



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS E LETRAS
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E COMPORTAMENTO**



JAYANA RAMALHO VENTURA

**SONO E MEMÓRIA EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA E
PARENTES NÃO ACOMETIDOS**

**JOÃO PESSOA
2016**

JAYANA RAMALHO VENTURA

**SONO E MEMÓRIA EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA E
PARENTES NÃO ACOMETIDOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, como requisito para obtenção do título de Mestre em Neurociência Cognitiva e Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Natanael Antonio dos Santos.

Co-orientador: Prof. Dr. Michael Jackson Oliveira de Andrade.

**JOÃO PESSOA
2016**

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

V468ss Ventura, Jayana Ramalho.

Sono e Memória em Pacientes com Esquizofrenia e
Parentes Não Acometidos / Jayana Ramalho Ventura. -
João Pessoa, 2016.

81 f. : il.

Orientação: Natanael Antonio dos Santos.

Coorientação: Michael Jackson Oliveira de Andrade.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Esquizofrenia. 2. Parentes. 3. Memória. 4. Sono. I.
Santos, Natanael Antonio dos. II. Andrade, Michael
Jackson Oliveira de. III. Título.

UFPB/BC

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS E LETRAS
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO


Dissertação de Mestrado


Sono e Memória em Pacientes com Esquizofrenia e Parentes Não Acometidos

Discente: Jayana Ramalho Ventura

Orientador: Prof. Dr. Natanael Antonio dos Santos

A Banca Examinadora, composta pelos membros abaixo, aprovaram esta Dissertação de Mestrado em: 29 de abril de 2016.


Prof. Dr. Natanael Antonio dos Santos (orientador)
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)


Prof. Dr. Josemberg Moura de Andrade (membro interno)
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Prof.^a Dr.^a Renata Maria Toscano Barreto Lyra Nogueira (membro externo)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof.^a Dr.^a Melyssa Kellyane Cavalcanti Galdino (suplente interno)
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

À Deus e à minha família,
pelo fôlego de vida e amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela oportunidade de viver e vencer cada oportunidade pela graça.

A minha mãe amada Hélia Ramalho, meu pai amado José Ventura Filho e aos meus irmãos Joel Ventura e Júlio Ventura, pelo amor verdadeiro, compreensão constante, motivação e exemplos de valores e princípios que me inspiram a acreditar, sorrir e seguir.

A minha irmã Silvana Queiroga, pela lealdade, reforços e apoio fundamental.

Ao meu orientador Prof. Dr. Natanael Antonio dos Santos, por acreditar no meu trabalho e me ensinar os melhores caminhos a seguir.

A minha banca examinadora Prof. Dr. Renata Nogueira, Prof. Dr. Josemberg Andrade e Prof. Dr. Mellyssa Cavalcanti, pelo carinho e contribuições essenciais e valiosas para meu crescimento acadêmico.

Ao meu amigo Michael Andrade, pela amizade, dedicação e aprendizado constante.

A minha amiga Nayana Gouveia, pelo empenho e dedicação.

A minha amiga Jéssica Santana, pela luta, vitória e companhia.

A minha amiga Renata Fernandes, pelo envolvimento e amor fraternal e sincero.

Aos Centros de Atenção Psicossocial de João Pessoa III (CAPS III), pela confiança nesta pesquisa e por ter disponibilizado espaço para tal, especialmente nas pessoas de Leonice e Tereza.

À Universidade Federal da Paraíba, meu berço científico que me proporcionou grandes conhecimentos de vida, acadêmicos e profissionais.

Ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, sonhado pelo Prof. Dr. Natanael, e que possibilitou a concretização dos meus caminhos nesta área.

Ao Centro Universitário de João Pessoa, pelo incentivo e valorização profissional, especialmente nas pessoas de Angela Coelho, Cristiane Galvão e Rosalvo Zózimo.

