecimento deficitária); aprendizado e memória visual - habilidade de gerar, reter e manipular imagens visuais; raciocínio/solução de problemas - habilidade de raciocínio em situações novas, minimamente dependentes de conhecimentos adquiridos (capacidade de resolver problemas novos, associar ideias, extrapolar e reorganizar informações); cognição social - habilidade relacionada à capacidade de perceber e compreender as regras sociais (capacidade de estabelecer relações sociais) (BRESSAN; PILOWSKY, 2000).

Sabe-se que os receptores nicotínicos estão diminuídos no córtex e no hipocampo de indivíduos com esquizofrenia (LEONARD; MEXAL; FREEDMAN, 2003). A nicotina age sobre os receptores nicotínicos de acetilcolina, que têm um importante papel nas funções mnésicas, ativas e de aprendizado. Este dado

explica porque a prevalência do hábito de fumar em pessoas com esquizofrenia é normalmente cinco vezes mais alta em relação a outros grupos clínicos e não clínicos (DE LEON; 2005; SACCO, 2004).

5.2. Potencial evocado e cognição na esquizofrenia

Alterações no processamento de informações pelo cérebro com esquizofrenia podem ser estudadas pelo uso do eletroencefalograma (EEG) através de métodos quantitativos. A técnica dos potenciais evocados permite o estudo de relações entre variações elétricas médias e eventos definidos no tempo, incluindo estímulos sensoriais, comportamentos motores e estados psíquicos específicos. Eles são computados como médias entre trechos de EEG obtidos durante muitas repetições da apresentação de determinado tipo de estímulo. Os trechos de EEG têm como tempo zero o início da duração dos estímulos, e as médias resultantes terão um número de deflexões de voltagem positiva e negativa dependente da modalidade sensorial, tipo de estimulação, e diversos outros fatores, incluindo atenção e implicações comportamentais da detecção dos estímulos. Assim, por exemplo, o P50 auditivo refere-se a uma deflexão positiva do potencial médio obtido pela repetição de cliques sonoros, com pico de voltagem de aproximadamente 50 milissegundos após o início dos cliques. Dentre os achados eletrofisiológicos na esquizofrenia, um dos mais robustos refere-se justamente ao P50, relacionado ao processamento sensorial (UHLHAAS; SINGER, 2010). Indivíduos saudáveis, quando estimulados por pares de cliques, separados por meio segundo, apresentam o segundo P50 relativamente suprimido em relação ao primeiro, enquanto indivíduos com esquizofrenia podem não apresentar tal supressão (MORAN; HONG, 2011).

Enquanto os estados de vigília e integridade das vias sensoriais são suficientes para a obtenção dos potenciais evocados sensitivos, o uso de tarefas explícitas, que exijam atenção voluntária, discriminação entre estímulos e antecipação de eventos, são os potenciais evocados endógenos ou potenciais relacionados a eventos (CHIAPPA, 1997), que também podem ser classificados

como potenciais de longa latência, pois ocorrem em uma janela de tempo superior a 100ms após a apresentação de um estímulo (HUANG et al., 2015). Eles são dependentes de regiões do córtex mais elaboradas, como as áreas de associação, que integram os *inputs* sensoriais e as respostas motoras através dos processos cognitivos (MACHADO; HAERTEL, 2014). Os componentes são designados pela numeração das ondas determinadas pela latência e polaridade; como por exemplo, uma onda positiva que ocorre após 300ms após a apresentação de um estímulo, é chamada de P300. Cada denominação refere-se a um estágio específico do processamento de informação. Dentre os potenciais de longa latência, destacam-se os potenciais exógenos (influenciados pelas características físicas do estímulo) P100, N100, P200 e o N200 e o potencial endógeno P300, mais influenciado por eventos relacionados à cognição (PORTELLA, 2012; KUMAR, 2010; CHIAPPA, 1997). O P200 se relaciona com a alocação inicial da atenção e percepção consciente (OSINSKY et al., 2012). O N200 é tipicamente evocado antes da resposta motora, sugerindo sua ligação com os processos cognitivos de identificação e distinção do estímulo (KUMAR et al., 2010). O N100 e P100 são observados em estágios precoces do processamento de informação e são modulados pelos atributos físicos do estímulo (HABIBI et al., 2014).

O P300 é um dos potenciais evocados mais conhecidos e utilizados clinicamente (POLICH, 2007), sendo que o paradigma que possibilita a geração deste potencial evocado e, conseqüentemente, a avaliação das etapas do processamento de informação é denominado *Oddball* (PORTELLA et al., 2012). Ele consiste na apresentação de estímulos alvos inesperados diferentes, chamados de *oddball*, aleatorizados com estímulos mais freqüentes (não-alvos). O estímulo *oddball* difere do mais comum em termos de frequência e intensidade. Para realizar a tarefa, o sujeito exposto a este *set* precisa identificar o estímulo *oddball* e ignorar o não-alvo, emitindo uma resposta motora com um simples movimento do dedo ou pressionando um botão de um *joystick*, por exemplo (STRUBER; POLICH, 2002). Existem distintas maneiras de reproduzir este paradigma, dentre essas, as mais comumente observadas na literatura são a visual e a auditiva. A tarefa em que se verifica um P300 auditivo, por exemplo, consiste na contagem de tons raros (2.000 Hz) dentre uma série de tons de 1.000 Hz. Nas tarefas moduladas por estímulos visuais, podem ser utilizadas letras do alfabeto distintas (POLICH, 2004) ou a

apresentação de diferentes formas geométricas na tela de um computador (SAWAKI; KATAYAMA, 2007).

Sabe-se que esses potenciais variam em amplitude e latência com o estímulo *oddball*, gerando normalmente uma amplitude mais robusta após o mesmo (POLICH, 2007) (Figura 1). A amplitude é a magnitude da oscilação, refletindo a distância entre o ponto máximo positivo ou negativo da fase de um ciclo oscilatório. A latência é definida como o intervalo entre o início do estímulo até o ponto de amplitude máxima dentro de uma janela de tempo (POLICH, 2007). Tanto latência aumentada como amplitudes reduzidas de P300 auditivos, visuais e somatossensitivos já foram observadas em grupos de indivíduos com esquizofrenia. Tais alterações parecem ser marcadores independentes de medicação ou estágio do transtorno (VERLEGER, 1988; BASILE, 1997; BLACKWOOD, 1987; PFEFFERBAUM, 1989). Uma metanálise de 2014, ao avaliar 17 estudos, demonstrou que as alterações na onda P300 estão presentes mesmo no primeiro episódio do transtorno (QIU et al., 2014).

Os potenciais evocados são gerados por um conjunto de áreas corticais posteriores, incluindo a formação hipocampal (JIN et al., 1997), sendo que o P300 apresenta uma distribuição predominante na região centro-parietal do couro cabeludo, que é máxima sobre os locais da linha média; contudo, ele pode ser visto simultaneamente e com uma latência uniforme em todo o couro cabeludo. Ele parece ser tanto produzido por geradores múltiplos, relativamente independentes, como parece ser um reflexo de um sistema central integrado com conexões e impacto em todo o cérebro. Estudos indicam que os maiores focos geradores de P300 no tecido cerebral seriam o hipocampo, o sulco temporal superior, o córtex pré-frontal ventrolateral e, provavelmente, o sulco intraparietal. No entanto, lesões nas regiões temporo-parietais foram as únicas associadas às alterações no P300 (DUNCAN, 2009).

O potencial evocado P300 é utilizado em processos de tomada de decisão, mais especificamente, ele reflete processos envolvidos na avaliação ou categorização de um estímulo (KOK, 2001). A sua amplitude é sensível à quantidade de recursos atencionais envolvidos durante o desempenho da tarefa. Quando as

condições da tarefa são pouco exigentes, a magnitude da amplitude é relativamente grande e a latência é relativamente curta. Portanto, para tarefas que exigem uma quantidade maior de recursos de atenção, a amplitude do P300 é menor e a latência do pico é mais longa, já que os recursos de processamento estão sendo utilizados para o desempenho da tarefa. Em relação à memória, o estímulo de codificação que promove um armazenamento de memória de sucesso (facilitando a recuperação e reconhecimento da mesma) produz maior amplitude de P300 (POLICH, 2007).

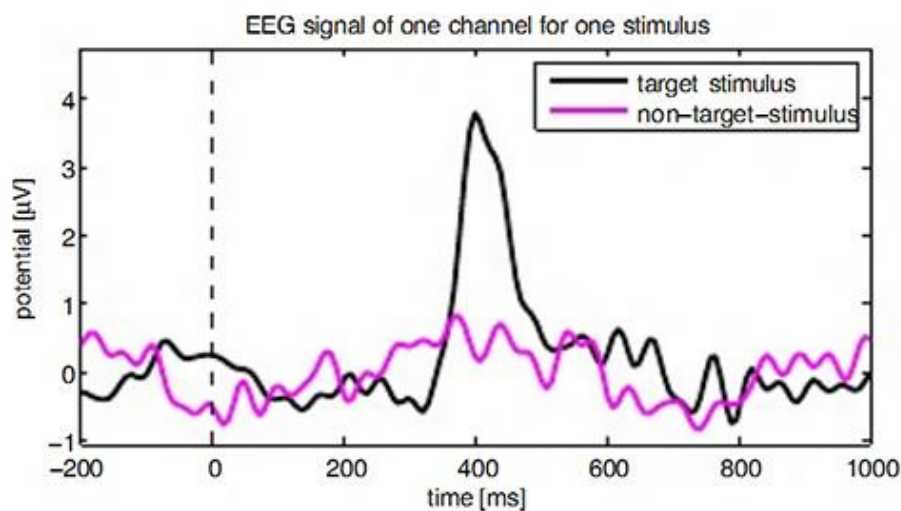


Figura 1: Exemplo de onda P300, gerada pelo estímulo alvo/oddball, em preto, através de estímulo visual. Podemos observar que a amplitude tem um valor próximo a 4µV e a latência um valor próximo a 400ms. Adaptado de Martinovic, 2012.

Os familiares de indivíduos com esquizofrenia também podem apresentar a onda P300 alterada. Bramon et al. (2005) investigou esta questão em um estudo composto por uma metanálise e seu próprio ensaio, mostrando uma amplitude reduzida e especialmente uma latência aumentada nos familiares; assim, propôs a utilização destes marcadores como fenótipos alternativos para uma pesquisa genética. Outro estudo mostrou que indivíduos com esquizofrenia e seus irmãos saudáveis ao serem comparados a um grupo controle apresentaram redução significativa da amplitude de P300 na região parieto-temporal, enquanto ambos os

grupos apresentaram uma amplitude significativamente mais alta na região frontal (WINTERER, 2003).

A latência da onda P300 parece ser mais afetada (de forma prolongada) do que a amplitude pela idade do sujeito, apesar desta última também apresentar uma diminuição em alguns casos. Em indivíduos com esquizofrenia, este processo neurodegenerativo seria mais consistente (MATHALON, 2000). Pelosi et al. (1992) sugere que essas variações provenientes do envelhecimento poderiam estar relacionadas com alterações sutis na memória de trabalho antes mesmo que estas fossem detectadas por testes psicológicos (quando em indivíduos saudáveis). Fjell e Walhovd (2001) verificaram que a atividade gerada em diferentes áreas do cérebro varia em taxas diferentes com a idade. Enquanto a área posterior mostra uma redução clara da amplitude e um atraso da latência de P300 com a idade, a amplitude não diminui com a mesma taxa nas áreas fronto-centrais. Araki et al. constatou que o efeito da idade sobre a latência de P300 em indivíduos com esquizofrenia é mais rápido em homens do que mulheres (2006).

Frodl et al. (2002) achou uma correlação significativa inversa entre os sintomas positivos que persistiram após a medicação e a amplitude da onda P300 na região têmporo-basal. Também encontrou uma correlação significativa com a idade de início do transtorno e a amplitude de P300 na mesma região. Nenhuma correlação significativa foi encontrada entre amplitude e sintomas negativos.

Um dado muito importante para este estudo é que em comparação com o P300 auditivo, o P300 visual na esquizofrenia parece ser mais sensível às variáveis de estado clínico, como o estado atual da medicação antipsicótica e a gravidade dos sintomas clínicos. Conseqüentemente, sugeriu-se que o P300 visual poderia servir principalmente como um indicador do estado clínico, enquanto o P300 auditivo poderia ser um marcador característico da esquizofrenia (DUNCAN, 1988; FORD, 1999; VAN DER STELT, 2007). O achado de um P300 visual significativamente menor e/ou atrasado nos indivíduos com esquizofrenia parece ser menos robusto; além disso, o tamanho das diferenças encontradas entre grupo controle e esquizofrenia geralmente é menor (JEON, 2003; VAN DER STELT, 2007).

Outro potencial endógeno muito estudado na esquizofrenia é o *Mismatch Negativity* (MMN), gerado no momento em que o indivíduo discrimina uma mudança sonora automaticamente. Isso ocorre porque o sistema auditivo se baseia em traços de memória da regularidade de um estímulo, fazendo a detecção de uma mudança, independente da atenção do indivíduo (NIWA, 1992; IWANAMI, 1996); enquanto o P300 é eliciado de modo ativo durante a realização de tarefas específicas no decorrer do exame, corroborando com informações relacionadas ao desenvolvimento cognitivo. O MMN é representado por uma deflexão negativa que acontece após a resposta de identificação do estímulo alvo ou raro, podendo ocorrer, aproximadamente, entre 150 e 250 milissegundos após a apresentação do estímulo, dependendo do estímulo utilizado, sendo este, em geral, um tom puro ou um estímulo de fala. Ele difere do N200 porque é obtido ao subtrair-se a onda dos estímulos infrequentes da onda dos estímulos frequentes, gerando assim, uma terceira onda. A redução de amplitude do MMN auditivo na esquizofrenia foi relatado pela primeira vez há mais de 20 anos (NAATANEN et al., 2007), com estudos subsequentes consistentemente identificando déficits em pacientes crônicos, com início recente (NAATANEN, 2007; SANTOS, 2006; SHELLEY, 1991), e até pacientes não medicados (OADES, 2006; UMBRIGHT, 2003; SALISBURY, 2002). O MMN é sensível à farmacologia (BROCKHAUS-DUMKE, 2005; RISSLING, 2012) e à variação de dificuldade da tarefa cognitiva (JAVITT et al., 1996).

Um dos poucos estudos analisando o MMN visual na esquizofrenia encontrou esta medida significativamente menor do que os controles saudáveis e em análises secundárias foi verificada uma associação do comprometimento do MMN visual com a maior dose de medicação, menor nível funcional e presença de déficit cognitivo. Essa deficiência parece análoga ao comprometimento da MMN no domínio auditivo e provavelmente está relacionada ao processamento inicial de informações visuais (URBAN et al., 2008).

5.3. Treino cognitivo na esquizofrenia

Durante muito tempo, acreditou-se que o Sistema Nervoso Central (SNC), após seu desenvolvimento, tornava-se uma estrutura rígida, que não poderia ser modificada, e que lesões nele seriam permanentes, pois suas células não poderiam ser reconstituídas ou reorganizadas. Hoje, sabe-se que o SNC tem grande adaptabilidade e que, mesmo no cérebro adulto, há plasticidade em resposta a toda a experiência. A plasticidade cerebral refere-se à capacidade que o SNC possui em modificar algumas das suas propriedades morfológicas e funcionais em resposta às alterações do ambiente. Na presença de lesões, o SNC utiliza-se desta capacidade na tentativa de recuperar funções perdidas e/ou, principalmente, fortalecer funções similares relacionadas às originais (UMBRICHT et al., 2002). A neurociência experimental demonstrou inequivocamente que o cérebro muda com a introdução de novas experiências e com o treino de novas habilidades perceptivas, cognitivas ou motoras. Este processo envolve mudanças na capacidade de processamento cerebral de estímulos associadas a melhoras em diversos aspectos da cognição, que, particularmente quando associados à recompensa, podem produzir representações neurais duradouras (RISSLING, 2013; OLIVEIRA, 2001; JENKINS, 1990).

A partir do estudo da plasticidade cerebral, intervenções comportamentais que buscam o aprimoramento cognitivo foram criadas, tanto para o uso clínico - em déficits cognitivos presentes na maioria dos transtornos neuropsiquiátricos, ou para pessoas saudáveis que desejam aumentar sua capacidade cognitiva. O treino cognitivo computadorizado diferencia-se dos demais métodos de remediação cognitiva por utiliza-se de tarefas especificamente projetadas para a aprendizagem comportamental cognitiva e sócio-afetiva, de maneira escalável (com aumento progressivo do grau de dificuldade) e reproduzível, a fim de potencializar as operações do sistema neural (VINOGRADOV; FISHER; VILLERS-SIDANI, 2012). Verificou-se que comparado a uma condição controle com jogos de computador, 50 horas de treino cognitivo computadorizado auditivo (igual ao treino auditivo utilizado neste estudo) resultaram em melhorias significativas na memória de trabalho, aprendizagem e memória verbal, e cognição global de participantes com esquizofrenia, além disso, seus ganhos cognitivos persistiram seis meses após o

término do treino e foram correlacionados com melhoria da qualidade de vida (FISHER, 2009, 2010). Em outro estudo, Keefe et al. mostrou que 20 horas desse treino resultou em ganhos significativos na pontuação da MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) de cognição global em comparação com indivíduos controle (2010).

Light et al. avaliou a relação potencial entre o MMN auditivo e os efeitos imediatos do treino cognitivo auditivo, igual ao treino auditivo utilizado neste estudo. O MMN foi avaliado imediatamente antes e depois de uma sessão de uma hora de treino cognitivo em pacientes crônicos e medicados com esquizofrenia. A amplitude de MMN apresentou um aumento significativo nos eletrodos fronto-centrais (2015).

Popov et al. comparou dois diferentes tipos de treino cognitivo computadorizado: o mesmo treino auditivo utilizado neste estudo, e outro que trabalha a cognição de forma generalizada, sem atuar nas funções específicas que estão prejudicadas na esquizofrenia. Verificou-se que apenas o primeiro treino diminuiu o M50 auditivo, o análogo magneto-eletroencefalográfico do P50 eletroencefalográfico, evocado após o segundo clique, que geralmente se apresenta aumentado em indivíduos com esquizofrenia quando estimulados por pares de cliques; assim como melhorou o desempenho nos testes de memória de trabalho e aprendizado verbal (2011).

Outro estudo que avaliou a memória de trabalho na dislexia (versus controle) mostrou uma diminuição da latência e aumento da amplitude em P300 para ambos os grupos após seis semanas de treino cognitivo focado em tarefas específicas para a memória de trabalho. O potencial evocado foi realizado durante uma tarefa cognitiva de processamento chamada de Sternberg Test, basicamente visual (SHIRAN; BREZNITZ, 2011).

Difícilmente encontramos na literatura estudos que comparam o treino cognitivo especificamente auditivo com o visual. Kariofillis et al. comparou o treino auditivo e visual, separadamente, com um grupo controle, utilizando a tarefa de *oddball* auditivo com nível de dificuldade similar ao nosso (os tons infrequentes ou alvo apareciam em 9,91% dos casos) mas com 10 horas de treino. O treino auditivo consistia em diferenciar a altura e a intensidade de tons, enquanto o visual consistia em encontrar diferenças em figuras abstratas ou padrões geométricos. Ambos

mostraram reduzir a latência de P200, que também está relacionado à memória de trabalho, quando comparados ao grupo controle, porém após dois meses essa redução permaneceu apenas no grupo visual (2014). Kärger et al. fez a mesma comparação através da tarefa auditiva de *mismatch negativity* (MNN) antes e depois de 10 horas de treino visual, auditivo ou grupo controle e não encontrou diferença entre os dois tipos de treino com o grupo controle na amplitude ou latência do MNN.

6. METODOLOGIA

6.1. Amostra

Este trabalho faz parte de um projeto maior que busca desenvolver um treino cognitivo computadorizado para a esquizofrenia adaptado ao ambiente sócio-cultural do Brasil, e testá-lo através de um ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado, com o intuito de estudar os mecanismos envolvidos em cada tipo de treino, pois sabe-se que sua eficácia já foi comprovada. Além disso, realizamos um estudo transversal comparando um grupo controle de indivíduos saudáveis ao grupo esquizofrenia.

Indivíduos com esquizofrenia crônica em fase estável foram recrutados dos ambulatorios e do hospital-dia da Universidade Federal do Rio de Janeiro no período de setembro de 2014 a julho de 2017. Todos os pacientes receberam uma entrevista de triagem para determinar a elegibilidade ao estudo.

Os critérios de inclusão foram: diagnóstico clínico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo com base em critérios do DSM-IV, idade entre 18-60 anos, português como idioma principal (aprendido antes dos 12 anos) e nenhuma condição neurológica ou médica grave que impeça a participação no estudo. Os critérios de exclusão foram: quociente de Inteligência (QI) <70 e dependência de substâncias psicoativas (DSM-IV). O grupo controle também foi constituído de moradores do Rio de Janeiro sem história de transtornos psiquiátricos (SCID-10). O procedimento de pesquisa foi explicado aos participantes e, ao concordarem em se voluntariar para o estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, que se encontra em anexo. O grupo controle não participou do treino cognitivo, fez apenas uma avaliação eletrofisiológica para o estudo transversal.

Um total de 52 indivíduos com esquizofrenia foram recrutados para este estudo, porém quatro foram excluídos na primeira avaliação e seis desistiram antes da mesma. 37 pacientes foram randomizados para o treino visual ou auditivo, enquanto três deles foram randomizados para o grupo controle com jogos de computador, grupo que não obteve nota suficiente para entrar neste estudo. E, também dois fizeram a primeira avaliação mas não chegaram a ser randomizados pois

desistiram. Assim, no grupo de treino visual, 18 indivíduos foram randomizados, porém seis deles não completaram o treino: cinco desistiram e um teve uma agudização dos sintomas. 12 completaram o treino, contudo dois deles tiveram de ser excluídos por problemas na captação do EEG e um não teve disponibilidade de fazer a última avaliação. No grupo de treino auditivo, 19 indivíduos foram randomizados, sendo que apenas dois não completaram o treino, por desistência. 17 completaram o treino, porém dois deles também foram excluídos por problemas no EEG e os outros dois não tiveram disponibilidade de fazer a última avaliação (Figura 2).