A todos os participantes colaboradores do estudo, por serem fundamentais neste processo e para tal que todo resultado retorna.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	10
SEÇÃO I – INTRODUÇÃO GERAL	11
SEÇÃO II – OBJETIVOS E HIPÓTESES	15
2.1 Objetivo geral.....	15
2.2 Objetivos específicos.....	15
2.3 Hipóteses.....	15
SEÇÃO III – MÉTODO	16
3.1 Delineamento do Estudo.....	16
3.2 Local da Pesquisa	16
3.3 Participantes	16
3.4 Instrumentos	17
3.5 Procedimentos	18
3.6 Aspectos éticos	19
SEÇÃO IV – ARTIGO 1: Funções cognitivas de Pacientes com Esquizofrenia e de Parentes Não Acometidos: uma revisão sistemática.....	20
SEÇÃO V – ARTIGO 2: Sono e Memória em Pacientes com Esquizofrenia e Parentes Não Acometidos	36
SEÇÃO VI – DISCUSSÃO GERAL	58
SEÇÃO VII – CONCLUSÃO GERAL.....	59
REFERÊNCIAS	60
APÊNDICES	69
ANEXOS	744

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

<i>Tabela 1.</i> Características e principais resultados da associação entre memória e sono em pacientes esquizofrênicos.....	35
---	----

ARTIGO 2

<i>Tabela 1.</i> Caracterização sociodemográfica da amostra	54
<i>Tabela 2.</i> Idade do primeiro surto psicótico e tempo de diagnóstico do GEez.....	55
<i>Tabela 3.</i> Índice de qualidade de sono e padrão de matutividade e vespertividade de acordo com a condição clínica.....	56
<i>Tabela 4.</i> Correlação da qualidade do sono e os testes neuropsicológicos de acordo com a condição clínica.....	57

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 1

<i>Fig. 1.</i> Esquema das etapas de seleção dos artigos.....	344
---	-----

ARTIGO 2

<i>Fig. 1.</i> Escores brutos e tempo de resposta para o teste neuropsicológico da Figura de Rey-Osterriech nas condições de cópia e memória.....	56
---	----

<i>Fig. 2.</i> Escores brutos para o teste neuropsicológico de Sequência de Número e Letras.....	57
--	----

RESUMO

A Esquizofrenia é um transtorno neuropsiquiátrico que predispõe fatores genéticos, comportamentais e cognitivos. A sintomatologia da Esquizofrenia causa prejuízos a fatores comportamentais do sono, estes, por sua vez, estão associados à plasticidade e consolidação de processos neurocognitivos. Esta dissertação teve o objetivo de avaliar o efeito da qualidade de sono na memória de trabalho e funções executivas de pacientes esquizofrênicos e seus parentes não acometidos. Ela foi dividida em dois artigos: (I) *Funções cognitivas de Pacientes com Esquizofrenia e de Parentes Não Acometidos: uma revisão sistemática*, que realizou uma revisão da literatura sobre os aspectos cognitivos e da qualidade de sono de pacientes esquizofrênicos e seus parentes não psicóticos. Utilizou-se como ferramenta as bases de dados Pubmed e Medline durante o período de 2000 a 2016. Foi avaliada a Esquizofrenia associada às seguintes palavras-chave: “*memory*”, “*attention*” e “*executive function*” de forma combinada às palavras “*siblings AND sleep*”. Do total de 421 artigos encontrados, quatro cumpriram os critérios de inclusão. Os resultados constataram que existe déficit cognitivo da memória, atenção e funções executivas em pacientes esquizofrênicos e seus parentes não acometidos associado aos prejuízos nas ondas deltas dos fusos do sono; (II) *Sono e Memória em Pacientes com Esquizofrenia e Parentes Não Acometidos*, que avaliou os aspectos da qualidade de sono e associou medidas de memória e funções executivas de pacientes esquizofrênicos e seus parentes não acometidos. Participaram desta pesquisa 85 voluntários de ambos os sexos com idade entre 24 e 58 anos, divididos em três grupos: esquizofrênicos (GEez: n = 25; M = 44,52; DP = 7,4); parentes não acometidos (GEp: n = 30; M = 41,93; DP = 10,5); e indivíduos controles saudáveis (GE: n = 30; M = 38,17; DP = 8,6). Utilizou-se como instrumentos o Questionário de Qualidade do Sono de Pittsburgh e o Questionário de Identificação de Cronotipo de Hörne e Ostberg; e os testes neuropsicológicos de Figura Complexa de Rey-Osterriech e Sequência de Números e Letras. Os resultados mostraram diferença significativa na qualidade de sono em GE quando comparados ao GEez (U=26,5; z=-5,96; $p < 0,001$) e Gep (U=238,5; z=-3,21; $p < 0,01$), e nos testes de Figura Complexa de Rey cópia memória e na Sequência de Números e Letras o GC apresentaram melhor escore bruto quando comparado aos GEez (U=26,5; z=-5,96; $p < 0,001$) e Gep (U=238,5; z=-3,21; $p < 0,01$). Conclui-se que os pacientes com Esquizofrenia e seus parentes não acometidos possuem alterações em aspectos comportamentais do sono bem como nos processos neurocognitivos de memória de trabalho e funções executivas.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Parentes; Memória; Sono.

(U=26,5; z=-5,96; $p < 0,001$) e parentes não acometidos (U=238,5; z=-3,21; $p < 0,01$).

ABSTRACT

Schizophrenia is a neuropsychiatric disorder that predisposes genetic, behavioral and cognitive factors. The symptomatology of schizophrenia causes damage to behavioral sleep factors, which in turn are associated with plasticity and consolidation of neurocognitive processes. This study aimed to evaluate the effect of sleep quality of schizophrenic patients and their non-affected relatives on working memory and executive functions. It was divided into two articles: (I) *Cognitive Functions of Schizophrenia and Unrelated Relatives: A Systematic Review*, conducted a review in the literature on the cognitive and sleep quality aspects of schizophrenic patients and their non-psychotic relatives. The Pubmed and Medline databases were used as a tool during the period from 2000 to 2015. Schizophrenia associated with the following keywords: “memory”, “attention” and “executive function” was evaluated in combination with the words “siblings AND sleep”. Of the 421 articles found, four met the inclusion criteria. The results showed that there is cognitive deficit of memory, attention and executive functions in schizophrenic patients and their non-affected relatives associated with delays in the delta waves of the sleep spindles; (II) *Sleep and Memory in Patients with Schizophrenia and Unrelated Relatives*, assessed aspects of sleep quality and associated measures of memory and executive functions of schizophrenic patients and their non-affected relatives. A total of 85 subjects of both sexes, aged between 24 and 58 years old, were divided into three groups: schizophrenic (GEez: $n = 25$; $M = 44.52$; $SD = 7.4$); relatives not affected (GEp: $n = 30$; $M = 41.93$; $SD = 10.5$); healthy controls (GC: $n = 30$; $M = 38.17$; $SD = 8.6$). The Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire and the Hörne and Ostberg Chronotype Identification Questionnaire, and Rey-Osterriech's Complex Neuropsychological Tests and Sequence of numbers and letters. The results showed a significant difference in sleep quality in GC when compared to GEez ($U = 26.5$; $z = -5.96$; $p < 0.001$) and GEp ($U = 238.5$; $z = -3.21$; $p < 0.01$), and in the tests of Rey Complex Figure copy memory and in the Sequence of Numbers and Letters the GC presented better gross score when compared to GEez ($U = 26.5$; $z = -5.96$; $p < 0.001$) and GEp ($U = 238.5$; $z = -3.21$; $p < 0.01$). We conclude that subjects with Schizophrenia and their non-affected relatives have alterations in behavioral aspects of sleep as well as in the neurocognitive processes of working memory and executive functions.

Keywords: Schizophrenia; Relatives; Memory; Sleep.