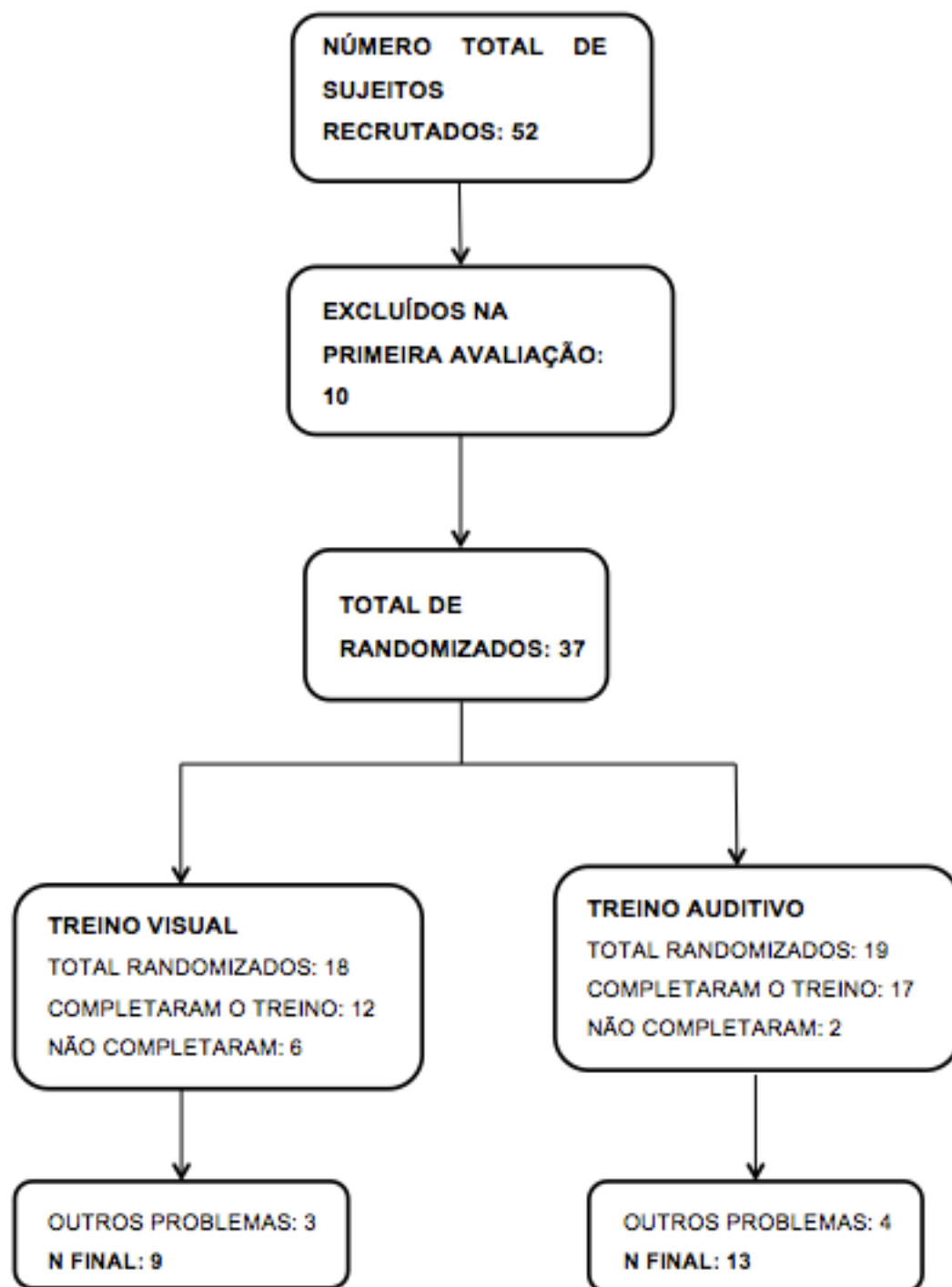


Figura 2: Diagrama Consort representando o fluxo dos participantes durante cada estágio do estudo no grupo esquizofrenia.

6.2. Procedimentos

Na randomização, os participantes foram estratificados por idade, gênero e educação e, aleatoriamente designados para receber 40 horas de treino cognitivo auditivo ou visual. Ambos os grupos são comparáveis em termos de quantidade de contato pessoal e de tempo de computador. Os participantes foram avaliados no início e após a conclusão da intervenção (três a quatro meses após o início do estudo). Indivíduos de ambos os grupos treinaram uma média de 3,14 horas por semana (desvio padrão de 1,33) em sessões de mais ou menos uma hora cada. Os pacientes tiveram a opção de realizar o treino também em casa, no seu computador, acompanhados semanalmente por assistentes de pesquisa. No grupo de treino visual (n=9), sete pacientes treinaram em casa, ou seja, a maioria; enquanto no grupo de treino auditivo (n=13) apenas cinco deles treinaram em casa.

Cabe ressaltar que todas as tarefas relacionadas ao treino cognitivo e avaliações que não são as eletrofisiológicas foram realizadas por integrantes do grupo de pesquisa.

Na linha do tempo que encontra-se a seguir enumeramos as intervenções realizadas pelo grupo esquizofrenia em ordem cronológica (Figura 3).

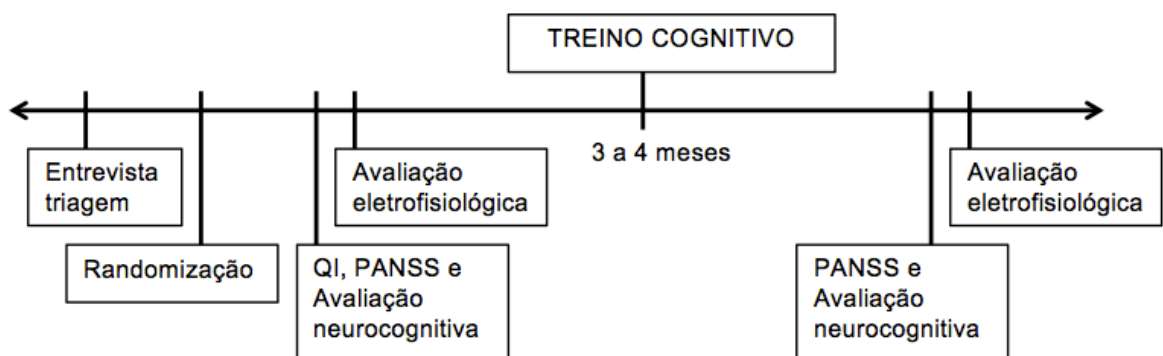


Figura 3: Linha do tempo apontando as intervenções realizadas no ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado.

Este estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP (12990013.0.0000,5263) e pré-registrado na base de dados *ClinicalTrials.gov* (1R03TW009002-01). O documento de aprovação pela CONEP encontra-se em anexo.

6.3. Avaliações

Os avaliadores ficaram cegos para o grupo de treino (visual ou auditivo) dos participantes com esquizofrenia. O funcionamento neurocognitivo foi avaliado pelo *Consensus Matrics Cognitive Battery* (MCCB), sendo que os sete domínios cognitivos definidos pelo *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) foram avaliados e a sua média constituiu a cognição global.

No momento do início do estudo, o MCCB não estava disponível em português, portanto, utilizou-se os testes recomendados pelo MATRICS, e quando disponível, o *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB). Para avaliar o aprendizado verbal e visual, utilizou-se o *Hopkins Verbal Learning Task* (HVLT), o *Category Fluency* (CF) e o *Brief Visuospatial Memory Test* (BVMT); para avaliar a cognição social, o *Mayec-Salovey-Caruso para t de Inteligência Emocional* (MSCEIT). Os testes do CANTAB foram administrados para avaliar a velocidade de processamento - *Reaction Time* (RTI), a atenção - *Rapid Visual Processing* (RVP), a memória de trabalho - *Spatial Working Memory* (SWM) e *Digit Backward* (DB), e o raciocínio/resolução de problemas - *Stocking Of Cambridge* (SOC) (SCORIELS, 2012, 2015). A pontuação da atenção e da cognição global foram convertidas em escore-Z ou escore padrão, permitindo assim, avaliar quanto estas medidas se afastam da média da população, em termos de desvios padrões. Os escores-Z foram calculados a partir de dados normativos obtidos por participantes saudáveis que realizaram os testes em diversos estudos.

Para efeitos de estratificação e randomização dos pacientes o QI pré-mórbido foi estimado com o componente verbal da versão brasileira validada do *Adult Intelligence Scale Wechsler* (WAIS-III) (NASCIMENTO, 2000). A avaliação de sintomas foi realizada pela Escala de sintomas positivos e negativos (PANSS).

6.4. Treino cognitivo

O treino cognitivo consiste em um conjunto de exercícios informatizados destinados a melhorar a velocidade e a precisão do processamento da informação auditiva ou visual ao acoplar sistemas neuromoduladores envolvidos na atenção e recompensa. Estes exercícios ajustam continuamente o nível de dificuldade para o desempenho do usuário se manter com uma taxa de aproximadamente 85% de respostas corretas. Exercícios com respostas corretas são recompensados com pontos e animações. Respostas incorretas são sinalizadas com um som curto na frequência de 100 Hz (semelhante a um sino) com 60-70 decibéis de intensidade (equivalente ao som de uma gota d'água pingando de uma torneira). Este treino foi elaborado a partir das seguintes questões: uso do aprendizado implícito, prática repetitiva, foco nos déficits de processamento sensorial presentes na esquizofrenia, alta frequência e intensidade da prática, porém adaptada às capacidades individuais de cada participante, exercícios focados nas operações cognitivas básicas a fim de desenvolver as capacidades cognitivas superiores mais eficientemente e uso de recompensa para promover um maior aprendizado (GENEVSKY, 2010). Vários estudos já utilizaram este tipo de treino cognitivo na esquizofrenia e obtiveram bons resultados, como melhora na cognição global, na memória de trabalho, na resolução de problemas e na memória verbal, além de apresentarem melhores resultados em outros marcadores cognitivos eletrofisiológicos, após o treino auditivo (FISHER, 2009, 2015; KEEFE, 2010; POPOV, 2011; LIGHT, 2015). A adição do treino visual ao treino auditivo resultou em ganhos cognitivos até seis meses após o treino (FISHER, 2010). Já os treinos focados em tarefas auditivas e outras visuais, geraram um aumento da atividade do córtex pré-frontal medial, relacionado com a cognição auto-referencial (SUBRAMANIAM, 2012) e aumento da atividade do giro frontal médio esquerdo, contribuindo para um ganho na memória de trabalho que persistiu até seis meses depois do treino (SUBRAMANIAM, 2014).

Os sujeitos de pesquisa realizaram os exercícios com privacidade, utilizando um fone de ouvido e tendo acesso exclusivo à tela de computador. Em cada hora de treino, o participante realizou de quatro a seis exercícios (máximo de 15 minutos por exercício), sendo sempre orientado por um assistente de pesquisa. A execução foi monitorada por dados enviados eletronicamente após cada sessão de treino,

rastreando automaticamente a progressão, bem como o nível de desempenho através dos exercícios. O tempo total de treino foi de 40 horas. Todos os exercícios aumentam o nível de dificuldade progressivamente, na medida em que o praticante vai conseguindo acertar as tarefas. Se o praticante baixar o desempenho, o exercício voltará ao nível mais próximo que ele se encontra.

O treino visual foi constituído de sete exercícios - *Ondas visuais*, *Mestre das cartas*, *Jogo dos malabares*, *Foco nos detalhes*, *Reconhecimento*, *Fotos e fatos* e *Olho vivo*. Já o treino auditivo foi constituído de seis – *Ondas sonoras*, *Ás da audição*, *Pilha de sílabas*, *Sintonia fina*, *Jogo da memória* e *Familiaridade*. A descrição de cada exercício se encontra abaixo:

6.4.1. Treino visual

- *Ondas visuais*: aparecem pares de movimentos que podem ir de dentro para fora ou de fora para dentro ou podem ser iguais. O participante deve indicar para onde o movimento está indo. Os movimentos ficam mais rápidos ao aumentar o nível de dificuldade (Figura 4).

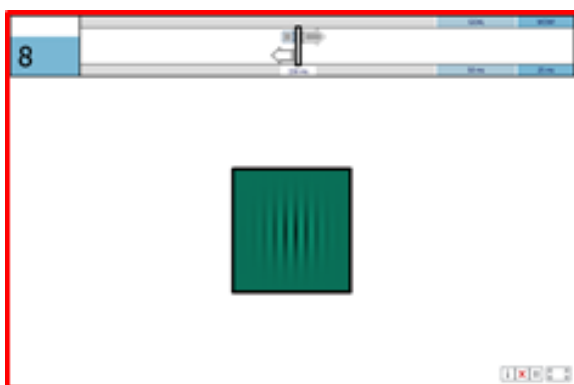


Figura 4: Printscreen do exercício *Ondas visuais*.

-*Mestre das cartas*: aparecem cartas e o participante deve escolher se a carta que aparece é igual a anterior clicando em sim ou não. O número de cartas que o praticante deve lembrar aumenta com a elevação do nível de dificuldade (Figura 5).

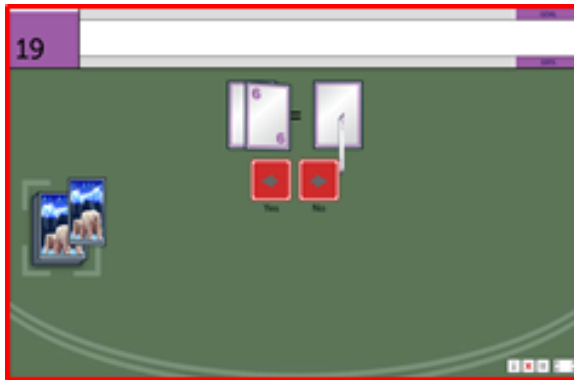


Figura 5: Printscreen do exercício *Mestre das cartas*.

-*Jogos dos malabares*: várias bolinhas ficam rodando na tela e aparece uma sequência de números que some rapidamente, quando as bolinhas param o praticante deve selecionar as bolinhas que apareceram de acordo com a ordem dos números. As bolinhas ficam mais rápidas e em maior quantidade com a elevação do nível de dificuldade (Figura 6).

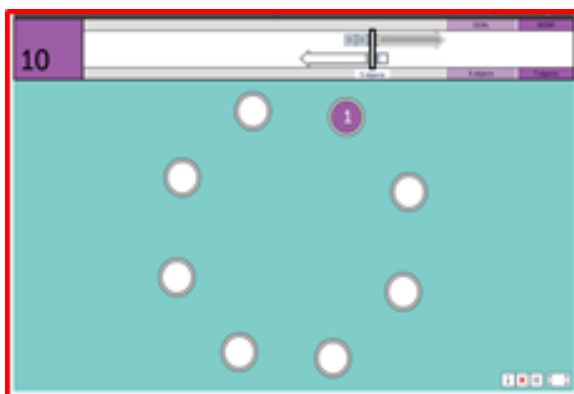


Figura 6: Printscreen do exercício *Jogos dos malabares*.

Foco nos detalhes: Aparecem borboletas e a pessoa deve selecionar o par de borboletas que são idênticas. As borboletas aparecem mais rápido e com menos discriminações ao aumentar o nível de dificuldade (Figura 7).

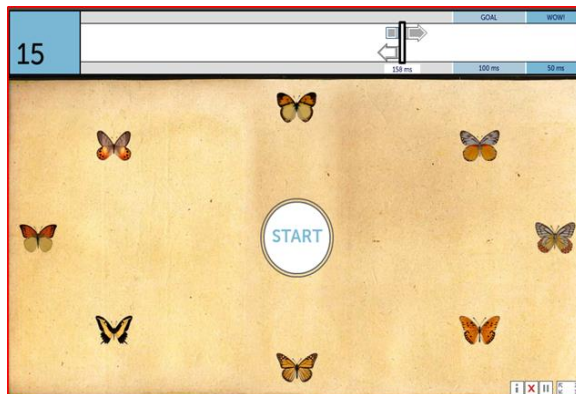


Figura 7: Printscreen do exercício *Foco nos detalhes*.

-Reconhecimento: é mostrada uma foto de um rosto e depois o participante deve indicar qual rosto é igual à foto que ela viu em meio a outros rostos. Aparecem rostos na direção frontal e lateral. Os rostos aparecem mais rápidos e em maior quantidade com o aumento do nível de dificuldade (Figura 8).

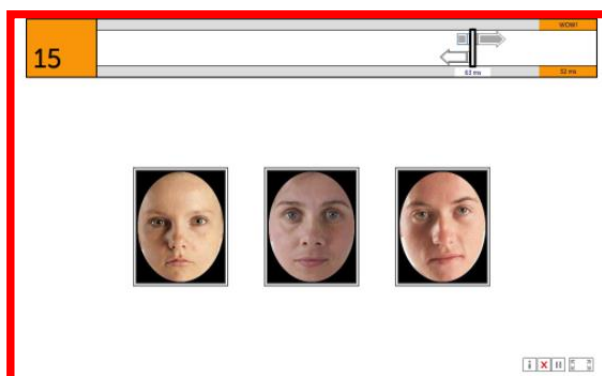


Figura 8: Printscreen do exercício *Reconhecimento*.

- *Fotos e fatos*: é apresentada inicialmente uma foto e algumas informações sobre a pessoa da foto, depois outras informações são apresentadas e o praticante deve indicar qual a informação correta sobre aquela pessoa que ela viu inicialmente. Mais fotos e mais informações vão aparecer e o praticante deve lembrar-se de qual pessoa é aquela informação com o aumento do nível de dificuldade (Figura 9).



Figura 9: Printscreen do exercício *Fotos e fatos*.

- *Olho vivo*: no nível inicial aparece uma bolinha na tela e logo após aparecem outras bolinhas que se movimentam junto, quando elas param de se movimentar deve-se clicar na bolinha que apareceu no início do exercício. O número de bolinhas aumenta e elas se movimentam mais separadamente com a elevação do nível de dificuldade (Figura 10).



Figura 10: Printscreen do exercício *Olho*

6.4.2. Treino auditivo

- *Ondas sonoras*: aparecem pares de sons que podem ir do grave para agudo ou do agudo para o grave ou permanecer iguais. O participante deve indicar a variação do tom. Os sons ficam mais rápidos com o aumento do nível de dificuldade (Figura 11).



Figura 11: Printscreen do exercício *Ondas sonoras*.

- *Ás da audição*: primeiramente o jogo indica um naipe (pronunciando) e aparecem cartas, o praticante deve escolher se este naipe é igual à carta que aparece clicando em sim ou não. O número de cartas e naipes que o participante tem que lembrar aumenta com a elevação do nível de dificuldade (Figura 12).



Figura 12: Printscreen do exercício *Ás da audição*.

- *Pilha de sílabas*: duas sílabas são pronunciadas em ordem e após isso elas aparecem na tela, o praticante deverá clicar nas sílabas na mesma ordem em que foram ditas. O número de sílabas e a velocidade em que são pronunciadas aumentam com a elevação do nível de dificuldade (Figura 13).



- **Figura 13:** Printscreen do exercício *Pilhade sílabas*.

- *Sintonia fina*: aparecem duas sílabas parecidas, o jogo pronuncia uma delas e o praticante deverá clicar na sílaba correspondente. A similaridade das sílabas aumenta com a elevação do nível de dificuldade (Figura 14).

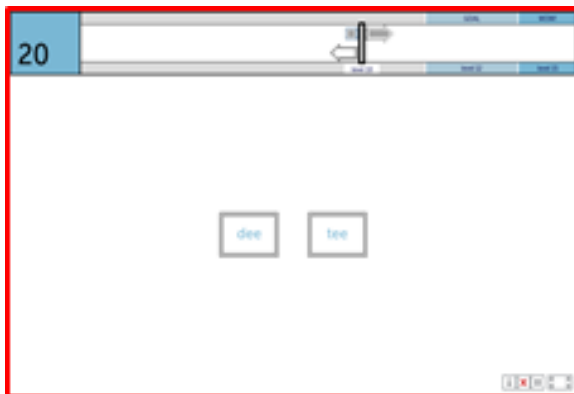


Figura 14: Printscreen do exercício *Sintonia fina*.

- *Jogo da memória*: ao clicar na carta do jogo ao invés de aparecerem figuras, são sons, e o praticante deverá encontrar a carta correspondente ao mesmo som. O número de cartas do jogo aumenta com a elevação do nível de dificuldade (Figura 15).

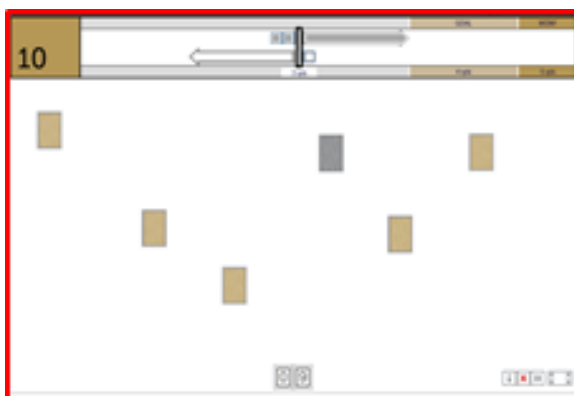


Figura 15: Printscreen do exercício *Jogo da memória*.

- *Familiaridade*: aparecem três pessoas conversando que comentam sobre outras pessoas, ao final aparecem perguntas sobre o que foi falado. O número de pessoas na conversa e o número de perguntas aumentam com a elevação do nível de dificuldade (Figura 16).

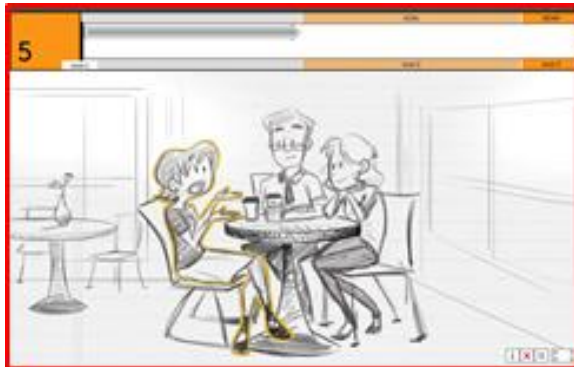


Figura 16: Printscreen do exercício *Familiaridade*.

6.5. Avaliação eletrofisiológica

6.5.1. Procedimento experimental

A tarefa consistiu na apresentação de estímulos visuais, apresentados em um monitor 22" tela plana Samsung pelo software de aquisição do Potencial Evocado Relacionado Visual (PERV), desenvolvido em DELPHI 5.0 no Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensório-Motora. Para evocar o P300, os sujeitos foram submetidos ao paradigma *Oddball*. Neste, dois estímulos são apresentados aleatoriamente, sendo que um deles aparecerá com pouca frequência. Os sujeitos foram orientados a discriminar o *oddball* (pouco frequente) dos estímulos não alvo ou padrão (frequente). O *oddball* foi representado por um quadrado e o não alvo por um círculo com o tamanho angular de 13 graus. (VEIGA, 2004; PUGA, 2007; MONTENEGRO, 2005). Os participantes foram instruídos a manterem a

atenção constante na tela e a responderem o mais rápido possível no momento de aparição do *oddball*. A resposta dos indivíduos se deu através do pressionamento do botão anterior de um joystick (Modelo Quick Shot-Crystal CS4281) conectado à porta de jogos da placa de som e afixado em um suporte na extremidade do braço da cadeira a fim de evitar instabilidade da mão. O joystick foi usado para mensurar o tempo de reação dos indivíduos. Embora o tempo de reação seja independente do potencial evocado endógeno, esta medida é necessária para verificar o nível de alerta dos sujeitos durante a tarefa.

Cada avaliação durou em torno de 40 minutos, desde a colocação dos eletrodos; iniciou com quatro minutos de repouso, em que o sujeito deveria ficar olhando um ponto fixo na tela do computador, sem fazer nenhum movimento; sete blocos da tarefa *Oddball*, com intervalos de descanso entre elas se necessário, e mais quatro minutos de repouso final. Cada bloco da tarefa *Oddball* consistiu em dez estímulos *oddball* ou alvos, com 95% de probabilidade de um a quatro estímulos não-alvo procederem um estímulo *oddball* e 5% de probabilidade de haver entre cinco e sete estímulos não-alvo antes de um *oddball* (sequência pseudo-aleatória). Cada estímulo teve duração de 2,5 segundos.

6.5.2. Aquisição de dados

Para a captação do sinal eletroencefalográfico foi utilizado o aparelho Braintech 3000 (EMSA) de 20 canais que utiliza uma placa conversora analógica-digital (A/D) com resolução de 12 bits. O sinal foi gravado por meio do software *ERP Acquisition* (linguagem Delphi 5.0), desenvolvido no Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorio-Motora (IPUB/UFRJ), configurado com filtragem digital Notch de 60 Hz e ainda filtros passo-alto em 0,01 Hz e passo-baixo em 100 Hz, sendo amostrado a uma taxa de 240 Hz.

Foram distribuídos 21 eletrodos ao longo do escalpo nas áreas pré-frontal, frontal, temporal, parietal e occipital, segundo o sistema 10/20 (JASPER, 1958), e outros dois eletrodos posicionados nos lóbulos auriculares com a função de referência para uma montagem de 20 derivações monopolares, sendo o eletrodo Fpz utilizado como terra (Figura 17).

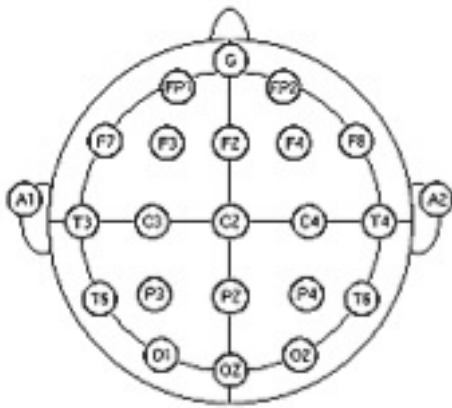


Figura 17: Distribuição dos 21 eletrodos no couro cabeludo. O eletrodo Fpz está marcado como G.

Foram verificados a priori os níveis de impedância de cada eletrodo, que se mantiveram abaixo de 10 K ohms (Ω). O sinal eletroencefalográfico apresentou amplitude pico a pico menor que 100 μ V; por este motivo, ele foi amplificado com ganho elevado variando entre 20.000 e 50.000 vezes. No aparelho *Braintech 3000* o ganho do amplificador é de 22.000.

6.5.3. Análise e processamento de dados

Os sinais eletroencefalográficos coletados durante esta pesquisa foram processados através de rotinas desenvolvidas no Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorio-Motora do Instituto de Psiquiatria da UFRJ em ambiente *Matlab 5.3*[®], através do programa de promediação *Average*. A rejeição de artefatos foi feita através de inspeção visual pelo programa *EEGLab*.

O componente P300 foi identificado após os estímulos *oddball* como o maior pico positivo entre 300 e 1000ms de latência após a apresentação do estímulo (VAN DER STELT, 2007; POLICH, 2007) (Figura 18).

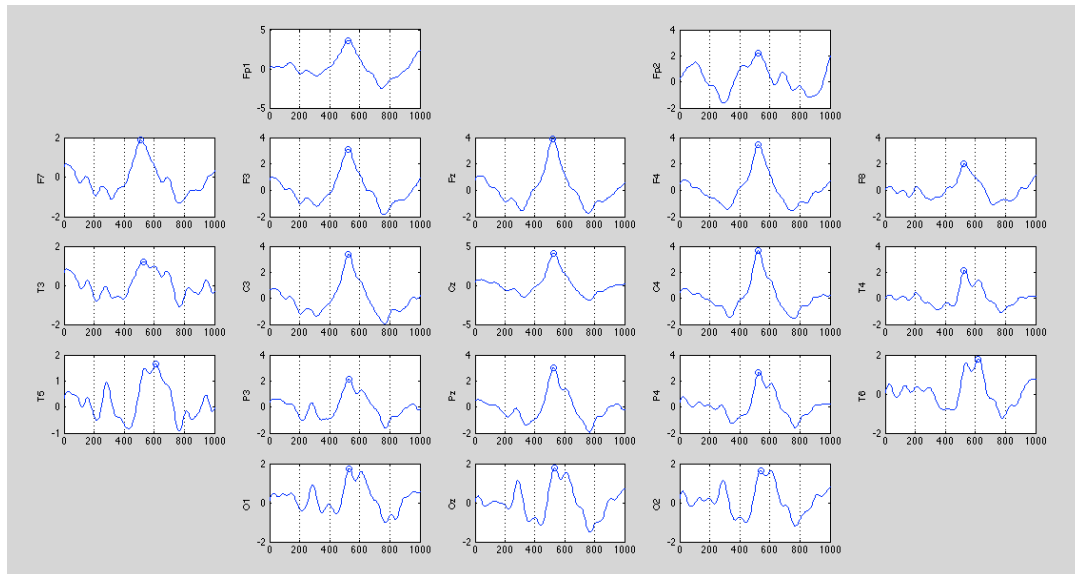


Figura 18: Média de 70 trials do potencial evocado por *oddball* visual de um indivíduo com esquizofrenia nos 20 eletrodos, como apresentado pelo programa Average. A marcação no topo da onda é usada como referência para medir a amplitude e a latência da P300.

Abaixo enumeramos todas as variáveis estudadas neste trabalho, divididas em função do tipo de estudo realizado: estudo transversal ou ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado, que podem apresentar correspondência entre si ou não (Tabela 1).

Tabela 1: Variáveis analisadas em cada tipo de estudo.

Estudo transversal	Ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado
-	Desempenho no treino
Desempenho na tarefa de <i>oddball</i> visual (tempo de reação e erros)	Efeito do treino no desempenho na tarefa de <i>oddball</i> visual, na cognição global, atenção e sintomas
Potencial evocado – amplitude e latência de P300	Efeito do treino no potencial evocado – amplitude e latência de P300

Diferença da amplitude da onda gerada pelo estímulo *oddball* com a onda gerada pelo estímulo não alvo entre o grupo controle e o esquizofrenia

-

Associação do desempenho na tarefa de *oddball* visual com a cognição global e atenção

Associação das mudanças no desempenho na tarefa de *oddball* visual com a cognição global, atenção e desempenho no treino

Associação do potencial evocado (amplitude e latência) com a cognição global e atenção

Associação das mudanças no potencial evocado (amplitude e latência) com a cognição global, atenção e desempenho no treino

6.6. Análise estatística

Os valores estão apresentados na forma de média e desvio padrão. Utilizou-se o teste T para amostras independentes nas análises dos dados demográficos e nas análises do estudo transversal, ao comparar o grupo controle versus grupo esquizofrenia. Para os valores nominais dos dados demográficos foi empregado o teste do Qui Quadrado.

Para verificar a mudança ocorrida após o treino (ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado), foi utilizado o ANOVA de medidas repetidas de duas vias e o teste post hoc de Bonferroni, que calculou o efeito isolado do tempo, do tipo de treino, e a interação desses dois fatores – análise de interesse. Também utilizamos o teste T pareado como teste post hoc para analisar os treinos de maneira separada nas regiões que apresentaram alguma diferença significativa nos valores de amplitude e latência de P300 no estudo transversal.

A Correlação de Person foi aplicada para avaliar a associação entre a cognição global, a atenção e o desempenho no treino com a amplitude e latência da onda P300, além do desempenho na tarefa de *Oddball* antes do treino e mudanças pós-treino.

7. RESULTADOS

7.1. Estudo transversal

7.1.1. Dados demográficos

Não se observou diferença significativa entre os grupos controle e esquizofrenia quanto ao sexo, idade, educação, número de fumantes e nem número de cigarros fumados por dia (tabela 2).

Tabela 2: Dados demográficos do grupo controle versus esquizofrenia.

	Grupo controle (16)		Grupo esquizofrenia (37)		teste T/ Qui quadrado p valor
	Média	DP	Média	DP	
Mulheres/total	3/16	N.D.*	6/37	N.D.*	0,82
Idade (anos)	31,43	8,39	36,00	11,38	0,11
Educação (anos)	13,50	3,26	11,48	3,33	0,88
QI	N.D.*	N.D.*	101,71	12,34	N.D.*
Escore PANSS	N.D.*	N.D.*	57,43	10,98	N.D.*
Equivalente Clorpromazina (mg/dia)	N.D.*	N.D.*	428,90	336,69	N.D.*
Fumantes/total	5/16	N.D.*	9/37	N.D.*	0,60
Cigarros por dia nos fumantes	3,25	5,80	5,00	10,40	0,65

*N.D., Não determinado.

7.1.2. Comparação do desempenho na tarefa de *oddball* visual entre o grupo controle e o grupo esquizofrenia

Investigamos a presença de alterações no desempenho na tarefa de *oddball* visual nos pacientes com esquizofrenia. Ao comparar os dados de tempo de reação e número de erros no grupo de controles saudáveis versus esquizofrenia, não encontramos diferenças significativas (tabela 3).

Tabela 3: Desempenho na tarefa de *oddball* visual do grupo controle versus grupo esquizofrenia.

	Grupo controle (16)		Grupo esquizofrenia (35)		teste T
	Média	DP	Média	DP	p valor
Tempo de reação (ms)	448,96	88,60	512,10	91,41	0,61
Erros	0,56	1,50	2,14	6,62	0,18

7.1.3. Comparação do potencial evocado por tarefa de *oddball* visual entre o grupo controle e o grupo esquizofrenia

Investigamos a presença de alterações no potencial evocado por *oddball* visual nos pacientes com esquizofrenia, em relação ao grupo de controles saudáveis.

Encontramos amplitudes da onda P300 significativamente menores no grupo esquizofrenia nas regiões parietal média – Pz ($p=0,03$), temporal posterior esquerda - T5 ($p=0,05$) occipital média - Oz ($p=0,03$) (Tabela 4 e Figura 19).

Em relação à latência da onda P300, observamos um valor significativo menor no grupo esquizofrenia na região occipital média - Oz ($p=0,01$) (Tabela 5 e Figura 20).

Tabela 4: Amplitude da onda P300 evocada por tarefa de *oddball* visual em controles saudáveis e indivíduos com esquizofrenia

Eletrodo	Grupo controle (16)		Grupo esquizofrenia (36)		teste T
	Média	DP	Média	DP	p valor
Fp1	3,04	1,61	3,67	2,62	0,29
Fp2	3,30	1,76	3,73	2,73	0,50
F7	3,67	3,30	3,26	2,42	0,65
F3	3,64	1,97	3,39	2,03	0,68
Fz	4,15	2,69	3,60	1,72	0,46
F4	5,11	3,01	3,68	2,20	0,10
F8	2,79	1,61	3,35	2,12	0,30
C3	3,37	2,00	3,06	2,28	0,63
Cz	3,73	1,26	3,66	2,07	0,88
C4	4,29	2,07	3,43	2,28	0,18
P3	4,46	2,15	3,32	2,01	0,08
Pz	4,85	1,98	3,53	1,90	0,03
P4	3,99	1,45	3,03	2,02	0,06
T3	3,74	2,89	3,21	2,24	0,51
T4	3,10	1,52	3,09	2,04	0,98
T5	4,25	2,37	2,85	1,92	0,05
T6	3,59	2,23	3,05	2,19	0,42

O1	4,49	2,22	3,26	2,03	0,07
Oz	4,43	2,59	2,90	1,46	0,03
O2	4,09	2,39	3,32	1,80	0,26

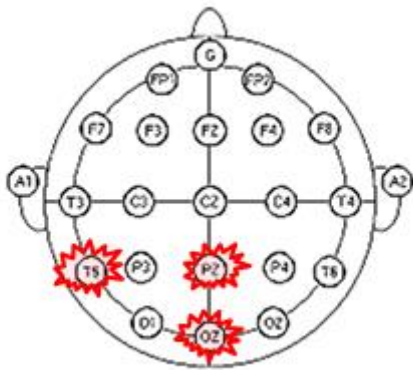


Figura 19: A amplitude da onda P300 evocada pela tarefa de *oddball* visual está significativamente reduzida nos eletrodos das regiões parietal média, temporal posterior esquerda e occipital média no grupo esquizofrenia em relação ao grupo controle ($p\leq0,05$).

Tabela 5: Latência da onda P300 evocada por tarefa de *oddball* visual em controles saudáveis e indivíduos com esquizofrenia.

Eletrodo	Grupo controle (16)		Grupo esquizofrenia (37)		p valor
	Média	DP	Média	DP	
Fp1	473,43	102,87	511,21	105,06	0,23
Fp2	499,68	104,13	518,91	94,76	0,53
F7	517,18	123,40	535,27	95,93	0,60
F3	525,62	95,72	540,40	94,34	0,60

Fz	519,68	103,81	530,00	95,80	0,73
F4	540,00	89,96	545,13	90,85	0,85
F8	539,37	91,24	523,51	82,76	0,55
C3	541,25	85,85	523,91	122,77	0,56
Cz	560,31	79,65	529,18	72,74	0,19
C4	540,00	83,60	530,13	80,41	0,69
P3	535,93	36,43	525,67	97,09	0,57
Pz	545,62	38,85	512,97	89,57	0,07
P4	530,06	38,14	532,29	81,02	0,90
T3	566,56	93,39	540,00	79,76	0,33
T4	547,18	84,12	544,32	79,36	0,90
T5	546,87	69,83	510,94	121,47	0,18
T6	526,25	101,98	524,72	109,37	0,96
O1	536,87	49,52	496,21	122,76	0,09
Oz	539,06	41,52	481,08	121,17	0,01
O2	515,93	61,43	483,37	127,53	0,21

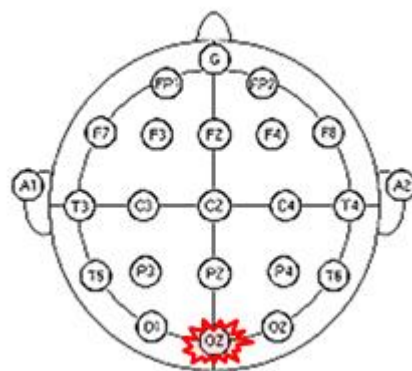


Figura 20: A latência da onda P300 evocada pela tarefa de *oddball* visual está significativamente reduzida no eletrodo da região occipital média no grupo esquizofrenia em relação ao grupo controle ($p=0,01$).

7.1.4. Diferença da amplitude da onda gerada pelo estímulo *oddball* com a onda gerada pelo estímulo não-alvo entre o grupo controle e o esquizofrenia

Comparamos a amplitude da onda P300 quando subtraímos a onda gerada pelo estímulo alvo (*oddball*) da onda gerada pelo estímulo não-alvo entre o grupo controle e o esquizofrenia nos eletrodos das regiões frontal média - Fz, central média - Cz, parietal média - Pz e occipital média - Oz. Observamos que o grupo esquizofrenia apresentou redução significativa na amplitude da onda P300 nas regiões Pz ($p=0,01$) e Oz ($p=0,02$) (Tabela 6 e Figura 21).

Tabela 6: Comparação da amplitude da onda P300 quando subtraímos a onda gerada pelo estímulo *oddball* da onda gerada pelo estímulo não-alvo entre o grupo controle e o esquizofrenia.

	Grupo controle (16)		Grupo Esquizofrenia (36)		Teste T
	Média	DP	Média	DP	p valor
Fz	1,08	1,91	0,44	1,56	0,25
Cz	1,19	1,85	0,70	2,20	0,41
Pz	2,68	2,21	1,06	1,79	0,01
Oz	2,29	2,52	-1,81	9,86	0,02

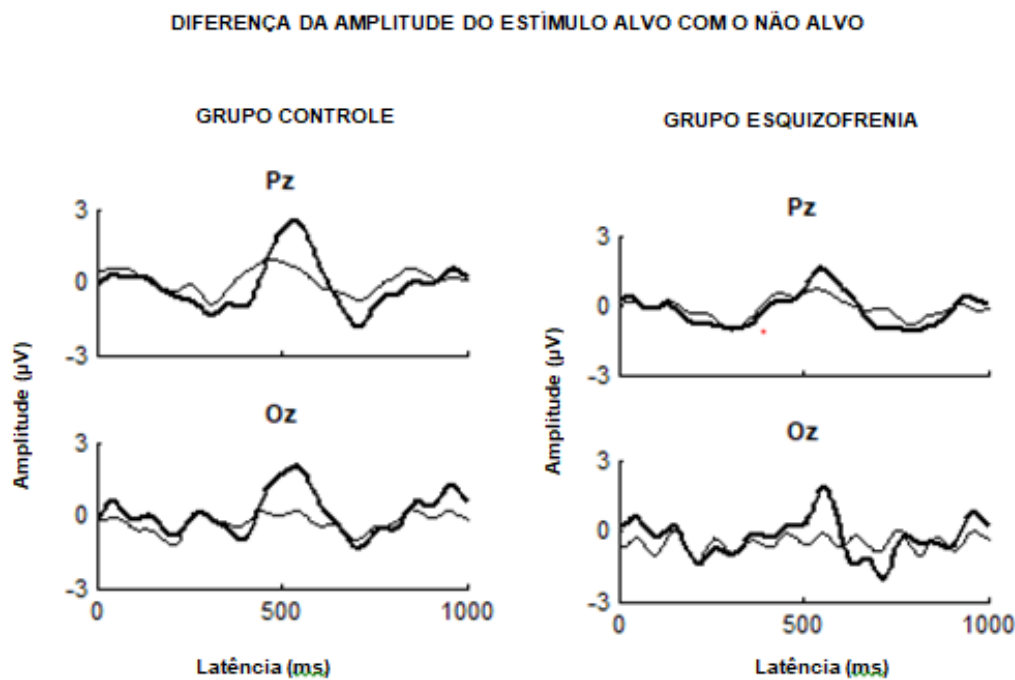


Figura 21: Média do potencial evocado pelo estímulo *oddball* (alvo), em negrito, e média do potencial evocado pelo estímulo não-alvo, em cinza, nos grupos controle (N=16) e esquizofrenia (N=36), mostrando que a diferença entre a amplitude das duas ondas está reduzida significativamente no grupo esquizofrenia nas regiões Pz e Oz ($p \leq 0,02$).

7.1.5. Associações entre o desempenho na tarefa de *oddball* visual com a cognição global e atenção de indivíduos com esquizofrenia

Avaliamos a associação da cognição global e da atenção com o desempenho na tarefa de *oddball* visual nos indivíduos com esquizofrenia. As análises não mostraram nenhuma correlação significativa entre a cognição global e a atenção com o tempo de reação e o número de erros (Tabela 7).

Tabela 7: Correlação entre o desempenho na tarefa de *oddball* visual e a cognição global e atenção dos indivíduos com esquizofrenia.

	Correlação de Person	p valor
Cognição global X Tempo de reação	0,01	0,93
Cognição global X Erros	-0,06	0,78
Atenção X Tempo de reação	0,05	0,82
Atenção X Erros	0,02	0,91

7.1.6. Associações entre o potencial evocado por tarefa de *oddball* visual com a cognição global e atenção em indivíduos com esquizofrenia

Avaliamos a associação da cognição global e da atenção com o potencial evocado por tarefa de *oddball* visual no momento anterior ao treino cognitivo nos pacientes com esquizofrenia. Ambas as análises entre cognição global ou atenção com a amplitude e latência da onda P300 antes do treino não revelaram nenhuma correlação significativa (Tabelas 8, 9, 10 e 11).

Tabela 8: Correlação da amplitude da onda P300 evocada por tarefa de *oddball* visual com a cognição global em indivíduos com esquizofrenia.

Eletrodo	Correlação de Person	p valor
Fp1	0,13	0,46
Fp2	0,03	0,83
F7	0,26	0,13
F3	0,06	0,73
Fz	-0,06	0,72
F4	0,03	0,85
F8	0,13	0,44
C3	0,10	0,56
Cz	0,11	0,50
C4	0,06	0,74
T3	-0,02	0,91
T4	0,27	0,12
T5	-0,12	0,50
T6	0,14	0,43
P3	0,02	0,89
Pz	-0,01	0,93
P4	0,09	0,58
O1	0,10	0,55
Oz	0,06	0,70
O2	0,11	0,51

Tabela 9: Correlação da latência da onda P300 evocada por tarefa de *oddball* visual com a cognição global em indivíduos com esquizofrenia.

Eletrodo	Correlação de Person	p valor
Fp1	0,11	0,52
Fp2	0,07	0,69
F7	-0,05	0,75
F3	0,10	0,58
Fz	0,15	0,40
F4	0,05	0,78
F8	-0,10	0,56
C3	-0,12	0,49
Cz	0,15	0,38
C4	0,08	0,64
T3	0,14	0,41
T4	-0,10	0,56
T5	-0,14	0,43
T6	-0,07	0,67
P3	-0,08	0,63
Pz	-0,006	0,97
P4	-0,11	0,50
O1	-0,06	0,71
Oz	0,11	0,51
O2	-0,001	0,99

Tabela 10: Correlação da amplitude da onda P300 evocada por tarefa de *oddball* visual com a atenção em indivíduos com esquizofrenia.

Eletrodo	Correlação de Person	p valor
Fp1	0,28	0,11
Fp2	0,22	0,22
F7	0,26	0,15
F3	0,21	0,24
Fz	0,17	0,36
F4	0,15	0,39
F8	0,13	0,47
C3	0,17	0,33
Cz	0,22	0,21
C4	0,18	0,32
T3	0,05	0,78
T4	0,20	0,27
T5	0,13	0,47
T6	0,32	0,07
P3	0,19	0,30
Pz	0,15	0,39
P4	0,24	0,17
O1	0,13	0,47
Oz	0,07	0,67
O2	0,13	0,46

Tabela 11: Correlação da latência da onda P300 evocada por tarefa de *oddball* visual com a atenção em indivíduos com esquizofrenia.

Eletrodo	Correlação de Person	p valor
Fp1	0,00	0,99
Fp2	-0,03	0,83
F7	-0,08	0,63
F3	0,06	0,72
Fz	0,04	0,80
F4	0,06	0,73
F8	-0,11	0,52
C3	-0,06	0,72
Cz	0,11	0,52
C4	-0,02	0,91
T3	0,14	0,43
T4	-0,13	0,45
T5	-0,15	0,39
T6	-0,11	0,54
P3	-0,15	0,41
Pz	-0,14	0,43
P4	-0,19	0,28
O1	-0,13	0,47
Oz	0,10	0,58
O2	-0,05	0,77

7.2 Ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado

7.2.1. Dados demográficos

A média da duração da esquizofrenia foi de 16,1 anos e 34 deles usam ainda algum antipsicótico (25 utilizam antipsicóticos de segunda geração, enquanto nove utilizam os de primeira geração). As doses dos variados antipsicóticos utilizados foram calculadas em equivalência à clorpromazina (Tabela 12).

Tabela 12: Dados individuais do grupo esquizofrenia.