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação encontra-se dividida em sete seções:

A **Seção I** destaca os aspectos gerais da Esquizofrenia, relacionando brevemente aos processos cognitivos e aspectos do sono. A **Seção II** traz os objetivos e hipóteses da pesquisa. O método da pesquisa será descrito na **Seção III**, contendo informações sobre o delineamento, participantes, instrumentos, procedimentos e análise dos dados utilizados no estudo empírico. A **Seção IV** apresenta o Artigo I intitulado “Funções cognitivas de pacientes com Esquizofrenia e de Parentes Não Acometidos: uma revisão sistemática”, que discute os efeitos da Esquizofrenia nos processos neurocognitivos associados a padrões comportamentais do sono. Já na **Seção V** trata do Artigo II intitulado “Sono e Memória em Pacientes com Esquizofrenia e Parentes Não Acometidos”, que verificou as consequências da Esquizofrenia em pacientes e parentes não acometidos na qualidade de sono e padrão de cronotipo associados à memória de trabalho e funções executivas. Por fim, as **Seções VI e VII** apresentam, respectivamente, discussão e conclusão geral da pesquisa. Ainda, são apresentados as referências, apêndices e anexos utilizados na presente pesquisa.

SEÇÃO I – INTRODUÇÃO GERAL

A Esquizofrenia é um transtorno neuropsiquiátrico heterogêneo, com fisiopatologia multifatorial, caracterizada por um desenvolvimento anormal do cérebro, aumento gradativo do comprometimento cognitivo, emocional, comportamental e funcional nas relações profissionais, interpessoais e sociais (Buckley, 2005; Ferreira Junior, Barbosa, Barbosa, Hara, & Rocha, 2010; Gogos, Sbisá, Sun, Gibbons, Udawela, & Dean, 2015; van Os, Kenis, & Rutten, 2010). Ela está entre as cinco principais causas de incapacidade no mundo, impactando na saúde pública, acometendo cerca de 1,0% da população mundial (Saha, Chant, Welham, & McGrath, 2005; Sigurdsson, 2016).

Os comprometimentos na cognição também possuem uma grande variabilidade de apresentação entre os pacientes, dificultando estabelecer um conjunto de traços comuns a todos a fim de caracterizar como uma entidade clínica e explicar a grave desorganização e deterioração funcional do indivíduo com Esquizofrenia, repercutindo em suas atividades de vida diária, independência, funcionamento social, relacionamentos e habilidades para o trabalho (Araújo & Almondes, 2012; Sá, 2011). Entre as manifestações clínicas da Esquizofrenia, apresentam-se os sintomas positivos e negativos (delírios, alucinações, desorganização do pensamento e fala e agitação ou agressividade) (Sadock & Sadock, 2011). A manifestação dos sintomas do espectro esquizofrênico ocorre de forma peculiar em cada indivíduo e incluem prejuízos na atenção, controle inibitório, memória operacional, memória episódica, flexibilidade cognitiva e linguagem (Sadock & Sadock, 2011).

A Esquizofrenia é um dos transtornos mentais mais devastadores, tendo aspecto crônico, incapacitante e debilitante do Sistema Nervoso Central (SNC), englobando uma variedade de sintomas relacionados às alterações neurológicas. Não há um fator único que seja determinante da Esquizofrenia em virtude da heterogeneidade das apresentações sintomáticas e prognósticas (Fischer & Carpenter, 2009). Desse modo, com base na verificação dos prejuízos cognitivos contidos na sintomatologia do transtorno enquanto alterações primárias, múltiplas condições podem ser predisponentes para este transtorno, existindo algumas hipóteses etiológicas, tais como: teoria genética, teoria neurodesenvolvimento, teoria dos neurotransmissores, neuroquímica, ambiental e psicossocial (Aguilar-Valles, 2011; Rangel & Santos, 2013).

A predisposição genética à Esquizofrenia aponta para o aumento do risco de desenvolvimento do transtorno de acordo com o grau de parentesco consanguíneo ou natural (vínculo biológico ou de sangue entre pessoas por terem origem no mesmo tronco comum).

Estudos apontam que genes de parentes de primeiro (Ayres, 2009; Nicolato, Alvarenga, Romano-Silva, & Corrêa, 2014; Tartuce, 2015) apresentam um risco maior de manifestação da doença do que os parentes em segundo grau (Nogueira, 2010).

A teoria neurodesenvolvimental sugere que as alterações no curso normal do desenvolvimento poderiam resultar em alterações estruturais e funcionais de neurônios em circuitos neurais específicos durante o período da epigênese que se estende até à infância e à adolescência (Chaves, 2011; Hallak, Chaves, & Zuardi, 2011). Inclusive, o primeiro surto psicótico ocorre tipicamente no final da adolescência ou início da vida adulta possivelmente em virtude da poda sináptica advinda do aumento da estimulação de dopamina da via mesocortical por situações sociais adversas de estresse (Javitt & Sweet, 2015; Nogueira, 2010).

Ainda em relação aos processos neurais, a teoria dos neurotransmissores relacionada:

- à *Teoria Dopaminérgica* é um modelo neuroquímico para explicar a neurogenese da Esquizofrenia. Diversos estudos indicavam que a efetividade clínica das drogas antipsicóticas estava diretamente relacionada à sua afinidade com os receptores dopaminérgicos (receptores D) (Nogueira, 2010; Reynolds, 2004; Moreira & Guimarães, 2007); ou seja, quanto maior a afinidade da droga com receptores D mais eficaz ela se mostrava em dirimir os sintomas da Esquizofrenia. Tendo em vista que os neurônios dopaminérgicos não estão distribuídos aleatoriamente no encéfalo, a teoria da dopamina considera que as vias dopaminérgicas corticais – mesolímbica, mesocortical, nigroestriatal e tuberoinfundibular – estariam implicadas na mediação dos sintomas positivos e negativos da Esquizofrenia. Outra alternativa para compreender este estado deficitário seria um prejuízo primário ou secundário relacionado à inibição da serotonina (5HT) sobre a via mesocortical;

- à *Teoria Glutamatérgica*: o sistema glutamatérgico (GLU) é considerado o maior sistema excitatório do SNC humano e se distribui, principalmente, nas estruturas do SNC e está envolvido em funções cognitivas fundamentais como memória e aprendizado, dentre outras. Alguns pesquisadores têm sugerido que os receptores glutamatérgicos tipo N-methyl-D-aspartato (NMDA) podem estar envolvidos na fisiopatologia da Esquizofrenia e podem ser alvo para tratamentos psicofarmacológicos (Nogueira, 2010);

- à *Teoria Serotoninérgica*: a norepinefrina (NE) foi o primeiro neurotransmissor relacionado com a fisiopatologia da Esquizofrenia. Particularmente, este subconjunto de receptores serotoninérgicos desempenha um papel importante na redução dos sintomas psicóticos e de efeitos extrapiramidais ocasionados pelo antagonismo dos antipsicóticos nos receptores D2 (Nogueira, 2010; Stahl, 2013).

As hipóteses neuroquímicas envolvem, principalmente, os sistemas de neurotransmissores dopaminérgico e glutamatérgico atuando em respostas comportamentais (Chaves, 2014; Hallak et al., 2011). Os fatores ambientais e psicossociais também apresentam relação de predisposição para a Esquizofrenia na idade adulta e estão relacionados, principalmente, aos estilos de vida, como, por exemplo, o uso e abuso de drogas psicoativas, estresse durante períodos sensíveis, condições socioeconômicas atribuladas, deficiências nutricionais, negligência e abuso na infância etc. (Brown, 2011; Horváth & Mirnics, 2014; Selemon & Zecevic, 2015; Tammanga, Shad, & Ghose, 2014; van Os et al., 2010).

O diagnóstico clínico da Esquizofrenia é estabelecido com base nas manifestações fenotípicas e sintomáticas do transtorno, conforme os critérios da CID-10 (Classificação Internacional de Doenças – 10ª edição) (Horváth & Mirnics, 2014). Na atual edição do DSM-V (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana – 5ª edição), houve algumas mudanças significativas quanto à Esquizofrenia. Alguns critérios diagnósticos foram alterados e as tipologias (paranóide, desorganizada, catatônica indiferenciada e residual) foram retiradas para melhorar a validade diagnóstica e não constar diferenças em relação ao curso do transtorno ou resposta ao tratamento (Araújo & Lotufo Neto, 2014). Além disso, o prejuízo cognitivo também foi incluído como uma dimensão na classificação de gravidade e a avaliação neuropsicológica poderia fundamentar o processo de diagnóstico (Whitbourne & Haldin, 2015).