Paciente/Idade/Sexo	Fumante	Diagnóstico	Idade de início (anos)	Duração do transtorno (anos)	Medicado atualmente/ Geração antipsicótico	Equivalente Clorpromazina (mg/dia)	Desempenho treino (pontos)	Cognição global pré-treino	Cognição global pós-treino	Atenção pré-treino	Atenção pós-treino
39/43/M	N	Esquizofrenia	29	14	S/2	249	2645	-1,00	0,22	-3,20	0,13
52/29/M	N	Esquizofrenia	17	12	S/1	425	2382	0,73	-0,32	0,81	0,81
58/26/M	N	Esquizofrenia	16	10	S/2	281	3314	-0,49	-0,43	-0,06	-0,81
59/53/M	N	Esquizofrenia	20	33	S/2	801	1343	-0,96	-0,92	-0,68	-0,68
73/30/M	N	Esquizofrenia	22	8	S/2	541	938	-0,88	-1,03	-2,20	-2,66
78/25/M	N	Esquizofrenia	20	5	S/2	249	1057	-1,23	-0,94	-3,44	-2,18
81/45/M	N	Esquizofrenia	N.D.*	N.D.*	S/1	319	1050	-0,15	-0,11	-0,63	-0,04
98/24/M	N	Esquizofrenia	18	6	S/2	281	3627	0,15	0,42	N.D.*	0,13
99/31/F	N	Esquizofrenia	20	11	S/1	284	3429	0,05	0,05	0,17	-0,20
40/38/M	S	Esquizofrenia	25	13	S/2	281	3444	0,45	0,47	0,27	-0,09
41/31/M	N	Esquizofrenia	26	5	S/1	1551	3296	0,33	0,54	-0,05	0,47
44/32/M	N	Esquizofrenia	20	12	S/2	281	2601	-0,79	-0,92	-1,27	-0,28
45/28/M	S	Esquizofrenia	17	11	S/1	850	2199	0,10	0,16	0,54	0,67
46/46/F	S	Esquizofrenia	10	36	S/1	107	1301	-0,80	-1,14	-0,58	-0,18
50/42/M	N	Esquizofrenia	N.D.*	N.D.*	S/1	128	2684	N.D.*	-0,10	-0,43	-3,20
66/47/M	N	Esquizofrenia	21	26	S/2	324	1144	-1,50	2,35	-2,16	N.D.*
67/27/M	N	Transtorno esquizoafetivo	18	9	S/2	281	N.D.*	-0,11	-0,18	-0,50	-0,68
69/45/M	N	Esquizofrenia	16	29	S/2	764	1025	-1,12	-1,35	-2,72	-3,04
71/26/F	N	Esquizofrenia	13	13	S/2	N.D.*	3224	-0,34	0,16	-0,42	-0,02
85/53/M	N	Esquizofrenia	17	36	S/2	249	590	-0,57	-0,50	-3,04	-0,67
92/26/M	N	Esquizofrenia	N.D.*	N.D.*	S/2	332	1212	N.D.*	-0,08	-0,38	-0,80
94/50/M	S	Esquizofrenia	34	16	S/1	N.D.*	2351	-0,20	0,09	0,13	0,98
75/60/M	S	Esquizofrenia	N.D.*	N.D.*	S/2	288	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*

64/59/M	S	Transtorno esquizoafetivo	N.D.*	N.D.*	S/1	959	N.D.*	-0,29	N.D.*	-0,46	N.D.*
95/37/F	N	Esquizofrenia	N.D.*	N.D.*	S/2	211	N.D.*	-0,14	N.D.*	0,66	N.D.*
96/42/M	N	Esquizofrenia	N.D.*	N.D.*	S/2	188	N.D.*	-0,81	N.D.*	-0,6	N.D.*
93/19/M	N	Esquizofrenia	N.D.*	N.D.*	S/2	966	N.D.*	-1,34	N.D.*	-3,58	N.D.*
84/27/M	N	Esquizofrenia	N.D.*	N.D.*	S/2	249	N.D.*	-0,01	N.D.*	-0,08	N.D.*
79/28/F	N	Transtorno esquizoafetivo	N.D.*	N.D.*	S/2	914	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*
62/53/M	N	Esquizofrenia	N.D.*	N.D.*	N	0	N.D.*	0,86	N.D.*	0,22	N.D.*
88/24/M	N	Esquizofrenia	7	17	S/2	800	N.D.*	0,08	N.D.*	0,59	N.D.*
61/21/M	N	Esquizofrenia	N.D.*	N.D.*	S/2	188	N.D.*	-0,77	N.D.*	-3,52	N.D.*
82/46/F	S	Esquizofrenia	N.D.*	N.D.*	S/2	532	N.D.*	-1,54	N.D.*	-2,17	N.D.*
42/26/M	N	Esquizofrenia	N.D.*	N.D.*	S/2	600	N.D.*	0,67	N.D.*	0,22	N.D.*
76/34/M	S	Esquizofrenia	N.D.*	N.D.*	N	0	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*
89/34/M	N	Esquizofrenia	N.D.*	N.D.*	S/2	72	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*
48/25/M	S	Esquizofrenia	N.D.*	N.D.*	N	0	N.D.*	-0,78	N.D.*	-0,92	N.D.*

*N.D., Não determinado

Comparando o grupo de treino visual com o auditivo, não foi encontrada diferença significativa em relação à sexo, idade, educação, QI, PANSS e equivalente de clorpromazina. No entanto, o grupo auditivo apresentou um número significativamente maior de fumantes, sendo que não houve nenhum fumante no grupo visual (tabela 13).

Tabela 13: Dados demográficos dos grupos treino auditivo e treino visual.

	Grupo treino auditivo (13)		Grupo treino visual (9)		teste T/ Qui quadrado p valor
	Média	DP	Média	DP	
Mulheres/total	2/13	N.D.*	1/9	N.D.*	0,77
Idade (anos)	37,62	10,07	33,78	10,18	0,39
Educação (anos)	11,85	3,84	13,33	1,73	0,29
QI	103,00	12,81	103,67	11,38	0,90
Escore PANSS	57,38	11,87	56,56	8,67	0,86
Equivalente Clorpromazina (mg/dia)	468,00	429,47	381,11	184,40	0,58
Fumantes/total	4/13	N.D.*	0/9	N.D.*	0,02
Cigarros por dia nos fumantes	8,46	14,05	0	0	<0,001

*N.D., Não determinado.

7.2.2. Desempenho no treino cognitivo nos indivíduos com esquizofrenia

Analizamos o desempenho no treino cognitivo nos dois tipos de treino, através da pontuação total adquirida que é conquistada de acordo com a superação individual dos níveis de dificuldade das tarefas com o decorrer do treino. Comparamos esta pontuação entre os grupos e não encontramos diferença significativa entre o treino visual e o auditivo (Tabela 14).

Tabela 14: Desempenho no treino visual ou auditivo em indivíduos com esquizofrenia.

	Treino visual		Treino auditivo		Teste
	(9)		(13)		T
	Média	DP	Média	DP	p valor
Desempenho/ Pontuação treino	2198,3	1116,6	2150,2	979,8	0,91

7.2.3. Efeito do treino cognitivo na tarefa de *oddball*, na cognição global, atenção e sintomas após o treino nos indivíduos com esquizofrenia

Verificamos o efeito do treino visual ou auditivo sobre o desempenho na tarefa de *oddball* visual, nos sintomas positivos e negativos, na cognição global e na atenção pela análise dos fatores grupo, treino e a interação entre eles. Comparando esses marcadores antes e após o treino através da ANOVA de medidas repetidas, não encontramos nenhum efeito de aumento na cognição global e atenção ou diminuição nos sintomas, no tempo de reação e número de erros na tarefa de *oddball* pela interação dos fatores tempo e treino (tabela 15).

Tabela 15: Desempenho na tarefa de *oddball* visual, sintomas, cognição global e atenção antes e após 40 horas de treino cognitivo computadorizado em indivíduos com esquizofrenia.

	TREINO VISUAL		TREINO AUDITIVO		ANOVA de medidas repetidas		
	PRÉ-TREINO	PÓS-TREINO	PRÉ-TREINO	PÓS-TREINO	TEMPO	TREINO	TEMPO X TREINO
	M (DP)	M (DP)	M (DP)	M (DP)	p	p	p
Tempo de reação	497,96 (64,85)	493,33 (68,04)	528,96 (105,03)	495,23 (87,01)	0,17	0,63	0,29
Erros	0,44 (0,72)	1,55 (2,74)	4,53 (10,60)	3,46 (7,04)	0,99	0,22	0,58
Escore PANSS	56,55 (8,67)	54,77 (9,09)	57,38 (11,87)	58,46 (9,04)	0,85	0,56	0,46
Cognição global	-0,42 (0,65)	-0,34 (0,53)	-0,35 (0,57)	-0,40 (0,83)	0,87	0,98	0,51
Atenção	-1,15 (1,59)	-0,70 (1,17)	-0,70 (1,11)	-0,57 (1,31)	0,32	0,57	0,58

7.2.4. Efeito do treino cognitivo no potencial evocado por tarefa de *oddball* visual em indivíduos com esquizofrenia

Verificamos se as alterações do potencial evocado por *oddball* visual podem ser afetadas pelos treinos cognitivos auditivo ou visual. Ao analisar a diferença da

amplitude e latência da onda P300 antes e após o treino, verificou-se que o treino cognitivo não mostrou alterar significativamente os valores da amplitude sobre a interação entre os fatores treino e tempo (Tabela 16). Porém, ao realizar o teste post hoc pelo teste T pareado com os dois grupos de treino separados, nas regiões que mostraram diferença significativa com o grupo controle – Oz, Pz e T5, a região occipital média - Oz apresentou um aumento na amplitude da onda P300 após o treino auditivo (de 2,55; DP=1,49 para 4,89; DP=3,35; $t=-2,27$; $p=0,04$).

Observamos uma tendência de aumento da latência na região occipital pela interação do treino e tempo – O1 (de 433,33; DP=126,68 para 508,88; DP=148,08; $p=0,06$), Oz (de 428,88; DP=114,42 para 495,33; DP=147,57; $p=0,08$) e O2 (de 442,77; DP=111,10 para 507,22; DP=129,11; $p=0,08$) após o treino visual e uma tendência de diminuição da mesma após o treino auditivo nas mesmas regiões O1, (de 535,00; DP=134,78 para 493,84; DP=124,06; $p=0,06$) Oz (de 524,23; DP=133,57 para 488,46; DP= 110,02; $p=0,08$) e O2 (de 520,76; DP=132,72 para 477,69; DP=100,88; $p=0,08$) (Tabela 17). Realizamos novamente o teste post hoc - teste T pareado com os dois grupos de treino separados na região Oz, que havia apresentado diferença com o grupo controle, mas não encontramos resultados significativos em ambos os treinos.

Tabela 16: Efeito do treino cognitivo sobre a amplitude da onda P300 evocada por tarefa de *oddball* visual no grupo esquizofrenia.

ELETRODO	TREINO VISUAL (9)		TREINO AUDITIVO (13)		ANOVA de medidas repetidas		
	PRÉ- TREINO	PÓS- TREINO	PRÉ- TREINO	PÓS- TREINO	TEMPO	TREINO	TEMPO X TREINO
	M (DP)	M (DP)	M (DP)	M (DP)	p	p	p

Fp1	2,61 (1,49)	3,63 (2,33)	4,27 (3,63)	3,74 (1,99)	0,64	0,39	0,15
Fp2	3,46 (2,63)	3,30 (2,06)	4,16 (3,72)	4,01 (1,73)	0,78	0,50	0,99
F7	2,81 (2,49)	3,64 (2,43)	3,09 (2,92)	3,58 (2,50)	0,36	0,90	0,81
F3	2,61 (1,49)	3,48 (2,14)	3,87 (2,13)	3,87 (2,26)	0,40	0,28	0,40
Fz	3,15 (1,35)	3,37 (1,74)	3,76 (1,73)	3,82 (2,18)	0,76	0,42	0,86
F4	2,71 (1,28)	3,50 (1,51)	4,61 (2,97)	3,63 (2,19)	0,85	0,23	0,10
F8	2,78 (1,50)	3,71 (2,74)	3,66 (2,71)	3,63 (2,42)	0,52	0,62	0,49
C3	2,75 (2,01)	2,96 (2,38)	3,54 (2,45)	3,78 (2,81)	0,69	0,39	0,97
Cz	2,94 (1,70)	2,67 (1,46)	3,66 (1,83)	3,70 (2,52)	0,76	0,27	0,69
C4	2,78 (1,58)	3,45 (1,97)	3,75 (2,55)	3,85 (2,37)	0,41	0,43	0,54
P3	2,84 (2,06)	2,82 (2,16)	2,98 (1,37)	3,84 (2,88)	0,41	0,49	0,40
Pz	3,38 (1,61)	3,14 (1,83)	3,10 (1,45)	3,66 (2,66)	0,73	0,87	0,37

P4	2,91 (1,85)	3,56 (2,16)	3,15 (2,39)	3,02 (2,37)	0,65	0,85	0,50
T3	2,80 (2,31)	3,04 (2,23)	2,67 (2,47)	4,02 (2,74)	0,30	0,59	0,47
T4	2,77 (1,53)	3,20 (1,65)	2,80 (2,40)	3,79 (2,07)	0,21	0,65	0,62
T5	2,36 (2,13)	2,28 (2,09)	2,76 (1,65)	3,61 (1,60)	0,37	0,22	0,27
T6	2,45 (1,90)	2,86 (2,23)	2,78 (2,26)	4,01 (3,23)	0,19	0,43	0,50
O1	2,99 (2,09)	4,09 (2,60)	3,61 (2,29)	3,25 (2,29)	0,58	0,89	0,27
Oz	3,12 (1,70)	3,05 (2,14)	2,55 (1,49)	4,89 (3,35)	0,12	0,40	0,10
O2	3,25 (1,96)	2,28 (1,81)	3,02 (1,63)	3,16 (2,39)	0,52	0,59	0,40

Tabela 17: Efeito do treino cognitivo sobre a latência da onda P300 evocada por tarefa de *oddball* visual no grupo esquizofrenia.

ELETRODO	TREINO VISUAL (9)		TREINO AUDITIVO (13)		ANOVA de medidas repetidas		
	PRÉ- TREINO	PÓS- TREINO	PRÉ- TREINO	PÓS- TREINO	TEMPO	TREINO	TEMPO X TREINO
	M (DP)	M (DP)	M (DP)	M (DP)	p	p	p
Fp1	528,88 (111,18)	562,55 (126,31)	511,15 (112,67)	505,00 (107,49)	0,63	0,36	0,49
Fp2	530,55 (105,19)	545,55 (118,88)	523,46 (106,95)	531,53 (84,29)	0,60	0,78	0,87
F7	530,55 (105,19)	533,88 (125,89)	531,92 (94,66)	496,15 (111,45)	0,55	0,64	0,47
F3	552,77 (105,21)	544,77 (106,42)	550,76 (106,25)	497,30 (61,36)	0,12	0,50	0,25
Fz	568,88 (101,57)	527,00 (117,30)	538,07 (98,87)	524,23 (90,87)	0,12	0,68	0,42
F4	578,33 (113,33)	526,11 (119,55)	553,84 (88,06)	511,15 (78,18)	0,02	0,60	0,81
F8	549,44 (108,92)	511,11 (129,15)	533,84 (77,78)	508,46 (65,87)	0,19	0,78	0,78
C3	537,77 (67,55)	555,33 (155,81)	509,61 (160,83)	470,38 (89,03)	0,76	0,18	0,44

Cz	520,00 (71,67)	519,22 (128,22)	533,46 (74,14)	531,53 (121,06)	0,95	0,73	0,98
C4	525,00 (48,02)	534,44 (103,45)	546,53 (104,64)	525,38 (107,73)	0,76	0,86	0,43
P3	503,33 (104,25)	571,11 (115,12)	536,92 (111,60)	491,15 (107,82)	0,74	0,50	0,10
Pz	489,44 (88,36)	548,66 (113,78)	511,92 (105,40)	488,07 (99,06)	0,61	0,50	0,23
P4	536,66 (61,74)	515,00 (115,10)	518,84 (113,69)	517,30 (88,52)	0,72	0,77	0,76
T3	558,88 (97,71)	570,55 (116,22)	544,61 (82,65)	491,15 (135,01)	0,44	0,25	0,23
T4	521,66 (114,15)	524,44 (112,56)	553,84 (77,49)	493,07 (69,98)	0,32	0,98	0,28
T5	506,11 (118,23)	525,00 (130,59)	523,07 (134,45)	551,53 (105,04)	0,34	0,64	0,84
T6	537,77 (94,74)	515,55 (146,44)	490,38 (141,16)	477,30 (66,53)	0,57	0,29	0,88
O1	433,33 (126,68)	508,88 (148,08)	535,00 (134,78)	493,84 (124,06)	0,57	0,38	0,06
Oz	428,88 (114,42)	495,33 (147,57)	524,23 (133,57)	488,46 (110,02)	0,59	0,35	0,08
O2	442,77 (111,10)	507,22 (129,11)	520,76 (132,72)	477,69 (100,88)	0,78	0,57	0,08

7.2.5. Associações entre as mudanças do desempenho na tarefa de *oddball* visual pós-treino com as mudanças na cognição global, atenção e desempenho no treino em indivíduos com esquizofrenia

Avaliamos a interação da mudança pós-treino no desempenho da tarefa de *oddball* visual com a mesma mudança na cognição global e atenção e com o desempenho no treino nos indivíduos com esquizofrenia. A análise destas correlações não encontrou nenhuma correlação significativa entre o tempo de reação e o número de erros com a cognição global, a atenção e o desempenho no treino (tabela 18).

Tabela 18: Correlação do desempenho na tarefa de *oddball* visual após o treino visual ou auditivo com a mudança pós-treino na cognição global e atenção e desempenho no treino em indivíduos com esquizofrenia.

		Correlação de	
		Person	p valor
Cognição global X Tempo de reação	TV	-0,18	0,63
	TA	-0,18	0,54
Cognição global X Erros	TV	-0,20	0,60
	TA	0,48	0,09
Atenção X Tempo de reação	TV	0,17	0,65
	TA	0,15	0,61
Atenção X Erros	TV	-0,21	0,58

	TA	-0,47	0,10
Desempenho no	TV	-0,17	0,65
treino X Tempo de			
reação	TA	-0,12	0,68
Desempenho no	TV	-0,57	0,10
treino X Erros	TA	0,04	0,88

Abreviações: TV, treino visual; TA, treino auditivo.

7.2.6. Associações entre as mudanças no potencial evocado por tarefa de *oddball* visual pós-treino com as mudanças no desempenho no treino cognitivo em indivíduos com esquizofrenia

Verificamos a associação entre o desempenho no treino visual ou auditivo com a mudança pós-treino do potencial evocado por tarefa de *oddball* visual. Encontramos uma correlação significativa entre a amplitude da onda P300 e o desempenho no treino auditivo na região pré-frontal esquerda – Fp2 ($r=-0,63$; $p=0,02$) (Tabela 19 e Figura 22).

Em relação à latência da onda P300, encontramos uma correlação inversa significativa com o desempenho no treino visual nas regiões frontal média – Fz ($r=-0,68$; $p=0,04$) e frontal direita – F4 ($r=-0,75$; $p=0,01$) e uma correlação positiva significativa com o desempenho no treino visual na região parietal média – Pz ($r=0,69$; $p=0,03$). Observamos também uma correlação positiva da latência de P300 com o desempenho no treino auditivo na região occipital direita – O2 ($r=0,64$; $p=0,01$) (tabela 20 e Figuras 23, 24 e 25).

Tabela 19: Associação do desempenho no treino visual ou auditivo com a mudança pós-treino da amplitude da onda P300 evocada por tarefa de *oddball* visual em indivíduos com esquizofrenia.

Eletrodo		Correlação de Person	p valor
Fp1	TV	-0,50	0,16
	TA	-0,29	0,34
Fp2	TV	0,44	0,23
	TA	-0,63	0,02
F7	TV	-0,35	0,34
	TA	-0,05	0,86
F3	TV	-0,30	0,42
	TA	0,05	0,98
Fz	TV	-0,54	0,13
	TA	-0,05	0,87
F4	TV	-0,10	0,79
	TA	0,28	0,37
F8	TV	-0,33	0,37
	TA	0,22	0,48
C3	TV	-0,20	0,58
	TA	0,09	0,77
CZ	TV	0,24	0,53
	TA	0,003	0,99
C4	TV	-0,20	0,60
	TA	0,12	0,69
T3	TV	-0,53	0,14
	TA	-0,03	0,91
T4	TV	-0,31	0,40
	TA	0,32	0,29
T5	TV	-0,11	0,77
	TA	0,17	0,59

T6	TV	-0,006	0,98
	TA	0,25	0,42
P3	TV	-0,53	0,13
	TA	0,004	0,99
Pz	TV	-0,57	0,10
	TA	0,10	0,74
P4	TV	-0,37	0,32
	TA	0,29	0,34
O1	TV	-0,30	0,43
	TA	0,23	0,46
Oz	TV	0,08	0,83
	TA	0,19	0,54
O2	TV	-0,12	0,75
	TA	0,24	0,44

Abreviações: TV, treino visual; TA, treino auditivo

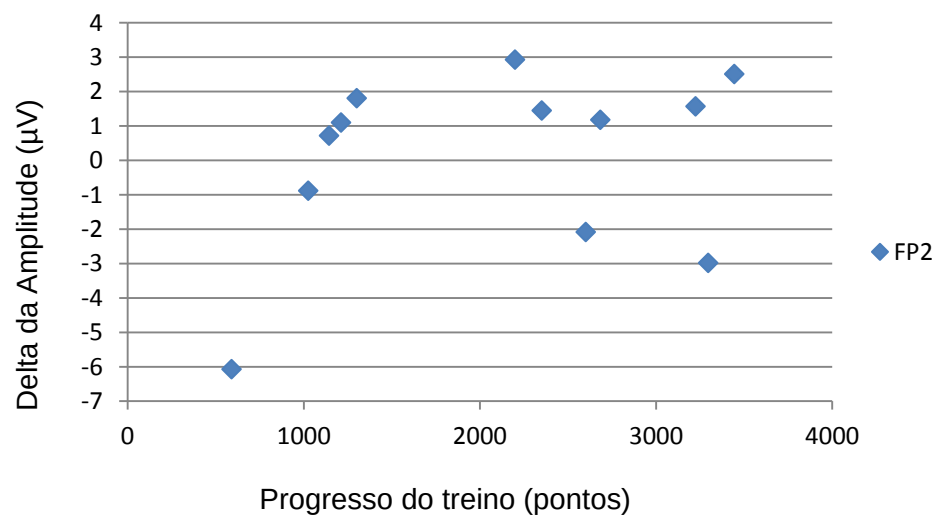


Figura 22: Correlação negativa do desempenho no treino com a mudança no pós-treino auditivo na amplitude da onda P300 na região pré-frontal esquerda em indivíduos com esquizofrenia ($p=0,02$; $r=-0,6$).

Tabela 20: Associação do desempenho no treino visual ou auditivo com a mudança pós-treino da latência da onda P300 evocada por tarefa de *oddball* visual em indivíduos com esquizofrenia.