O estudo do comprometimento cognitivo é considerado um componente central da Esquizofrenia que está presente em indivíduos antes da primeira manifestação de episódios psicóticos, tendo, portanto, uma predisposição genética (Aguilar-Valles, 2011). A disfunção do córtex pré-frontal dorsolateral é apontada como um substrato subjacente para a desordem cognitiva no transtorno (Selemon & Zecevic, 2015). Além disso, os estudos com neuroimagem apresentam alterações na estrutura cerebral de pacientes esquizofrênicos, tais como: alargamento ventricular; anormalidades na substância branca; perda do volume de massa cinzenta, sendo a atrofia mais intensa nos lobos frontal (pré-frontal dorsolateral e orbitofrontal), temporal (amígdala, hipocampo, giro parahipocampal e giro temporal superior), giro do cíngulo, tálamo e cerebelo (Bonilha et al., 2008; Buckley, 2005; Chaves, 2014; Danielyan & Nasrallah, 2009).

As alterações na qualidade e arquitetura do sono podem ser manifestas pela própria neurofisiologia da Esquizofrenia, a qual compromete o desempenho normal e os aspectos comportamentais do sono. Ainda, a interrupção do sono e do ritmo circadiano também são

frequentemente correlacionados (Pritchett et al., 2012). O padrão de sono e vigília, portanto, está associado à sintomatologia positiva e negativa deste transtorno.

Os padrões de atividade da rede neural oscilatórias são características do sono, mas a interdependência entre respostas límbicas e corticais em diferentes fusos ou ondas eletroencefalográficas não foram totalmente resolvidas. Isto é, existem importantes evidências que ligam a arquitetura do sono anormal aos processos neurocognitivos em pacientes psiquiátricos (Phillips et al., 2012). Estágios distintos do sono contribuem para processos mnemônicos, em que evidências convergentes indicam que ondas lentas corticais, fusos de sono tálamo-corticais e ondulações hipocampais durante o sono Não-REM (Rapid Eye Movement) agem em sincronia para consolidação de memória declarativas em humanos (Diekelmann & Born, 2010). O desajuste da atividade neural durante comportamento de dormir e acordar pode causar sintomas cognitivos em transtornos neuropsiquiátricos e neurodegenerativos, tais como: Esquizofrenia, Depressão, Parkinson, Alzheimer, e doença de Huntington (Phillips et al., 2012; Wulff, Gatti, Wettstein, & Foster, 2010). Desse modo, a avaliação de padrões de sono torna-se importante por este ser um processo neurobiológico e comportamental fundamental para a manutenção da saúde física e cognitiva (Bertolazi, 2008), propiciando melhor eficácia na promoção da qualidade de processos cognitivos, como, por exemplo, a memória.

SEÇÃO II – OBJETIVOS E HIPÓTESES

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito da qualidade de sono na memória de trabalho e funções executivas de pacientes esquizofrênicos e seus parentes não acometidos.

2.2 Objetivos Específicos

- Definir o padrão do cronotipo de esquizofrênicos e seus parentes não acometidos;
- Medir o índice de qualidade de sono de esquizofrênicos e seus parentes não acometidos;
- Medir a memória de trabalho nas condições cópia e memória de esquizofrênicos e seus parentes não acometidos;
- Medir a função executiva de atenção e velocidade de processamento de esquizofrênicos e seus parentes não acometidos;
- Comparar os padrões comportamentais do sono com as medidas neurocognitivas de esquizofrênicos e seus parentes não acometidos;
- Correlacionar padrões comportamentais do sono com as medidas neurocognitivas de esquizofrênicos e seus parentes não acometidos.

2.3 Hipóteses

- H0: Indivíduos com Esquizofrenia e seus parentes não acometidos não apresentam prejuízos na qualidade de sono e nos processos neurocognitivos;
- H1: Indivíduos com Esquizofrenia e seus parentes não acometidos apresentam prejuízos na qualidade de sono e nos processos neurocognitivos.