Eletrodo		Correlação de Person	p valor
Fp1	TV	-0,006	0,98
	TA	0,02	0,94
Fp2	TV	-0,09	0,81
	TA	-0,19	0,51
F7	TV	0,14	0,70
	TA	0,06	0,83
F3	TV	-0,29	0,43
	TA	-0,003	0,99
Fz	TV	-0,68	0,04
	TA	0,43	0,14
F4	TV	-0,75	0,01
	TA	0,05	0,85
F8	TV	-0,16	0,66
	TA	0,11	0,71
C3	TV	0,03	0,92
	TA	-0,23	0,44
CZ	TV	0,03	0,92
	TA	0,41	0,16
C4	TV	0,30	0,42
	TA	0,32	0,27
T3	TV	-0,19	0,61
	TA	-0,23	0,43
T4	TV	0,59	0,08
	TA	0,02	0,93
T5	TV	0,54	0,13
	TA	-0,29	0,35

T6	TV	0,15	0,69
	TA	-0,37	0,20
P3	TV	0,44	0,22
	TA	-0,33	0,28
Pz	TV	0,69	0,03
	TA	-0,36	0,22
P4	TV	0,38	0,30
	TA	-0,42	0,14
O1	TV	0,22	0,55
	TA	0,49	0,08
Oz	TV	0,49	0,18
	TA	0,15	0,60
O2	TV	0,14	0,70
	TA	0,64	0,01

Abreviações: TV, treino visual; TA, treino auditivo.

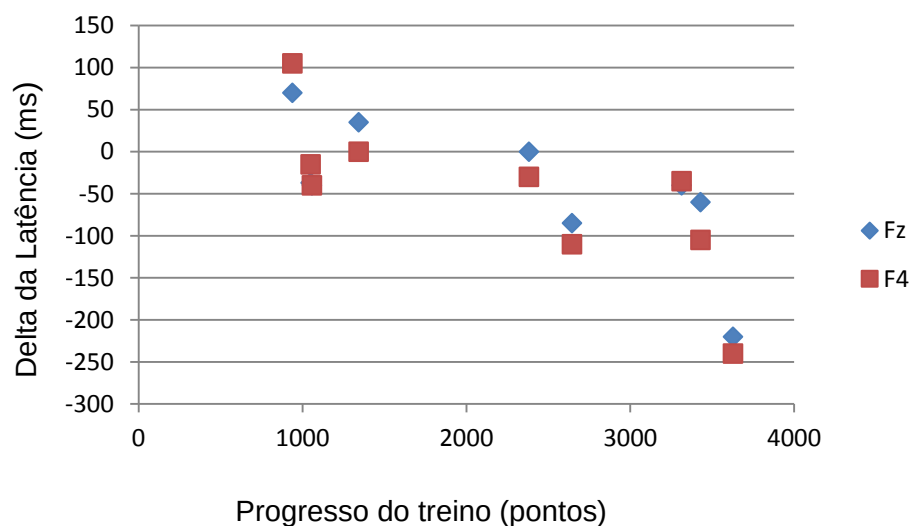


Figura 23: Correlação negativa do desempenho no treino visual com a mudança no pós-treino na latência da onda P300 na região frontal média e frontal direita em indivíduos com esquizofrenia ($p \leq 0,04$; $r \geq -0,7$ e $r \leq -0,6$).

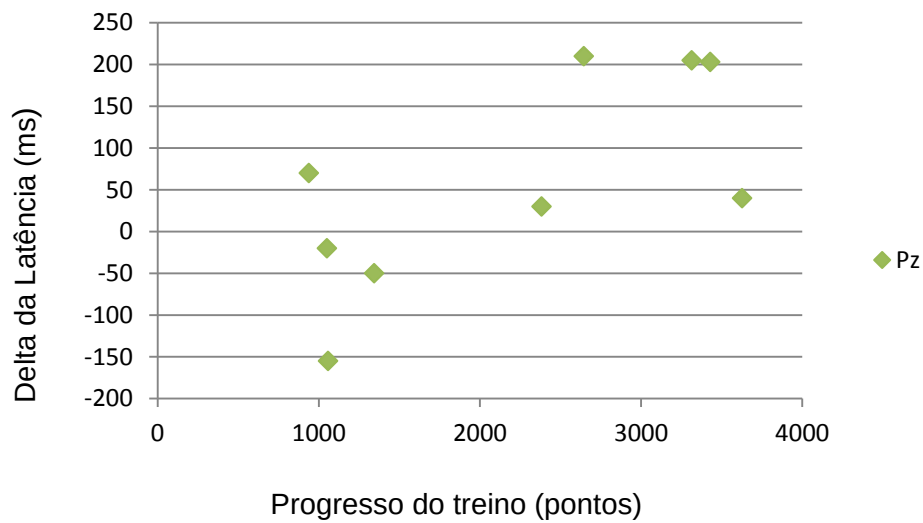


Figura 24: Correlação positiva do desempenho no treino visual com a mudança no pós-treino na latência da onda P300 na região parietal média em indivíduos com esquizofrenia ($p=0,03$; $r=0,6$).

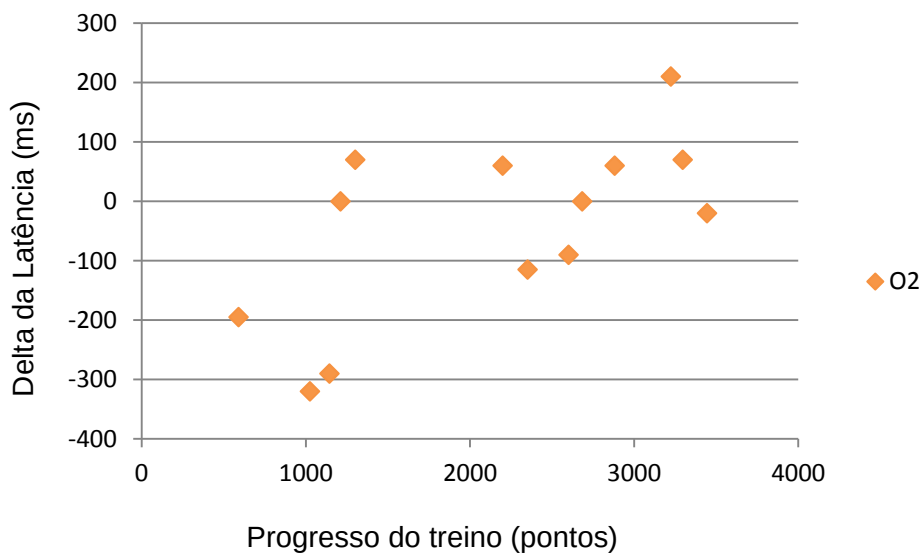


Figura 25: Correlação positiva do desempenho no treino auditivo com a mudança no pós-treino na latência da onda P300 na região occipital esquerda em indivíduos com esquizofrenia ($p=0,01$; $r=0,6$).

7.2.7. Associações entre as mudanças no desempenho no treino com as mudanças na atenção e na cognição global em indivíduos com esquizofrenia

Também verificamos a associação entre o desempenho no treino visual ou auditivo com a mudança pós-treino na atenção e cognição global.

O desempenho no treino auditivo apresentou uma correlação significativa com a mudança da cognição global pós-treino (tabela 21).

Tabela 21: Associação do desempenho no treino visual ou auditivo com a mudança pós-treino na atenção e na cognição global em indivíduos com esquizofrenia.

Desempenho		Correlação	
Treino		de Person	p valor
Atenção	TV	-0,10	0,79
	TA	-0,39	0,18
Cognição global	TV	0,11	0,77
	TA	0,53	0,05

Abreviações: TV, treino visual; TA, treino auditivo.

7.2.8. Associações entre as mudanças no potencial evocado por tarefa de *oddball* visual pós-treino com as mudanças na cognição global em indivíduos com esquizofrenia

Investigamos a associação da mudança pós-treino da cognição global com a mudança no potencial evocado por tarefa de *oddball* visual após treino visual ou auditivo nos pacientes com esquizofrenia (Tabelas 22 e 23). Encontramos correlações significativas da mudança da cognição global com a mudança da

latência da onda P300 após o treino auditivo nas regiões temporal posterior direita - T6 ($r=0,56$; $p=0,04$) e occipital direita - O2 ($r=0,58$; $p=0,03$). Também verificamos uma correlação negativa na região temporal anterior esquerda - F7 ($r=-0,56$; $p=0,04$) após o treino auditivo (Figuras 26 e 27).

Tabela 22: Associação entre a mudança pós-treino na amplitude da onda P300 evocada por tarefa de *oddball* visual com a mudança na cognição global nos grupos de treino auditivo e treino visual em indivíduos com esquizofrenia.

Eletrodo		Correlação de Person	p valor
Fp1	TV	-0,05	0,89
	TA	-0,39	0,18
Fp2	TV	0,14	0,70
	TA	-0,31	0,30
F7	TV	-0,24	0,53
	TA	-0,08	0,77
F3	TV	0,04	0,91
	TA	0,19	0,52
Fz	TV	-0,43	0,24
	TA	-0,17	0,57
F4	TV	-0,49	0,17
	TA	0,20	0,51
F8	TV	-0,13	0,73
	TA	0,29	0,32
C3	TV	-0,32	0,39
	TA	0,09	0,75
CZ	TV	-0,17	0,64
	TA	0,06	0,84
C4	TV	-0,57	0,10

	TA	0,20	0,50
T3	TV	-0,30	0,42
	TA	0,11	0,70
T4	TV	-0,53	0,13
	TA	0,22	0,45
T5	TV	-0,25	0,50
	TA	0,35	0,22
T6	TV	-0,36	0,33
	TA	0,12	0,67
P3	TV	-0,60	0,08
	TA	0,26	0,39
Pz	TV	-0,45	0,22
	TA	0,009	0,97
P4	TV	-0,45	0,21
	TA	0,06	0,84
O1	TV	-0,67	0,46
	TA	0,06	0,82
Oz	TV	-0,37	0,32
	TA	-0,26	0,37
O2	TV	-0,25	0,50
	TA	-0,03	0,91

Abreviações: TV, treino visual; TA, treino auditivo.

Tabela 23: Associação entre a mudança pós-treino na latência da onda P300 evocada por tarefa de *oddball* visual com a mudança na cognição global nos grupos de treino auditivo e treino visual em indivíduos com esquizofrenia.

Eletrodo		Correlação de Person	p valor
Fp1	TV	0,52	0,14
	TA	-0,37	0,20
Fp2	TV	0,62	0,07
	TA	-0,27	0,36
F7	TV	-0,44	0,22
	TA	-0,56	0,04
F3	TV	-0,04	0,90
	TA	-0,18	0,55
Fz	TV	-0,41	0,27
	TA	0,05	0,85
F4	TV	-0,36	0,33
	TA	-0,03	0,91
F8	TV	-0,36	0,33
	TA	-0,22	0,46
C3	TV	-0,42	0,26
	TA	-0,08	0,78
CZ	TV	-0,40	0,28
	TA	-0,48	0,09
C4	TV	-0,06	0,87
	TA	-0,28	0,35
T3	TV	0,08	0,82
	TA	-0,31	0,30
T4	TV	-0,21	0,58
	TA	-0,09	0,75
T5	TV	0,03	0,92
	TA	0,36	0,22

T6	TV	-0,09	0,80
	TA	0,56	0,04
P3	TV	-0,09	0,81
	TA	0,20	0,49
Pz	TV	0,24	0,52
	TA	0,23	0,44
P4	TV	-0,06	0,86
	TA	0,28	0,34
O1	TV	0,31	0,41
	TA	0,19	0,52
Oz	TV	0,49	0,17
	TA	0,03	0,91
O2	TV	0,04	0,91
	TA	0,58	0,03

Abreviações: TV, treino visual; TA, treino auditivo.

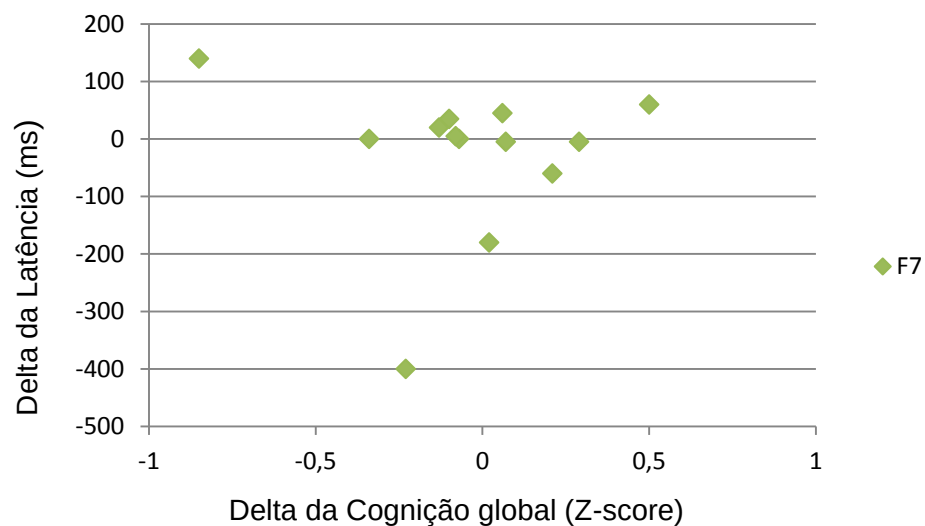


Figura 26: Correlação negativa da mudança pós-treino auditivo na cognição global com a mudança na latência da onda P300 na região temporal anterior esquerda ($p=0,04$; $r=-0,5$).

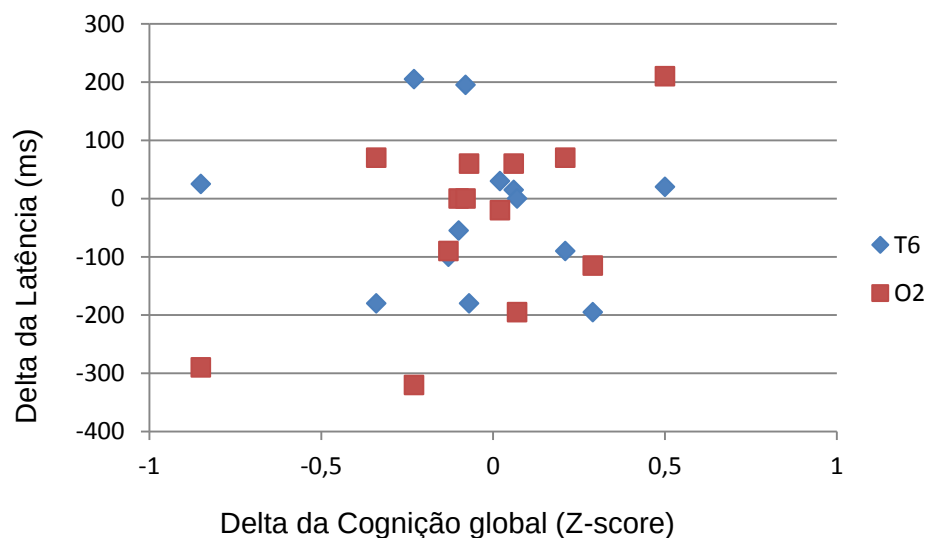


Figura 27: Correlação positiva da mudança pós-treino auditivo na cognição global com a mudança na latência da onda P300 nas regiões temporal posterior direita e occipital direita em indivíduos com esquizofrenia ($p \leq 0,04$; $r = 0,5$).

7.2.9. Associações entre as mudanças no potencial evocado por tarefa de *oddball* visual pós-treino com as mudanças na atenção em indivíduos com esquizofrenia

Investigamos a associação da mudança pós-treino da atenção com a mudança no potencial evocado por tarefa de *oddball* visual após o treino visual ou auditivo nos pacientes com esquizofrenia.

Encontramos correlações significativas da mudança da atenção com a mudança da amplitude após o treino auditivo nas regiões temporal esquerda - T3 ($r = 0,67$; $p = 0,01$) e occipital média - Oz ($r = 0,53$; $p = 0,05$). E também uma correlação significativa negativa após o treino visual nas regiões frontal direita - F4 ($r = -0,85$; $p < 0,01$), central direita - C4 ($r = -0,72$; $p = 0,02$), temporal posterior direita - T6 ($r = -0,75$; $p = 0,01$) e parietal direita - P4 ($r = -0,67$; $p = 0,04$) (Tabela 24, Figuras 28 e 29).

Quanto à mudança da latência da onda P300, encontramos correlações significativas com a mudança da atenção nas regiões pré-frontal esquerda - Fp1 ($r = 0,75$; $p = 0,01$) e pré-frontal direita - Fp2 ($r = 0,65$; $p = 0,05$) após o treino visual.

Também encontramos uma correlação significativa negativa nas regiões central esquerda - C3 ($r=-0,66$; $p=0,05$) e central média - Cz ($r=-0,68$; $p=0,04$) após o treino visual (Tabela 25, Figuras 30 e 31).

Tabela 24: Associação entre a mudança pós-treino na amplitude da onda P300 evocada por tarefa de *oddball* visual com a mudança na atenção nos grupos de treino auditivo e treino visual em indivíduos com esquizofrenia.

Eletrodo		Correlação de Person	p valor
Fp1	TV	-0,01	0,96
	TA	0,13	0,67
Fp2	TV	0,17	0,64
	TA	0,03	0,90
F7	TV	-0,30	0,42
	TA	0,18	0,55
F3	TV	-0,46	0,20
	TA	0,48	0,09
Fz	TV	-0,62	0,07
	TA	0,36	0,22
F4	TV	-0,85	<0,01
	TA	0,10	0,73
F8	TV	-0,45	0,22
	TA	0,26	0,39
C3	TV	-0,55	0,11
	TA	0,45	0,11
CZ	TV	-0,58	0,10
	TA	0,45	0,11
C4	TV	-0,72	0,02
	TA	0,38	0,19

T3	TV	-0,38	0,31
	TA	0,67	0,01
T4	TV	-0,56	0,11
	TA	0,28	0,34
T5	TV	-0,55	0,12
	TA	0,36	0,22
T6	TV	-0,75	0,01
	TA	0,34	0,25
P3	TV	-0,64	0,06
	TA	0,50	0,08
Pz	TV	-0,44	0,23
	TA	0,53	0,05
P4	TV	-0,67	0,04
	TA	0,42	0,14
O1	TV	-0,52	0,14
	TA	0,31	0,28
Oz	TV	-0,49	0,18
	TA	0,53	0,05
O2	TV	-0,23	0,54
	TA	0,23	0,44

Abreviações: TV, treino visual; TA, treino auditivo.

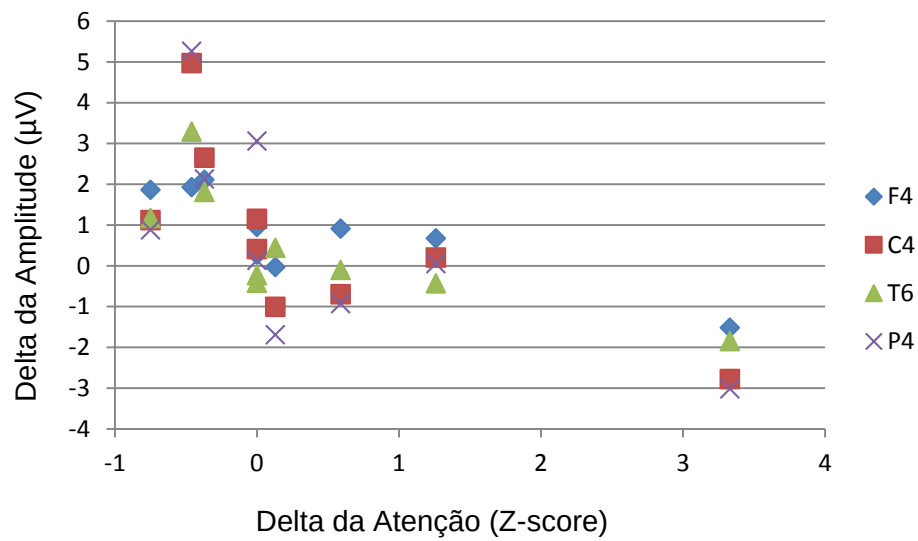


Figura 28: Correlação negativa da mudança pós-treino visual na atenção com a mesma mudança na amplitude da onda P300 nas regiões frontal direita, central direita, temporal posterior direita e parietal direita em indivíduos com esquizofrenia ($p \geq 0,04$; $r \geq -0,8$ e $r \leq -0,6$).

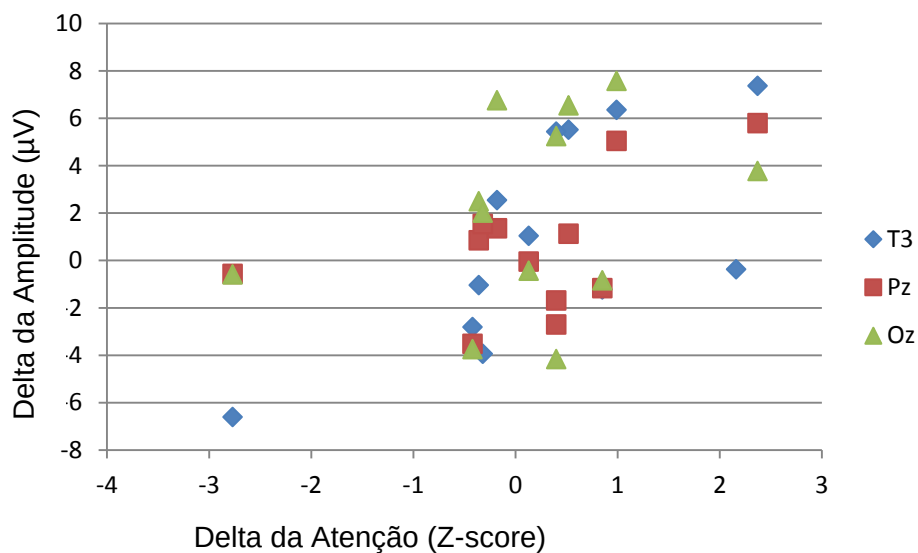


Figura 29: Correlação positiva da mudança pós-treino auditivo na atenção com a mesma mudança na amplitude da onda P300 nas regiões temporal esquerda, parietal média e occipital média em indivíduos com esquizofrenia ($p \geq 0,05$; $r \geq 0,5$ e $r \leq 0,6$).

Tabela 25: Associação entre a mudança pós-treino na latência da onda P300 evocada por tarefa de *oddball* visual com a mesma mudança na atenção nos grupos de treino auditivo e treino visual em indivíduos com esquizofrenia.

Eletrodo		Correlação de Person	p valor
Fp1	TV	0,75	0,01
	TA	0,36	0,21
Fp2	TV	0,65	0,05
	TA	0,42	0,14
F7	TV	-0,61	0,08
	TA	0,24	0,42
F3	TV	0,21	0,57
	TA	-0,19	0,52
Fz	TV	-0,25	0,51
	TA	-0,22	0,45
F4	TV	-0,26	0,49
	TA	0,01	0,96
F8	TV	-0,57	0,10
	TA	-0,003	0,99
C3	TV	-0,66	0,05
	TA	0,15	0,60
CZ	TV	-0,68	0,04
	TA	0,11	0,70
C4	TV	-0,34	0,35
	TA	-0,25	0,39
T3	TV	-0,006	0,98
	TA	0,28	0,34
T4	TV	-0,51	0,15
	TA	0,14	0,63
T5	TV	-0,33	0,37

	TA	0,28	0,37
T6	TV	-0,21	0,57
	TA	-0,10	0,73
P3	TV	-0,31	0,40
	TA	0,02	0,95
Pz	TV	0,01	0,97
	TA	0,03	0,89
P4	TV	-0,23	0,53
	TA	0,09	0,75
O1	TV	-0,08	0,83
	TA	-0,21	0,47
Oz	TV	0,28	0,45
	TA	-0,04	0,89
O2	TV	-0,45	0,22
	TA	-0,36	0,22

Abreviações: TV, treino visual; TA, treino auditivo.

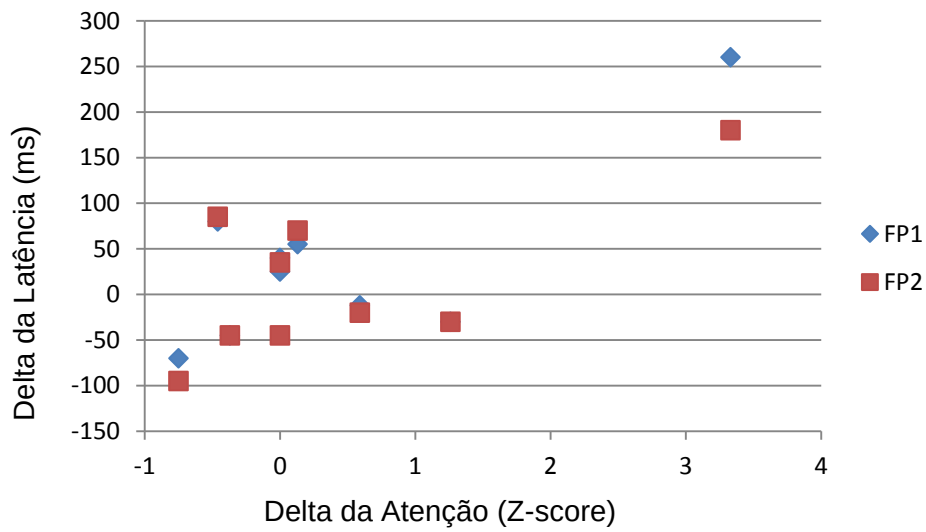


Figura 30: Correlação positiva da mudança pós-treino visual na atenção com a mesma mudança na latência da onda P300 nas regiões pré-frontal esquerda e direita em indivíduos com esquizofrenia ($p \leq 0,05$; $r \leq 0,6$ e $\geq 0,7$).

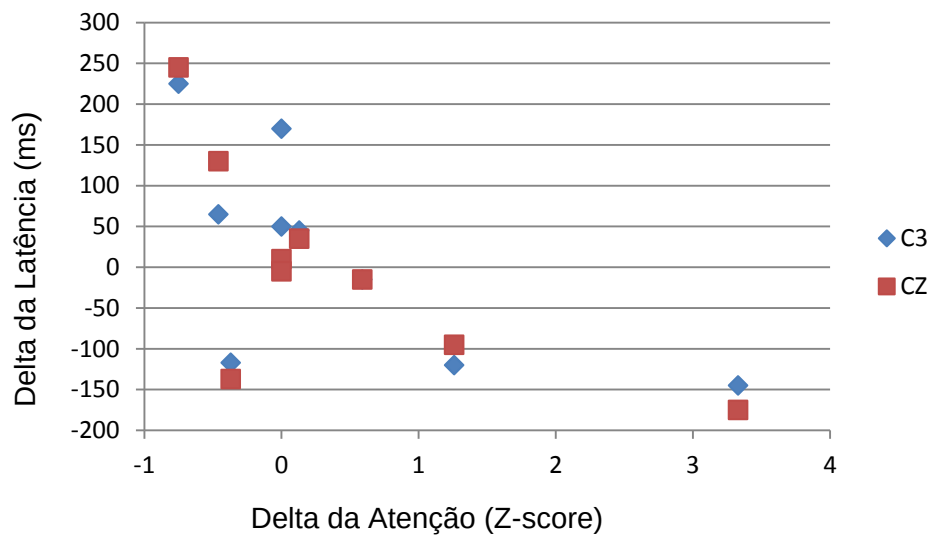


Figura 31: Correlação negativa da mudança pós-treino visual na atenção com a mesma mudança na latência da onda P300 nas regiões central esquerda e central média em indivíduos com esquizofrenia ($p \leq 0,05$; $r = -0,6$).

8. DISCUSSÃO

Os principais resultados encontrados nas análises do estudo transversal são: a amplitude da onda P300 significativamente reduzida nas regiões parietal média, temporal posterior esquerda e occipital média e a latência significativamente reduzida na região occipital média pelo grupo esquizofrenia. As regiões restantes não revelaram nenhuma diferença significativa em relação à amplitude ou latência. O desempenho na tarefa de *oddball* visual no grupo controle não diferiu do grupo esquizofrenia. Observamos a amplitude reduzida da onda P300 quando subtraímos a onda gerada pelo estímulo *oddball* da onda gerada pelo estímulo não-alvo, no grupo esquizofrenia em relação ao grupo controle nas regiões occipital média e parietal média. O potencial evocado e o desempenho na tarefa de *oddball* visual não obtiveram associação com a atenção e a cognição global no grupo esquizofrenia.

De fato a alteração na amplitude é o achado mais robusto, ou até mesmo o achado biológico mais replicável na esquizofrenia (FORD, 1999), porém a maioria dos estudos se refere ao *oddball* auditivo, realizado através da identificação de tons desviantes entre a apresentação de tons mais frequentes normalmente na faixa de 1000 Hz. Em uma metanálise avaliando a magnitude das alterações da onda P300, Bramon e cols. calcularam um tamanho de efeito para a redução da amplitude de 0.85 e de 0.57 para o aumento da latência (2004). A região parieto-temporal, que apresenta a amplitude reduzida no grupo esquizofrenia está associada à atenção seletiva, função primordial do procedimento experimental estudado e sabidamente prejudicada neste transtorno. Especialmente a região parieto-temporal esquerda, que se mostrou mais afetada, está associada à memória verbal (SHENTON, 1992; MCCARLEY, 1993; MORSTYN, 1983). Uma maior redução da amplitude de P300 no lobo temporal esquerdo em relação ao direito em indivíduos com esquizofrenia foi replicada por muitos investigadores utilizando paradigmas similares, porém em grande parte utilizando-se de *oddball* auditivo. Ademais, consistentes evidências anatômicas de anormalidades do lobo temporal esquerdo também foram identificadas na esquizofrenia (O'DONNELL, 1999).

A latência pode não ter apresentado alteração no grupo esquizofrenia ou um aumento pelo tipo de tarefa utilizada, já que tarefas de analogia baseadas em

semântica produzem uma resposta com maior latência de P300 do que tarefas espaciais, como o *oddball* visual (RENAULT, 1982; RITTER, 1983).

O número pequeno de alterações encontradas na onda P300 nos indivíduos com esquizofrenia, quando comparadas ao grupo controle, pode ser explicada pelo fato de todos os participantes com esquizofrenia estarem em fase estável, relativamente controlados, pois como dito anteriormente o potencial evocado visual parece estar mais relacionado às mudanças clínicas deste transtorno (URBAN et al. 2008). Apesar do potencial evocado pelo *oddball* visual ser pouco estudado em relação ao auditivo, alguns estudos, com algumas variações de metodologia, confirmam a menor amplitude encontrada (ERGEN, 2008; VIANIN, 2002). Já Colier et al. (2014) comparou o *oddball* visual com o auditivo na esquizofrenia e encontrou mais alterações no auditivo, porém a gravidade dos sintomas negativos estava mais relacionada às alterações visuais.

A menor amplitude do grupo esquizofrenia encontrada ao subtrairmos a onda gerada pelo estímulo *oddball* da onda gerada pelo estímulo não-alvo mostra que a redução da amplitude em função da esquizofrenia é capaz de mascarar essa diferença esperada entre a onda gerada pelo estímulo *oddball* com a do não alvo, já que a onda P300 gerada pelo *oddball* deveria ser sempre maior (POLICH, 2007).

Os principais resultados das análises do efeito do treino cognitivo (estudo duplo-cego randomizado controlado) foram: o desempenho na tarefa de *oddball* visual, a cognição global, a atenção e os sintomas positivos e negativos não sofreram modificações depois do treino visual ou auditivo, contrariamente ao que se observa na literatura. Contudo verificamos um aumento da amplitude na região occipital média após o treino auditivo, tendência de diminuição da latência após o treino visual e tendência de aumento da mesma após o treino auditivo, ambas na região occipital (O1, Oz e O2). Ambos os treinos demonstraram gerar um desempenho semelhante nos seus praticantes, visto que a pontuação gerada através da superação individual não foi significativamente diferente. Observamos uma associação do desempenho no treino auditivo com a mudança da cognição global, embora esta última não tenha obtido melhora significativa após o treino visual ou auditivo. O desempenho, em ambos os treinos, também apresentou associação com mais mudanças na latência do que na amplitude. Assim como, as mudanças da cognição global apresentaram associações com as mudanças da latência da onda

P300. Por outro lado, as mudanças da atenção apresentaram associações tanto com as mudanças da amplitude como da latência.

Contrariamente ao esperado, o treino visual mostrou uma propensão de aumentar a latência na região occipital, sendo que o lobo occipital está justamente relacionado ao processamento visual. Além disso, é interessante observar que o treino auditivo parece ter influenciado o aumento da amplitude e a redução da latência na região occipital média, que está dentro de uma área predominantemente visual, através de uma tarefa visual, mostrando que os ganhos de neuroplasticidade em uma função podem influenciar outras funções cerebrais. Contudo, se a tarefa de *oddball* não fosse visual, talvez esta melhora na região occipital não ocorresse, e sim uma melhora na região temporo-parietal, mais relacionada à função auditiva, apesar de se tratar de uma região bastante comprometida na esquizofrenia, como foi discutido anteriormente.

Todos os exercícios empregados no treino auditivo também apresentavam uma correspondência visual. Deste modo, talvez o treino auditivo tenha sido mais completo comparado ao visual, ao trabalhar as duas funções conjuntamente. A variação da amplitude da onda P300 está intimamente relacionada ao grau de dificuldade da tarefa, como um menor intervalo entre um alvo e outro, por exemplo. Quanto maior a dificuldade apresentada, menor será a capacidade de um processo de atualização de memória e, portanto, menor será a amplitude. A codificação de um estímulo que promova um armanejamento de memória bem sucedido, facilitando a lembrança/reconhecimento, produz um aumento da amplitude de P300. (ISREAL, 1980; KRAMER, 1985; KOK, 2001; POLICH, 1995, 2007). Portanto, a tarefa de *oddball* visual talvez tenha oferecido um grau de dificuldade alto, a ponto do treino cognitivo não ser capaz de aumentar a amplitude de P300 na região parieto-temporal esquerda.

Outra hipótese para explicar a suposta superioridade do treino auditivo pode estar ligada ao fato deste grupo apresentar um numero significativo maior de fumantes em relação ao grupo de treino visual, que não continha nenhum fumante, ao passo que a nicotina é um potente neuro-estimulador, atuando na melhora do desempenho cognitivo ao mimetizar o papel da acetilcolina (WARBURTON, 1992).

O estudo maior do qual este foi derivado, que avaliou o treino cognitivo visual e auditivo por testes neurocognitivos em uma amostra de 79 indivíduos com esquizofrenia, demonstrou que o treino visual foi melhor que o auditivo na cognição global. Ambos diminuíram os sintomas positivos e negativos e nenhum foi capaz de alterar a qualidade de vida (SCORELIS, in preparation).

A partir desses dados, podemos deduzir que a atenção pode estar mais relacionada com o aumento da amplitude da onda P300 do que a cognição global, e que o treino auditivo foi mais efetivo apesar da tarefa de *oddball* ser visual, talvez pelo fato da função auditiva estar mais ligada à fisiopatologia da esquizofrenia. Sabe-se que as alucinações mais comuns na esquizofrenia são as auditivas; ademais, achados observados em estudos comportamentais, neurofisiológicos, de neuroimagem e pós-morte sugerem que déficits no córtex auditivo representam um terreno fértil para futuras investigações etiológicas deste transtorno (JAVITT; SWEET, 2015).

Apesar do treino cognitivo não ter apresentado nenhuma melhora clínica, observamos uma pequena melhora em nível fisiológico pela onda P300 na região occipital média, que poderia estar indicando o início de um processo maior de plasticidade cerebral, ou que talvez necessite de mais estímulos para gerar resultados mais palpáveis.

Como perspectiva para o futuro, percebemos que o P300 pode se tornar um bom marcador fisiológico para a esquizofrenia se for adicionado a um grupo de marcadores de outras características típicas deste transtorno, uma vez que sozinho ele ainda não é capaz de distinguir se as alterações cognitivas são provenientes do envelhecimento, de outros transtornos ou por motivos diversos. Mais estudos são necessários para que sua aplicabilidade junto ao treino cognitivo computadorizado seja comprovada.

8.1. Limitações do estudo

O tamanho de amostra pequeno pode ter sido um fator limitante deste estudo, já que amostras maiores poderiam gerar uma diferença maior entre os grupos estudados.

Outra possível limitação seria a falta de uma avaliação pela tarefa do *oddball* auditivo, já que este potencial se mostra mais alterado do que o visual na esquizofrenia e por termos avaliado um treino baseado no aprimoramento específico desta função.

Também não investigamos a possível influência dos seguintes fatores na determinação da latência e amplitude de P300: ciclo circadiano, ciclos sazonais, exercício ou fadiga, lateralidade e características de personalidade (Duncan, 2009).

9. CONCLUSÕES

Pode-se concluir que o treino auditivo computadorizado foi capaz de reverter a redução da amplitude da onda P300 pela tarefa de *oddball* visual encontrada apenas na região occipital média quando comparada com o grupo controle, mas não na região parieto-temporal esquerda, que também se mostrou reduzida. A latência da onda P300 não apresentou aumento quando comparada ao grupo controle e nem alguma modificação significativa após o treino cognitivo. Quanto às variáveis mais relacionadas à melhora clínica - desempenho na tarefa de *oddball* visual, sintomas positivos e negativos, atenção e cognição global, nenhuma delas apresentou alteração com o treino cognitivo visual ou auditivo, sendo que o desempenho na tarefa de *oddball* visual foi igual ao grupo controle.

Novos estudos com o uso de *oddball* visual para a avaliação da onda P300 no treino cognitivo computadorizado visual ou auditivo precisam ser replicados para que conclusões mais efetivas sejam efetuadas.

10. REFERÊNCIAS

ADAD MA, CASTRO R, MATTOS P. Aspectos neuropsicológicos da esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000; 22(1): 31-4.

ADDINGTON J, ADDINGTON D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5-year follow-up study. *Schizophr Res.* 2000;44:47–56.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 5^a ed. Arlington: American Psychiatric Publishing 2013.

AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION. Committee for the advancement of Professional Task Force on Serious Mental Illness and Severe Emotional Disturbance. Catalog of Clinical Training Opportunities: Best Practices for Recovery and Improved Outcomes for People with Serious Mental Illness (TFSMI/SED). 2005. Disponível em: <https://www.apa.org/practice/resources/grid/catalog.pdf>. Acessado em setembro de 2017.

ARAKI T, KASAI K, KIRIHARA K, YAMASUE H, KATO N, KUDO N et al. Auditory P300 latency prolongation with age in schizophrenia: Gender and subcomponent effects. *Schizophrenia Research.* 2006; 88(1): 217-221.

ARARIPE NETO AGA, BRESSAN AR, BUSATTO FILHO, G. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Rev. psiquiatr. clín.* 2007; 34 (2): 198-203.

AWAD AG, VORUGANTI LN. Intervention research in psychosis: issues related to the assessment of quality of life. *Schizophr Bull.* 2000; 26: 557–564.

BASILE LFH, ROGERS RL, SIMOS PG, PAPANICOLAOU AC. Magnetoencephalographic evidence for common sources of long latency fields to rare target and rare novel stimuli. *Int J Psychophysiol.* 1997; 25: 123-37.

BLACKWOOD DH, WHALLEY LJ, CHRISTIE JE, BLACKBURN IM, ST CLAIR DM, MCINNES A. Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 154-60.

BOZIKAS VP, KOSMIDIS MH, KIOSSEOGLOU G, KARAVATOS A. Neuropsychological profile of cognitively impaired patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2006; 47(2): 136-43.

BRAMON E, RABE-HESKETH S, SHAM P, MURRAY RM, FRANGOU S. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004. 70 (2-3): 315–329.

BRESSAN RA, PILOWSKY LS. Imaging the glutamatergic system in vivo—relevance to schizophrenia. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27: 1723-31.

BROCKHAUS-DUMKE A, TENDOLKAR I, PUKROP R, SCHULTZE-LUTTER F, KLOSTERKÖTTER J, RUHRMANN S. Impaired mismatch negativity generation in prodromal subjects and patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2005; 73: 297–310.

BUCHANAN RW, DAVIS M, GOFF D, GREEN MF, KEEFE RS, LEON AC, et al. A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2005; 31(1): 5-19.

CANNON M, CASPI A, MOFFITT TE, HARRINGTON H, TAYLOR A, MURRAY RM, et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59(5): 449-56.

CANNON TD, BEARDEN CE, HOLLISTER JM, ROSSO IM, SANCHEZ LE, HADLEY T. Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study *Schizophr Bull*. 2000; 26(2): 379-93.

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.

CARPENTER WT. Anticipating DSM-V: should psychosis risk become a diagnostic class? *Schizophr Bull*. 2009; 35 (5):841-3.

CHIAPPA KH. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. 3ª Edição. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 1997.

CLEMENTZ BA, GEYER MA, BRAFF DL. Multiple site evaluation of P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects. *Schizophr Res*. 1998; 30(1): 71-80.

COLLIER AK, WOLF DH, VALDEZ JN, TURETSKY BI, ELLIOTT MA, GUR RE, GUR RC. Comparison of auditory and visual oddball fMRI in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014; 158(1-3): 183-8.

DAVIDSON M., KEEFE RS. Cognitive impairment as a target for pharmacological treatment in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1995; 17: 123–129.

DICKERSON F, BORONOW JJ, RINGEL N, Parente F. Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: a 2-year followup. *Schizophr Res*. 1999; 37: 13–20.

DUNCAN CC. Application of event-related brain potentials to the analysis of interictal attention in absence epilepsy. In: MYSLOBODSKY MS, MIRSKY AF. *Elements of Petit Mal Epilepsy*. New York: Peter Lang, 1988; 341–364.

DUNCAN CC, BARRY RJ, CONNOLLY JF, FISCHER C, MICHIE PT, NÄÄTÄNEN R et al. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology*. 2009; 120: 1883-1908.

ERGEN M, MARBACH S, BRAND A, BAŞAR-EROĞLU C, DEMIRALP T. P3 and delta band responses in visual oddball paradigm in schizophrenia. *Neuroscience Letters*. 2008; 440(3): 304-308.

FISHER M, HOLLAND C, MERZENICH MM, VINOGRADOV S. Using neuroplasticity based auditory training to improve verbal memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009; 166 (7): 805-11.

FISHER M, HOLLAND C, SUBRAMANIAM K, VINOGRADOV S. Neuroplasticity-Based Cognitive Training in Schizophrenia: An Interim Report on the Effects 6 Months Later. *Schizophr Bull*. 2010 Jul; 36(4): 869-79.

FISHER M, LOEWY R, CARTER C, LEE A, RAGLAND DJ, NIENDAM T, SCHLOSSER D, PHAM L, MISKOVICH T, VINOGRADOV S. Neuroplasticity-based auditory training via laptop computer improves cognition in young individuals with recent onset schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2015; 41(1): 250–258.

FJELL AM, WALHOVD KB. P300 and neuropsychological tests as measures of aging: scalp topography and cognitive changes. *Brain Topogr*. 2001; 14(1): 25-2140.

FORD J. Schizophrenia: The broken P300 and beyond . *Psychophysiology* 1999. 36 (6): 667–682.

FRODL T, MEISENZAHN EM, MÜLLER D, HOLDER J, JUCKEL G, MÖLLER HJ, HEGERL U. P300 subcomponents and clinical symptoms in schizophrenia. *Int J Psychophysiol*. 2002; 43(3): 237-46.

GENEVSKY A, GARRETT CT, ALEXANDER PP, VINOGRADOV S. Cognitive training in schizophrenia: a neuroscience-based approach. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010; 12(3): 416-21.

GOLDBERG TE, WEINBERGER DR. Effects of neuroleptic medications on the cognition of patients with schizophrenia: a review of recent studies. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57(9): 62–65.

GREEN MF, NUECHTERLEIN KH, GOLD JM, BARCH D, COHEN J, ESSOCK S, et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*. 2004; 56(5): 301-7.

GREEN MF, NUECHTERLEIN KH. The MATRICES initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophr Res*. 2004; 72(1): 1-3.

HARVEY PD, SHARMA T. *Understanding and Treating Cognition in Schizophrenia: A Clinician's Handbook*. London: Martin Dunitz Ltd, 2002.

ISREAL JB, CHESNEY GL, WICKENS CD, DONCHIN E. P300 and tracking difficulty: evidence for multiple resources in dual-task performance. *Psychophysiology*. 1980; 17: 259–273.

IWANAMI A, KANAMORI R, ISONO H, OKAJIMA Y, KAMIJIMA K. Impairment of inhibition of unattended stimuli in schizophrenic patients: event-related potential correlates during selective attention. *Neuropsychobiology*. 1996; 34(2): 57-62.

JASPER H. The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalograph Clin Neurophysiol*. 1958; 10: 371-375.

JAVITT D, SWEET R. Auditory dysfunction in schizophrenia: integrating clinical and basic features. *Nat Rev Neurosci*. 2015; 16(9): 535–550.

JAVITT DC, STEINSCHNEIDER M, SCHROEDER CE, AREZZO JC. Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996; 93: 11962–11967.

JENKINS WM, MERZENICH MM, OCHS MT, ALLARD T, GUIC-ROBLES E. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol*. 1990; 63(1): 82–104.

JEON YW, POLICH J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: Patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*. 2003; 40(5): 684–701.

JIN Y, POTKIN SG, PATTERSON JV, SANDMAN CA, HETRICK WP, BUNNEY JR WE. Effects of P50 temporal variability on sensory gating in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 1997; 70(2): 71-81

JIN Y, POTKIN SG, PATTERSON JV, SANDMAN CA, HETRICK WP, BUNNEYWEJR. Effects of P50 temporal variability on sensory gating in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1997; 70(2): 71-81.

JONES P, MURRAY R, JONES P, RODGERS B, Marmot M. Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*. 1994; 344 (8934): 1398–1402.

KARIOFILLIS D, SARTORY G, KÄRGEL C, MÜLLER BW. The effect of cognitive training on evoked potentials in schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*. 2014; 1(4): 180-186.

KATSCHNIG H. Schizophrenia and quality of life. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000; 102: 33–37.