SEÇÃO III – MÉTODO

3.1 Delineamento do Estudo

Este estudo caracteriza-se como um delineamento de pesquisa quantitativo do tipo *ex post-fact*.

3.2 Local da Pesquisa

A pesquisa foi realizada no Centro de Atenção Psicossocial modalidade III (CAPS III) do município de João Pessoa/Paraíba e no Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento (LPNeC) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Todos os procedimentos foram realizados durante o período da manhã, de acordo com a disponibilidade dos participantes.

3.3 Participantes

Participaram da pesquisa 85 voluntários com idade entre 24 e 58 anos de ambos os sexos. Os voluntários foram divididos de acordo com a condição clínica: esquizofrênicos (GEez: $n = 25$; $M=44,52$; $DP=7,4$); parentes não acometidos (GEp: $n = 30$; $M=41,93$; $DP=10,5$); e indivíduos controles saudáveis (GE: $n = 30$; $M=38,17$; $DP=8,6$).

Foram tomados como critérios gerais de inclusão: voluntários de ambos os sexos; faixa etária de 25 aos 55 anos; e alfabetizados. Já os critérios de exclusão foram: preencher os critérios do DSM-5 para dependência de substância ou abuso severo/moderado durante os 6 meses anteriores à avaliação; ter um distúrbio médico clinicamente instável ou grave, ou um distúrbio médico que confundiu a avaliação do diagnóstico psiquiátrico; fazer uso abusivo de substâncias psicoativas; possuir alguma doença do tipo autoimune; e ter distúrbio grave relacionado ao ciclo sono/vigília, segundo o American Academy of Sleep Medicine (2005).'

Grupo de Esquizofrênicos (GEez)

Os critérios de inclusão foram: possuir diagnóstico de Esquizofrenia atestado no prontuário pelo psiquiatra responsável do CAPS III; estar em tratamento no CAPS III e fazendo uso estável da medicação por pelo menos quatro semanas precedentes à coleta de dados

(Chaves, 2014). Os critérios de exclusão foram: dúvidas diagnósticas, apresentar comorbidade psiquiátrica e ter tido mudança nas medicações psicotrópicas nas últimas 4 semanas.

Grupo de Parentes não acometidos (GEp)

Foram incluídos os parentes de 1º, 2º ou 3º grau dos participantes do GEez e que não são acometidos de Esquizofrenia.

Grupo Controle (GC)

Foram incluídos indivíduos saudáveis com base nos critérios do questionário sociodemográfico. Foram tomados os mesmos critérios de exclusão utilizados para o grupo GEp.

3.4 Instrumentos

Os instrumentos foram aplicados em conformidade com as etapas da pesquisa: triagem, avaliação neuropsicológica da memória de trabalho e funções executivas; e avaliação subjetiva do sono.

Triagem

Questionário sociodemográfico: composto por questões sociais (como sexo, idade, preferência de horário, renda mensal, entre outras) e clínicas (atividades físicas, comprometimentos psicológicos e neurológicos, consumo de substâncias psicoativas, entre outras), de acordo com as necessidades do estudo (Apêndice C).

Mini-Exame do Estado Mental (MEEM): utilizado para fazer um rastreio neurocognitivo dos participantes, avaliando os domínios de orientação espacial, temporal, memória imediata e de evocação, cálculo, linguagem-nomeação, repetição, compreensão, escrita e cópia de desenho. Foi utilizada a versão brasileira traduzida e adaptada por Bertolucci, Brucki, Campacci e Juliani (1994), tendo como escore de corte os indivíduos com pontos entre 24/25 (sensibilidade = 75%; especificidade = 69,7%). Até o momento, não há consenso quanto aos pontos de corte para declínio cognitivo no Brasil (Melo & Barbosa, 2015) (Anexo B).