KEEFE R, VINOGRADOV S, MEDALIA A, BUCKLEY P, CAROFF S, D'SOUZA et al. Feasibility Study of Multi-site Cognitive Remediation in the Schizophrenia Trials Network (CRSTN) *Schizophr Res*. 2010; 117: 394.

KEEFE RS, FENTON WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull*. 2007; 33(4): 912-20.

KEEFE RS, 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.

KESHAVAN MS, VINOGRADOV S, RUMSEY J, SHERRILL J, WAGNER A. Cognitive Training in Mental Disorders: Update and Future Directions. *Am J Psychiatry*. 2015; 171(5): 510 -522.

KOK A. On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*. 2001; 38: 557–577.

KRABBENDAM L, ARTS B, VAN OS J, ALEMAN A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res*. 2005;80(2-3):137-49.

KRAMER AF, WICKENS CD, DONCHIN E. Processing of stimulus properties: evidence for dual-task integrality. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 1985; 11: 393–408.

KREMEN WS1, SEIDMAN LJ, FARAONE SV, TOOMEY R, TSUANG MT. The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 2000; 109(4): 743-52.

LIGHT AG, SWERDLOW NR. Future clinical uses of neurophysiological biomarkers to predict and monitor treatment response for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1344(1): 105–119.

LOUZÃ NETO MR, ELKIS H. Esquizofrenia. In: Louzã Neto MR, Elkis H e cols. *Psiquiatria Básica*. 2a. ed. São Paulo: Artmed, 2007.

MA X, WANG Q, SHAM PC, LIU X, RABE-HESKETH S, SUN X, et al. Neurocognitive deficits in first-episode schizophrenic patients and their first-degree relatives. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007; 144B(4): 407-16.

MACHADO A, HAERTEL LM. *Neuroanatomia Funcional*. 3ª Ed. Atheneu: Rio de Janeiro, 2014.

MARI JJ, LEITÃO RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. *Rev. Bras. Psiquiatr*. 2000; 22(1): 15-17.

MARTINOVIC I, DAVIES D, FRANK M, PERITO D, ROS T, SONG D. On the feasibility of side-channel attacks with brain-computer interfaces. Presented at the *Usenix Security Conference*. Seattle, August 2012 (open access).

MATHALON DH, FORD JM, ROSENBLOOM M, PFEFFERBAUM A. P300 reduction and prolongation with illness duration in schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2000; 47(5): 413-427.

MCCARLEY RW, SHENTON ME, O'DONNELL BF, FAUX SF, KIKINIS R, NESTOR PG, et al. Auditory P300 Abnormalities and Left Posterior Superior Temporal Gyrus Volume Reduction in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; 50(3): 190-197.

MONTENEGRO M, VEIGA H, DESLANDES A, CAGY M, MCDOWELL K, POMPEU F, PIEDADE R, RIBEIRO P. Neuromodulatory effects of caffeine and bromazepam on visual event-related potential (P300): a comparative study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63 (2B): 410-5.

MORAN LV, HONG LE. High vs Low Frequency Neural Oscillations in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2011; 37(4): 659–663.

MORSTYN RD, MCCARLEY RW. Altered P300 topography in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1983; 40729 - 734.

MUESER KT, MCGURK SR. Schizophrenia. *Lancet*. 2004; 363: 2063 - 2072.

MUESER KT, SALYERS MP, MUESER PR. A prospective analysis of work in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2001; 27(2): 281–296.

NAATANEN R, PAAVILAINEN P, RINNE T, ALHO K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clin Neurophysiol*. 2007; 118(12): 2544-90.

NASCIMENTO E. *Adaptação e validação do teste WAIS-III para um contexto brasileiro*. Ph.D. Thesis, Instituto de Psicologia, Universidade de Brasília, Brasília 2000.

NIWA S, HIRAMATSU K, SAITOH O, FUKUDA M, KAMEYAMA T, ITOH K et al. Information dysregulation and event-related potentials in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1992; 18(1): 95-105.

OADES RD, WILD-WALL N, JURAN SA, SACHSSE J, OKNINA LB, RÖPCKE B. Auditory change detection in schizophrenia: sources of activity, related neuropsychological function and symptoms in patients with a first episode in adolescence, and patients 14 years after an adolescent illness-onset. *BMC Psychiatry.* 2006; 6:7.

O'DONNELL BF, MCCARLEY RW, POTTS GF, et al. Identification of neural circuits underlying P300 abnormalities in schizophrenia. *Psychophysiology.* 1999; 36(3): 388-398.

OLIVEIRA CEN, SALINA ME, ANNUNCIATO NF. Fatores ambientais que influenciam a plasticidade do SNC. *Acta fisiátrica.* 2001; 8 (1): 6-13.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Schizophrenia fact sheet*. Setembro de 2015. Consultado em julho de 2016.

OWEN MJ, SAWA A, MORTENSEN PB. Schizophrenia. *Lancet.* 2016; 388 (10039): 86-97.

PALMEIRA LF, GERALDES MTM, BEZERRA ABC. Entendendo a esquizofrenia: Como a família pode ajudar no tratamento? 2. ed. Rio de Janeiro: Interciência, 2013.

PALMER BW, HEATON RK, PAULSEN JS, KUCK J, BRAFF D, HARRIS MJ, et al. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology.* 1997; 11(3): 437-46.

PELOSI L, HOLLY M, SLADE T, HAYWARD T, BARRETT G, BLUMHARDT LD. Event-related potential (ERP) correlates of performance of intelligence tests. *Clinical Neurophysiology.* 1992; 84(6): 515-520.

PFEFFERBAUM A, FORD JM, WHITE PM, ROTH WT. P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry.* 1989; 46(11): 1035-44.

POLICH J, KOK A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol.* 1995; 41: 103-146.

POLICH J. Clinical application of the P300 event-related brain potential. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2004; 15(1): 133-61. *Clin Neurophysiol.* 2007; 118(10): 2128–2148.

POLICH J. Clinical application of the P300 event-related brain potential. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2004; 15(1): 133-61.

POLICH J. Updating P300: An Integrative Theory of P3a and P3b. 2007; *Clin Neurophysiol.* 2007; 118(10): 2128–2148.

POPOV T, JORDANOV T, ROCKSTROH B, ELBERT T, MERZENICH MM, et al. Specific cognitive training normalizes auditory sensory gating in schizophrenia: a randomized trial. *Biological psychiatry.* 2011; 69: 465–471.

PORTELLA C1, MACHADO S, ARIAS-CARRIÓN O, SACK AT, SILVA JG, ORSINI M, LEITE MA, SILVA AC, NARDI AE, CAGY M, PIEDADE R, RIBEIRO P. Relationship between early and late stages of information processing: an event-related potential study. *Neurol Int.* 2012; 4(3): e16.

PUGA F, SAMPAIO I, VEIGA H, FERREIRA C, CAGY M, PIEDADE R, RIBEIRO P. The effects of bromazepam on the early stage of visual information processing (P100). *Arq Neuropsiquiatr.* 2007; 65 (4A): 955-9.

QIU Y-Q, TANG Y-X, CHAN RCK, SUN X-Y, HE J. P300 Aberration in First-Episode Schizophrenia Patients: A Meta-Analysis. *Plos One.* 2014; 9(6): e97794.

RENAULT B, RAGOT R, LESÈVRE N, REMOND A. Onset and offset of brain events as indexes of mental chronometry. *Science.* 1982; 215: 1413–1415.

RISSLING AJ, BRAFF DL, SWERDLOW NR, HELLEMANN G, RASSOVSKY Y, SPROCK J, et al. Disentangling early sensory information processing deficits in schizophrenia. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology.* 2012; 123: 1942–1949.

RISSLING AJ, PARK SH, YOUNG JW, RISSLING MB, SUGAR CA, SPROCK J, et al. Demand and modality of directed attention modulate “pre-attentive” sensory processes in schizophrenia patients and nonpsychiatric controls. *Schizophrenia research.* 2013; 146: 326–335.

RITTER W, SIMSON R, VAUGHAN HG JR. Event-related potential correlates of two stages of information processing in physical and semantic discrimination tasks. *Psychophysiology.* 1983; 20: 168–179

SALISBURY DF, SHENTON ME, GRIGGS CB, BONNER-JACKSON A, MCCARLEY RW. Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 2002; 59: 686–694.

SANTO MAR, MUNHOZ MSL, PEIXOTO MAL, HAASE VG, RODRIGUES JL, RESENDE LM. Contribuição do Mismatch Negativity na avaliação cognitiva de indivíduos portadores de esclerose múltipla. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006; 72 (6): 800-7.

SAWAKI R, KATAYAMA J. Difficulty of discrimination modulates attentional capture for deviant information. *Psychophysiology*. 2007; 44 (3) 374–382.

SCORIELS L, BARNETT JH, SOMA PK, SAHAKIAN BJ, JONES PB. Effects of modafinil on cognitive functions in first episode psychosis. *Psychopharmacology*. 2012; 220(2): 249-258.

SCORIELS L, GENARO LT, MORORÓ LGC, KEFFER S, GUIMARÃES ALDV, RIBEIRO PVS, et al. Auditory versus visual neuroplasticity-based cognitive training in schizophrenia: effects on cognition, symptoms and quality of life. In preparation.

SCORIELS L, SALEK RM, GOODBY E, GRAINGER D, DEAN AM, WEST JA, et al. Behavioural and molecular endophenotypes in psychotic disorders reveal heritable abnormalities in glutamatergic neurotransmission. *Transl Psychiatry*. 2015; 5: e540.

SHELLEY AM, WARD PB, CATTS SV, MICHIE PT, ANDREWS S, MCCONAGHY N. Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biological psychiatry*. 1991; 30: 1059–1062.

SHENTON M, KIKINIS R, JOLESZ FA, POLLAK SD, LEMAY M, WIBLE CG et al. Abnormalities of the Left Temporal Lobe and Thought Disorder in Schizophrenia — A Quantitative Magnetic Resonance Imaging Study. *N Engl J Med*. 1992; 327: 604-612.

SHIRAKAWA, I. *Ajustamento social na esquizofrenia*. 4. ed. São Paulo: Casa Leitura Médica, 2009.

SHIRAN A, BREZNITZ Z. The effect of cognitive training on recall range and speed of information processing in the working memory of dyslexic and skilled readers. *Journal of Neurolinguistics*. 2011; 24(5): 524-37.

STRÜBER D, POLICH J. P300 and slow wave from oddball and single-stimulus visual tasks: inter-stimulus interval effects. *Int J Psychophysiol*. 2002; 45(3):187-96.

SUBRAMANIAM K, LUKS TL, FISHER M, SIMPSON GV, NAGARAJAN S, VINOGRADOV S. Computerized cognitive training restores neural activity within the reality monitoring network in schizophrenia. *Neuron*. 2012; 73(4): 842-53.

SUBRAMANIAM K, LUKS TL, GARRETT C, CHUNG C, FISHER M, NAGARAJAN S, VINOGRADOV S. Intensive cognitive training in schizophrenia enhances working memory and associated prefrontal cortical efficiency in a manner that drives long-term functional gains. *NeuroImage*. 2014; 99(1): 281-292.

TAMMINGA CA, BUCHANAN RW, GOLD JM. The role of negative symptoms and cognitive dysfunction in schizophrenia outcome. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998; 13(3): S21–S26.

TSAI G, YANG P, CHUNG LC, LANGE N, COYLE JT. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1998; 44: 1081-9.

UHLHAAS PJ, SINGER W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia, *Nat Rev Neurosci*. 2010; 11: 100-113.

UMBRICHT D, KOLLER R, SCHMID L, SKRABO A, GRÜBEL C, HUBER T, STASSEN H. How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? *Biological psychiatry*. 2003; 53: 1120–1131.

UMBRICHT D, KOLLER R, VOLLENWEIDER FX, SCHMID L. Mismatch negativity predicts psychotic experiences induced by NMDA receptor antagonist in healthy volunteers. *Biological psychiatry*. 2002; 51: 400–406.

URBAN A, KREMLÁČEK J, MASOPUST J, LIBIGER J. Visual mismatch negativity among patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008; 102(1-3):320-8.

VAN DER STELT O, BELGER A. Application of Electroencephalography to the Study of Cognitive and Brain Functions in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2007; 33(4): 955–970.

VAN OS J, KAPUR S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009; 374 (9690): 635–45.

VEIGA H, DESLANDES A, CAGY M, MCDOWELL K, POMPEU F, PIEDADE R, RIBEIRO P. Visual event-related potential (P300): a normative study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62(3A): 575-81.

VERLEGER R. Event-related potentials and cognition: A critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3. *Behavioral and Brain Sciences*. 1988; 11: 343-427.

VIANIN P, POSADA A, HUGUES E, FRANCK N, BOVET P, PARNASE J, JEANNERO M. Reduced P300 amplitude in a visual recognition task in patients with schizophrenia. *NeuroImage*. 2002; 17(2): 911-921.

VINOGRADOV S, FISHER M, DE VILLERS-SIDANI E. Cognitive training for impaired neural systems in neuropsychiatric illness. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37 (1): 43-76.

WARBURTON DM. Nicotine as a cognitive enhancer. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1992; 16(2): 181-91.

WINTERER G, EGAN MF, RAEDLER T, SANCHEZ C, JONES DW, COPPOLA R, WEINBERGER DR. P300 and genetic risk for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60(11): 1158-67.

ANEXO A - TCLE para o grupo controle

Versão controle 01 – 11/09/15



Universidade Federal do Rio de Janeiro

Instituto de Ciências Biomédicas

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto:

**Treinamento cognitivo computadorizado para esquizofrenia no
Brasil**

Você está sendo convidado a participar como voluntário saudável de um estudo sobre o efeito de um treinamento por computador sobre a capacidade de pacientes com esquizofrenia em aprender, lembrar e se concentrar e o impacto que ele pode ter nas substâncias do corpo relacionados a esses critérios. Leia atentamente, a seguir, em que consiste esta participação aqui proposta. Você será orientado sobre os procedimentos da pesquisa por um membro da pesquisa e terá a oportunidade de esclarecer qualquer dúvida que tiver quanto à pesquisa feita.

A pesquisa consistirá em fazer testes no computador e no papel, e testes que avaliam o funcionamento do seu cérebro, através da sua resposta a sons e dos movimentos dos seus olhos. Também coletaremos 20 mililitros de sangue (equivalente a uma colher de sopa e meia) de uma veia do seu braço para medir algumas substâncias do corpo que podem ser relacionadas a capacidade em aprender, lembrar e se concentrar.

Esse estudo não contém riscos importantes. Os únicos

inconvenientes podem estar relacionados com a coleta de sangue, que pode trazer um desconforto mínimo relacionado ao furo com a agulha.

Você terá liberdade de sair da pesquisa em qualquer fase, caso precise; sendo que não haverá prejuízo algum à ele, caso queira fazê-lo. Haverá garantia de sigilo, por parte de todos aqueles que estarão envolvidos no processo de pesquisa, assegurando a sua privacidade.

Os dados obtidos não poderão ser usados para outros fins que não os previstos no protocolo. Em caso de qualquer tipo de dano previsto ou não no termo de consentimento e resultante da participação no estudo, você terá direito à assistência integral e indenização.

Esclarecimento sobre qualquer tópico dessa pesquisa incluindo dúvidas nos procedimentos envolvidos deverá ser feito com o responsável pela pesquisa em questão: **Professor Dr. Rogério Arena Panizzutti** (tel: 21-2562-6390, 21-9909-0498; email: rogerio@icb.ufrj.br).

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Psiquiatria IPUB/UFRJ Avenida Venceslau Brás, 71 Fundos, Prédio da Direção 2º andar, Rio de Janeiro, RJ, Brasil CEP 22290-140, telefone **38735510**, de segunda a sexta, das 9 às 16 horas, ou através do email: *comite.etica@ipub.ufrj.br*.

“Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim.

Eu discuti com o Dr. _____, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será assinado e todas as páginas rubricadas, em duas vias. Eu receberei uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE.”

Nome do participante

_____ Data: __/__/____

Assinatura do Participante

_____ Data: __/__/____

Assinatura do pesquisador

ANEXO B - TCLE para o grupo esquizofrenia

Versão 05 – 03/02/16



Universidade Federal do Rio de Janeiro

Instituto de Ciências Biomédicas***Termo de Consentimento Livre e Esclarecido***

Projeto:

Treinamento cognitivo computadorizado para esquizofrenia no Brasil

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo sobre o efeito de um treinamento por computador sobre a sua capacidade de aprender, lembrar e se concentrar e o impacto que ele pode ter nas substâncias do corpo relacionados a esses critérios. Leia atentamente, a seguir, em que consiste esta participação aqui proposta.

Pesquisas realizadas anteriormente observaram que um treinamento composto por exercícios em computador pode melhorar como aprendemos, lembramos e nos concentramos. Nessa pesquisa pretendemos avaliar se este tipo de treinamento por computador pode beneficiar os brasileiros.

Você será orientado sobre os procedimentos da pesquisa por um membro da pesquisa e terá a oportunidade de esclarecer qualquer dúvida que tiver quanto à pesquisa feita.

A pesquisa consistirá em duas fases:

- Primeira fase: Você irá realizar exercícios no computador por 1 hora por dia, 5 vezes por semana (com exceção dos fins de semana) até completar 40 horas de treinamento.
- Segunda fase: Você virá antes, no meio e no final da realização desses exercícios para fazer testes no computador e no papel. Também preencherá alguns questionários e coletaremos 20 mililitros de sangue (equivalente à uma colher de sopa e meia) de uma veia do seu braço para medir algumas substâncias do corpo que podem ser relacionadas a melhora da sua capacidade em aprender, lembrar e se concentrar graças ao treinamento no computador.

Você também terá a possibilidade de fazer outros testes que avaliam o funcionamento do seu cérebro, através da sua resposta a sons e dos movimentos dos seus olhos.

Não existem métodos alternativos, cientificamente validados, para o tratamento cognitivo de pacientes com esquizofrenia.

Esse estudo não contém riscos importantes. Os únicos inconvenientes podem estar relacionados com a coleta de sangue, que pode trazer um desconforto mínimo relacionado ao furo com a agulha. A resposta ao som é feita com um som de duração menor que um segundo e de intensidade similar à de uma sirene de ambulância.

Você terá liberdade de sair da pesquisa em qualquer fase, caso precise; sendo que não haverá prejuízo algum a ele, caso queira fazê-lo. Haverá garantia de sigilo, por parte de todos aqueles que estarão envolvidos no processo de pesquisa, assegurando a sua privacidade.

Os dados obtidos não poderão ser usados para outros fins que não os previstos no protocolo. Em caso de qualquer tipo de dano previsto ou não no termo de consentimento e resultante da participação no estudo, vocês terão direito à assistência integral e indenização.

Esclarecimento sobre qualquer tópico dessa pesquisa incluindo dúvidas nos procedimentos envolvidos deverá ser feito com o responsável pela pesquisa em questão:

Professor Dr. Rogério Arena Panizzutti (tel: 21-2562-6390, 21-9909-0498; e-mail: rogerio@icb.ufrj.br).

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Psiquiatria IPUB/UFRJ Avenida Venceslau Brás, 71 Fundos, Prédio da Direção 2º andar, Rio de Janeiro, RJ, Brasil CEP 22290-140, telefone **38735510**, de segunda a sexta, das 9 às 16 horas, ou através do e-mail: *comite.etica@ipub.ufrj.br*.

“Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim.

Eu discuti com o/a Dr. _____, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem perda de atendimento nesta Instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será assinado e todas as páginas rubricadas, em duas vias. Eu receberei uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE.”

Nome do participante

Data: __/__/__

Assinatura do Participante

_____ Data: __/__/_____
Assinatura do Representante Legal

_____ Data: __/__/_____
Assinatura do pesquisador

ANEXO C – APROVAÇÃO DO PROJETO PELA CONEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

CEP - MEMO - n.º 931/12

Rio de Janeiro, 06 de agosto de 2012.

Do Coordenador do CEP

A(o): Sr.(a) Pesquisador(a): Rogério Arena Panizzutti

Assunto: Projeto Aprovado com recomendação pela CONEP.

Referência: Projeto n.º 085/11 - CEP

Título: "Treinamento cognitivo computadorizado para esquizofrenia no Brasil."

Sr.(a) Pesquisador(a),

Encaminho à V. S.a., em anexo, cópia do Parecer nº 284/2012, recebido em 06/08/2012, o qual informa a "APROVAÇÃO COM RECOMENDAÇÃO" do Projeto acima referenciado, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

Informo que a citada pesquisa só poderá ser iniciada após o cumprimento da recomendação atestado por este CEP.

Solicita-se que as respostas, que digam respeito ao projeto, sejam enviadas - duas vias digitais - de forma ordenada e com indicação clara dos locais das alterações, observando-se o disposto no Ofício Circular n. 060/2011, disponível em:

<http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/Oficio_Circular_060_lista_checagem_resposta_recurso.pdf>

Atenciosamente,

Prof. Carlos Alberto Guimarães
Coordenador do CEP

Comitê de Ética em Pesquisa
Projeto nº 085.11 - CEP



**CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA**

PARECER N.º 284/2012

Registro CONEP 16818 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

FR – 443752

Processo nº 25000.010610/2012-94

Projeto de Pesquisa: "Treinamento cognitivo computadorizado para esquizofrenia no Brasil."

Pesquisador Responsável: Rogerio Arena Panizzutti

Instituição: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro (CENTRO ÚNICO)

CEP de origem: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/ Faculdade de Medicina/ FM/ HUCFF/ UFRJ

Área Temática Especial: Procedimentos novos, Pesquisa com Cooperação estrangeira

Patrocinador: National Institute of Health

Sumário geral do protocolo

Introdução: Um grande desafio para a biomedicina do século 21 é desenvolver um tratamento eficaz para a disfunção cognitiva da esquizofrenia, pois representa um determinante crítico do resultado funcional e é um dos principais contribuintes para os altos custos associados ao desemprego e perda de produtividade. Ao contrário de outros métodos de remediação cognitiva, usamos exercícios de treinamento cognitivo computadorizado baseados em neurociência, em que o usuário deve realizar com sucesso milhares de exercícios de aprendizagem progressivamente mais difíceis e individualmente adaptáveis, para melhorar o processamento sensorial inicial, a atenção, e os processos de memória de trabalho.

Objetivos: Desenvolver competências de investigação entre os psiquiatras no Brasil no estudo da cognição em esquizofrenia e adaptar o nosso estudo do treinamento cognitivo baseado em neurociência na esquizofrenia ao ambiente sócio-cultural de um país em desenvolvimento e realizar um ensaio clínico neste contexto.

Objetivo específico: Construir um ambiente adequado para a investigação na cognição de pacientes com esquizofrenia, na Universidade Federal do Rio de Janeiro. Isso irá incluir o fornecimento de formação adequada aos nossos colaboradores pesquisa clínica no Brasil e adaptar as nossas ferramentas de pesquisa para essa configuração. 2. Para desenvolver as modificações necessárias para os exercícios de treinamento cognitivo para uso com a população de pacientes brasileiros. 3. Para realizar um estudo controlado randomizado de neuroplasticidade baseado treinamento computadorizado cognitiva versus uma condição de controle ativo (jogos de computador graficamente interessante) para os participantes com esquizofrenia crônica no Rio de Janeiro, Brasil.

Desenho do estudo: Estudo controlado randomizado de neuroplasticidade baseado treinamento computadorizado cognitiva versus uma condição de controle ativo (jogos de computador graficamente interessante) para os participantes com esquizofrenia crônica no Rio de Janeiro, Brasil.

Métodos: A. Construção de Infra-estrutura de Pesquisa no Brasil para Estudar a Cognição na Esquizofrenia: Na fase 1 do nosso projeto (Ano 1), iremos desenvolver a infra-estrutura de pesquisa necessária para investigar o treinamento cognitivo na esquizofrenia, na Universidade Federal do Rio de Janeiro no Brasil. Vamos também iniciar o processo de adaptação do software para uso no Brasil.

Nos primeiros seis meses do ano 1, Dr. Panizzutti irá recrutar e proporcionar treinamento específico em pesquisa para uma equipe formada por: um gerente de pesquisa, dois assistentes de pesquisa e um neuropsicólogo. Dra. Vinogradov servirá como um co-mentor para a equipe, e o neuropsicólogo irá visitar o laboratório da Dra. Vinogradov para receber treinamento nos procedimentos do protocolo do estudo. No segundo semestre do ano 1, a equipe vai organizar e equipar uma área de pesquisa, e vai recrutar 20 pacientes com esquizofrenia para entrevistas semi-estruturadas de diagnóstico e avaliação da cognição, dos sintomas e da qualidade de vida. Estes indivíduos com esquizofrenia, bem como 20 voluntários saudáveis, irão treinar em versões adaptadas do software de treinamento cognitivo que desenvolvidos pelo Dr. Panizzutti e seus colegas para o Brasil. Esses dois grupos de indivíduos (esquizofrenia e voluntários saudáveis) vão dar feedback sobre as modificações adicionais que serão necessárias. Na Fase 2 do estudo (Ano 2 e 3), vamos realizar um estudo controlado randomizado de treinamento cognitivo na esquizofrenia no Brasil.

B. Supervisão de Pesquisa e Controle de Qualidade: Dr. Panizzutti irá estabelecer e conduzir uma reunião de pesquisa semanal com a equipe brasileira para discutir e avaliar a literatura relevante, e para discutir a implementação e o andamento do projeto. Dr. Vinogradov e sua equipe em San Francisco participarão mensalmente em reuniões pela Web com a equipe no Rio de Janeiro para discutir quaisquer questões operacionais, bem como decidir sobre outros possíveis expertises de pesquisa ou procedimentos de controle de qualidade que talvez precisem ser adicionado ao grupo. Todas as medidas de diagnóstico, clínicas e cognitivas serão avaliadas para a fidelidade ao protocolo e a confiabilidade entre avaliadores. Os co-investigadores, Wagner Gattaz, MD, Ph.D. e Rodrigo Bressan, MD, Ph.D. são pesquisadores em esquizofrenia internacionalmente reconhecidos, que têm uma vasta experiência em avaliações clínicas e neurocognitivas de pacientes brasileiros com esquizofrenia (4-9). Eles vão consultar com os co-investigadores em todos os aspectos de confiabilidade e controle de qualidade das avaliações clínicas e cognitivas. Eles terão teleconferências mensais com o Dr. Panizzutti e vão visitar o Rio de Janeiro uma vez por trimestre.

C. Desenvolvimento de Modificações Culturalmente Apropriadas nos Exercícios de Treinamento Cognitivo. A linguagem e os sons a serem utilizados como estímulos de treinamento serão cuidadosamente adaptados. Exercícios baseados em linguagem serão traduzidos para o Português, mas, além disso todos os estímulos sonoros usados nos exercícios serão baseados no repertório de sons utilizados na língua Portuguesa. Além disso, a linguagem e as instruções serão desenhadas para serem de fácil compreensão pelos pacientes com menor escolaridade e menor exposição à tecnologia da informação. A versão brasileira do treinamento cognitivo será desenvolvida em estreita colaboração entre a Posit Science Inc., a co-investigadora Aniela Improta, Ph.D., e Dr. Panizzutti. Dra. Improta é uma professora de lingüística da Universidade Federal do Rio de Janeiro, com formação em pesquisa em neurociência cognitiva e profundo conhecimento das características acústicas e lingüísticas do Português Brasileiro. Ela vai coordenar a tradução dos materiais falados nos exercícios para o Português, supervisionando a gravação e o processamento de estímulos em frases e histórias, e otimizando as sílabas nos estímulos e o processamento para combinar com o inventário fonético da língua Portuguesa.

Vamos testar os protótipos do programa de treinamento cognitivo brasileiro primeiro através de aplicação única em indivíduos saudáveis, seguido por estudos em indivíduos com esquizofrenia. Os seguintes parâmetros serão estudados: a adesão ao programa de treinamento, e a progressão e o desempenho nos exercícios.

D. Ensaio Clínico de Treinamento Cognitivo Baseado em Neuroplasticidade. Design do Estudo: Nos anos 2 e 3 do projeto, vamos realizar um ensaio clínico randomizado controlado. Oitenta participantes com esquizofrenia serão recrutados, avaliados e estratificados por idade, gênero e educação. Os voluntários serão então aleatoriamente designados para receber, ao longo das seguintes 12 semanas, 40 horas de treinamento cognitivo ou de uma condição de controle de jogos comerciais de computador. Ambos os grupos serão comparáveis em termos de quantidade de contato pessoal e de tempo de computador. Os participantes serão

Cont. Parecer CONEP n.º 284/2012

avaliados no início e após a conclusão da intervenção (3-4 meses após o início do estudo) para adesão ao protocolo, neurocognição, e sintomas.

Os Voluntários do Estudo: Indivíduos com esquizofrenia crônica serão recrutados dos ambulatórios e hospital de dia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro e dos Centros Comunitários de Atenção Psicossocial (CAPS), na região metropolitana do Rio de Janeiro. Anúncios do estudo serão publicados nas clínicas e voluntários serão auto-referidos ou encaminhados por seus médicos. A fim de aumentar as referências por médicos, pessoal da pesquisa proporcionará palestras no local para aumentar a consciência dos clínicos da carga significativa relacionada com a disfunção cognitiva na esquizofrenia, e a fundamentação das abordagens de treinamento cognitivo para a doença.

Procedimento de Triagem e Avaliação Inicial: Todos os pacientes encaminhados ou auto-referidos receberão, durante sua primeira reunião com o pessoal do projeto, uma entrevista de triagem para determinar a elegibilidade ao estudo. Os voluntários receberão uma entrevista de pesquisa de diagnóstico e avaliações iniciais espalhadas por três visitas separadas durante a primeira semana de participação no estudo. Assistentes de pesquisa, então, irão estratificar os indivíduos por idade, gênero e educação, e randomizar o novo participante para o grupo de treinamento cognitivo ativo (TC) ou para o grupo controle de jogos de computador (JC).

Esquema de Intervenção "Duplo-cego": Pessoal de pesquisa "cego" à condição de tratamento do voluntário irá realizar as avaliações (neurocognição, sintomas e qualidade de vida). Um assistente de pesquisa independente e separado irá realizar a estratificação, randomização, e definição do grupo, e também vai supervisionar e acompanhar a participação dos sujeitos na condição TC ou JC. O assistente de pesquisa irá trabalhar com pacientes em uma sala de treinamento com computador em separado e designada. O sucesso do duplo-cego será avaliado pós-tratamento para cada paciente e cada membro da equipe que realizou a avaliação dos resultados. Pacientes irão selecionar sua própria programação conveniente de treinamento. Indivíduos de ambos os grupos terão como objetivo treinar cinco horas por semana em sessões de uma h/ora cada, com a expectativa realista de que isso não será possível para cada semana de participação. No entanto, todos os esforços serão feitos para garantir que os indivíduos treinem não menos que 3, e não mais que sete horas por semana. As salas de treinamento com computador também estarão disponíveis para chegada se marcação, 09:00-17:00, de segunda a sexta-feira. Para reembolsar suas despesas para participar no estudo, os indivíduos serão pagos R\$ 8 por cada visita feita (avaliação ou treinamento). Treinamento Cognitivo Auditivo: Posit Science Inc. irá fornecer e ajudar a desenvolver o protótipo de software brasileiro para o treinamento auditivo cognitivo (TC), que descrevemos em mais detalhes previamente (1). O programa TC consiste em um conjunto de exercícios informatizados destinados a melhorar a velocidade e a precisão do processamento da informação auditiva ao acoplar sistemas neuromoduladores envolvidos na atenção e recompensa. Estes exercícios ajustam continuamente o nível de dificuldade para o desempenho do usuário se manter com uma taxa de aproximadamente 85% de respostas corretas. Exercícios com respostas corretas são recompensados com pontos e animações. Em cada uma hora de treinamento, o participante irá trabalhar com 4 de 6 exercícios por 15 min. por exercício. A execução será monitorada por dados enviados eletronicamente após cada sessão de treinamento. O software TC rastreia automaticamente a progressão, bem como nível de desempenho através dos exercícios.

Condição Controle de Jogos de Computador: A fim de determinar a especificidade dos efeitos do TC, a intervenção controle deve controlar os efeitos da exposição ao computador, do contato com o pessoal de pesquisa e dos reembolsos monetários. Indivíduos no grupo controle jogarão jogos de computador brasileiros disponíveis comercialmente pelo mesmo número de horas que os indivíduos do grupo TC, e receberão a mesma quantidade de contato com o pessoal e os reforços que o grupo experimental (como descrito em 1).

Crerérios de inclusão/exclusão: Crerérios de inclusão serão: diagnóstico clínico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo com base em crerérios do DSM-IV, idade 18-60 anos, Português como idioma principal (aprendido antes dos 12 anos), e nenhuma condição neurológica ou médica grave que impeça a participação no estudo.

Cont. Parecer CONEP n.º 284/2012

Os critérios de exclusão serão: Quociente de Inteligência (QI) <70; e dependência de substâncias ativa (DSM-IV). O procedimento de pesquisa será explicado aos pacientes e, se eles concordarem em se voluntariar para o estudo, eles darão o consentimento informado.

Riscos/Benefícios: Os riscos potenciais associados à participação no estudo são o risco de ansiedade e / ou fadiga durante as avaliações ou durante as intervenções, e a perda de confidencialidade, como resultado da identificação dos dados descritivos e clínicos obtidos. A instituição irá fornecer atendimento e compensação em caso de quaisquer danos relacionados à participação na pesquisa.

Os benefícios potenciais relacionados a participação no estudo incluem a recuperação/melhora de funções cerebrais, que podem se refletir em melhora da qualidade de vida dos voluntários da pesquisa, como observado previamente (2).

O treinamento cognitivo tem sido estudado por grupos de pesquisa em todo o mundo, com o suporte financeiro das principais agências de fomento, como o National Institute of Health dos EUA. Entretanto, ao contrário das medicações vendidas pela indústria farmacêutica, o treinamento cognitivo deve ser desenvolvido tendo em vista as características da língua de cada nação. O Brasil não pode ficar atrás neste esforço. Temos que aproveitar este momento para desenvolvermos e testarmos um treinamento cognitivo adequado para nossa população e que possa ser oferecido com custo baixo, inclusive através do SUS. Utilizando o treinamento cognitivo o paciente com esquizofrenia terá um melhor prognóstico, possivelmente necessitando de menos medicamentos antipsicóticos e podendo ainda voltar a realizar atividade produtiva.

A pesquisa será encerrada ou suspensa caso ocorra quaisquer agravos físicos, mentais ou psicológicos aos indivíduos envolvidos. Os resultados desta pesquisa, positivos ou não, serão tornados públicos através de diversos métodos, tais como conferências científicas, publicações e reportagens na mídia.

Destinação das amostras: O projeto em tela não prevê o manejo de amostras biológicas.

Local de realização

Trata-se de um projeto nacional e unicêntrico. O país de origem do estudo são os Estados Unidos e foi apresentada carta de aprovação do país de origem. No mundo o total de sujeitos de pesquisa é de 120, todos no centro em tela.

Apresentação do protocolo

Os seguintes documentos foram apresentados no CD-ROM do protocolo em tela: Folha de Rosto, Projeto de Pesquisa, Link Currículo Plataforma Lattes dos Pesquisadores, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação de Indivíduos com Esquizofrenia, Cronograma de Execução da Pesquisa, Orçamento Financeiro Detalhado, Justificativa de Participação de indivíduos portadores de incapacidade mental no projeto "Treinamento cognitivo computadorizado para esquizofrenia no Brasil", Encaminhamento do ICB –UFRJ ao CEP-HUCFF, Carta sobre o cumprimento da Resolução 196/96, Tradução da Carta sobre o cumprimento da Resolução 196/96, Carta do Serviço de Psiquiatria e Psicologia Médica ao CEP-HUCFF, Declaração de Concordância da Direção do HUCFF, Carta da Embaixada Norte Americana sobre o Financiamento do Projeto, Tradução da Carta da Embaixada Norte Americana sobre o Financiamento do Projeto, Clearance Status Snapshot, Parecer CEP nº600/11, sobre Protocolo de Pesquisa (Pendência), Carta de Esclarecimento referente ao parecer do CEP, Anexos (Projeto Revisado "Treinamento cognitivo computadorizado para esquizofrenia no Brasil", Folha de Rost, Cartas de Concordância – Aniela Improta, Cartas de Concordância – Rodrigo Bressan, Cartas de Concordância – Melissa Fisher, Cartas de Concordância – Wagner Gattaz, Cartas de Concordância – Sophia Vinogradov, Currículo Pesquisadores Estrangeiros – Melissa Fisher, Currículo Pesquisadores Estrangeiros – Melissa Fisher (Tradução Currículo Pesquisadores Estrangeiros – Sophia Vinogradov Currículo Pesquisadores Estrangeiros –Sophia Vinogradov (Tradução)- Carta Posit Science, Carta Posit Science (Tradução), Clearance Status Snapshot, Clearance Status Snapshot (Tradução), TCLE Modificado, TCLE Modificado (Grifado), Entrevista Clínica Semi-

Cont. Parecer CONEP n.º 284/2012

Estruturada DSM-IV); Parecer CEP n.º 689/11, sobre Protocolo de Pesquisa (Pendência), Carta de Esclarecimento referente ao parecer do CEP, Folha de Rosto, Entrevista Clínica Semi-Estruturada DSM-IV e Parecer CEP n.º 704/11, sobre Protocolo de Pesquisa (Aprovado).

Os seguintes documentos foram apresentados no CD-ROM de respostas do protocolo em tela: Parecer CEP-HUCFF, N.º 420112; Parecer CONEP, N.º 147/2012; Carta de Esclarecimento referente ao parecer do CONEP; Parecer CEP-HUCFF (12/04/2012) Carta de Esclarecimento referente ao parecer do CEP-HUCFF (12/04/2012); Anexos: - Projeto Revisado "Treinamento cognitivo computadorizado para esquizofrenia no Brasil"; - TCLE Modificado (com numeração própria); - TCLE Modificado (Grifado); Parecer CEP-HUCFF (19/04/2012).

Considerações sobre a análise de respostas do parecer CONEP n.º 147/2012 sobre o projeto em questão:

1. Quanto ao projeto de pesquisa:

- a. No item 2.D.ii., lê-se: "Os Voluntários do Estudo: Indivíduos com esquizofrenia crônica serão recrutados dos ambulatórios e hospital de dia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro e dos Centros Comunitários de Atenção Psicossocial (CAPS), na região metropolitana do Rio de Janeiro. Anúncios do estudo serão publicados nas clínicas e voluntários serão auto-referidos ou encaminhados por seus médicos (grifo nosso)". Solicita-se que o anúncio proposto seja apresentado para análise. Considerando que a doença dos sujeitos de pesquisa demanda cuidados prolongados não cabe a auto-referência. Solicita-se portanto que os pacientes sejam sempre indicados pela equipe de referência do SUS.

Resposta: "Item 2.D.ii – Realizada alteração conforme solicitado: "Indivíduos com esquizofrenia crônica serão recrutados dos ambulatórios e hospital de dia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro e dos Centros Comunitários de Atenção Psicossocial (CAPS), na região metropolitana do Rio de Janeiro a partir da indicação da equipe de referência do SUS."

Análise: Pendência atendida.

- b. No item 2.D.v., lê-se: "O programa Treinamento Auditivo Cognitivo (TC) consiste em um conjunto de exercícios informatizados destinados a melhorar a velocidade e a precisão do processamento da informação auditiva ao acoplar sistemas neuromoduladores envolvidos na atenção e recompensa (...) Exercícios com respostas corretas são recompensados com pontos e animações. (grifo nosso)". Solicita-se esclarecer o que ocorrerá diante de respostas incorretas durante a utilização do programa de TC, bem como estratégias de prevenção para eventuais situações contrangedoras para o sujeito de pesquisa.

Resposta: "Item 2.D.v – Realizada revisão conforme solicitado. "Exercícios com respostas corretas são recompensadas com pontos e animações. Respostas incorretas serão sinalizadas com um som. Os sujeitos de pesquisa realizarão os exercícios com privacidade, utilizando um fone de ouvido e tendo acesso exclusivo à tela de computador, prevenindo desta forma eventuais situações constrangedoras."

Análise: pendência atendida.

2. Quanto ao TCLE:

- a. Deve ser informado que o mesmo será elaborado em duas vias, sendo uma retida com o pesquisador responsável e outra com o sujeito de pesquisa (Resolução CNS 196/96 item IV.2."d", VI.2."g"). Solicita-se incorporar ao TCLE a página de assinaturas. Se por questões de configuração tal página continuar constituindo-se uma folha em separado, solicita-se o cuidado de obter a rubrica do sujeito de pesquisa nas demais folhas do TCLE, considerando-se a proteção do sujeito bem como do pesquisador. (Resolução CNS 196/96 item IV.2."c").

Cont. Parecer CONEP n.º 284/2012

Resposta: Realizada correção referente a necessidade de duas vias do TCLE conforme a solicitação do CONEP. "O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será assinado e todas as páginas rubricadas, em duas vias. Eu receberei uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)." Página 2 de 3.

Análise: pendência atendida.

- b. Na página 1 de 3 lê-se: "Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo sobre o efeito de um treinamento por computador sobre a nossa capacidade de ouvir, aprender e lembrar (grifo nosso)". Tendo em vista a ambiguidade que o pronome utilizado pode ocasionar, solicita-se a substituição do termo em destaque. Sugere-se, por exemplo, substituir por: "Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo sobre o efeito de um treinamento por computador sobre a sua capacidade de ouvir, aprender e lembrar".

Resposta: "Na página 1 de 3 realizada correção como solicitado pelo CONEP. "Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo sobre o efeito de um treinamento por computador sobre a sua capacidade de ouvir, aprender e lembrar. Leia atentamente, a seguir, em que consiste esta participação aqui proposta."

Análise: pendência atendida.

- c. Na página 1 de 3 lê-se: "Pesquisas realizadas anteriormente observaram que um treinamento composto por exercícios em computador é capaz de melhorar como ouvimos, aprendemos e lembramos (grifo nosso)". Considerando a possibilidade do treinamento, ainda em fase de teste, não ser eficaz em todos os sujeitos de pesquisa, e ainda para não induzir o sujeito, solicita-se que o termo em destaque seja substituído por "pode".

Resposta: "Na página 1 de 3 realizada correção como solicitado pelo CONEP. "Pesquisas realizadas anteriormente observaram que um treinamento composto por exercícios em computador pode melhorar como ouvimos, aprendemos e lembramos."

Análise: pendência atendida.

- d. Na página 1 de 3 lê-se: "Primeira fase: O voluntário será orientado sobre os procedimentos da pesquisa por um membro da pesquisa (...)". Tendo em vista que o TCLE é um documento que deve ser direcionado ao sujeito de pesquisa, solicita-se que o termo "o voluntário" seja substituído por "você" em todo o documento.

Resposta: "Realizada alteração do termo O voluntário para "você" conforme solicitado. Nas linhas 7, 15, 19, 21 e 28 do TCLE."

Análise: pendência atendida.

- e. Na página 2 de 3 lê-se: "Não existem métodos ou procedimentos alternativos nessa pesquisa, sendo o procedimento explicado anteriormente o único ao qual o voluntário será submetido". Tal como a frase está disposta, leva a crer que o procedimento a ser utilizado é o único disponível para o que está sendo proposto. Considerando que há outras opções para o tratamento cognitivo de pacientes com esquizofrenia, e que o sujeito de pesquisa tem direito a ter conhecimento dessa informação, para só então decidir em participar, solicita-se adequação.

Resposta: "Esclarecemos que no momento não há outras opções cientificamente validadas para o tratamento cognitivo de pacientes com esquizofrenia."

Análise: Não é aceitável afirmar que não existem outras opções cientificamente validadas para tratamento cognitivo em pacientes com esquizofrenia, sendo que o objetivo do presente estudo é a validação da proposta apresentada. Por essa razão recomenda-se que o seguinte texto "Esclarecemos que no momento não há outras opções cientificamente validadas para o tratamento cognitivo de

Cont. Parecer CONEP n.º 284/2012

pacientes com esquizofrenia." passe a ter a seguinte redação: esclarecemos que no momento a opção apresentada é uma das poucas opções existentes para o tratamento cognitivo de pacientes com esquizofrenia.

- f. Na página 2 de 3 lê-se: "Em caso de dano pessoal causado diretamente pelos procedimentos da pesquisa, o voluntário terá direito a indenização e tratamento na instituição (grifo nosso)". Não é eticamente aceitável restringir esse direito somente quando for estabelecida uma relação direta de causalidade. Ressalta-se que os sujeitos da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano previsto ou não no termo de consentimento e resultante de sua participação no estudo, além do direito à assistência integral, têm direito à indenização, conforme itens V.5 e V.6 da Resolução CNS 196/96. Solicita-se adequação.

Resposta: "Na página 2 de 3 onde lê-se : "Em caso de dano pessoal causado diretamente pelos procedimentos da pesquisa, o voluntário terá direito a indenização e tratamento na instituição (grifo CONEP)". Foi alterado por "Em caso de qualquer tipo de dano previsto ou não no termo de consentimento e resultante de sua participação no estudo, terão direito à assistência integral e indenização.""

Análise: pendência atendida

- g. Na página 2 de 3 lê-se: "Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/HUCFF/UFRJ – Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, nº255 – Cidade Universitária/Fundão - Sala 01D-46/1º andar; telefone 2562-2480, de segunda a sexta, das 8 às 15 horas, ou através do email: cep@hucff.ufrj.br (grifo nosso)". Solicita-se que o e-mail seja devidamente corrigido.

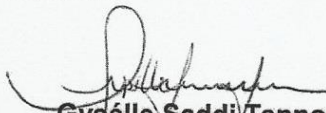
Resposta: "Foi realizada a correção do email do CEP-HUCFF conforme orientação."

Análise: pendência atendida

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, devendo o CEP verificar o cumprimento das questões acima, antes do início do estudo.

Situação: **Protocolo aprovado com recomendação.**

Brasília, 28 de junho de 2012.


Gyselle Saddi Tannous
 Coordenadora da CONEP/CNS/MS