Avaliação neuropsicológica da memória de trabalho

Os testes foram escolhidos com base nos estudos de avaliação neuropsicológica em pacientes com Esquizofrenia (Ayres, 2009; Ferreira et al., 2010; Malloy-Diniz, Paula, Sedó, Fuentes, & Leite, 2014; Nuechterlein, Barch, Goldberg, Green, & Heaton, 2004):

Figura Complexa de Rey-Osterriech: é um dos testes neuropsicológicos mais clássicos que tem o objetivo investigar a percepção visual e memória imediata. Foi utilizado a versão brasileira validada em 2004 (Oliveira, Rigoni, Andretta, & Moraes, 2004), que consiste em duas etapas de desenhos a mão livre: (I) cópia detalhada de uma figura geométrica complexa e abstrata; (II) reprodução de memória da mesma figura após três minutos do término da primeira etapa. A figura compõe-se de 18 itens, sendo pontuada de 0 a 36 pontos, que variam de acordo com a precisão e o bom posicionamento de cada item da figura tanto na memória quanto na cópia (Rey, 1999). A atribuição dos pontos foi realizada conforme exatidão e localização de cópia e reprodução de memória, separadamente.

Sequência de Números e Letras: é um subteste da Escala de Inteligência para Adultos (WAIS III), que consiste em avaliar o domínio de atenção e velocidade de processamento. Foi utilizada a versão validada para a população brasileira, utilizando o escore de corte de 21 pontos (Nascimento, 2000).

Avaliação subjetiva do sono

Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP-BR) (Anexo C): validado para o uso da população no Brasil por Bertolazi (2008). Avalia a qualidade de sono do indivíduo no último mês através de dez questões, as quais são compostas pelos seguintes componentes (acerca do sono): qualidade subjetiva, latência, duração, eficiência, distúrbios, uso de medicação para dormir e disfunção durante o dia. O escore é verificado a partir da soma geral de todos os componentes, o qual varia de 0 a 21, podendo ser: boa qualidade de sono (0 a 4); má qualidade de sono (5 a 10); e presença distúrbio de sono (>10).

Questionário de Identificação de Cronotipo de Hörne e Ostberg: validado para a aplicação no Brasil por Benedito-Silva, Menna-Barreto, Marques e Tenreiro (1990). Avalia a preferência do horário em que a pessoa realiza suas atividades no período de 24 horas (cronotipo), em que é possível classifica-lo como vespertino (16 a 30 pontos), moderadamente vespertino (31 a 41 pontos), moderadamente matutino (59 a 69 pontos), matutino (70 a 86 pontos) e intermediário (42 a 58 pontos). O escore é obtido a partir da soma das pontuações equivalentes a cada item (Andreoli, 2009) (Anexo D).

3.5 Procedimentos

A pesquisa foi realizada em quatro etapas. Inicialmente, foi realizado o contato por telefone com os participantes para explicar sobre questões éticas e procedimentos a serem

realizados na pesquisa. Em seguida, no dia previamente agendado de acordo com a disponibilidade dos participantes, foram aplicados os instrumentos de levantamento amostral (Mini-Exame do Estado Mental – MEEM (aplicado em *GEp* e *GC*); Questionário Sóciodemográfico para todos os grupos). Esta etapa durou aproximadamente 20 minutos.

No terceiro momento, foi realizada a aplicação individual dos testes neuropsicológicos (Figura Complexa de Rey-Osterriech e Sequência de Números e Letras) e teve duração em média de 20 minutos. Quanto à Figura Complexa de Rey-Osterriech, em um primeiro momento, aplicou-se a cópia da figura A e, após 3 minutos, foi solicitada a reprodução da figura de memória. No subteste de Sequência de número e letras, foi lido para o participante a combinação de número e letras e solicitou-se que ele repetisse primeiramente os números em ordem crescente e logo após as letras em ordem alfabética. Cada combinação de número e letra possuía três tentativas de erro. Por fim, foram aplicados os questionários de padrão comportamental do sono (Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh e Questionário de Identificação de Cronotipo de Hörne e Ostberg). Esta etapa teve duração de 20 minutos. Caso fosse necessário, as avaliações poderiam ocorrer em mais de uma sessão a fim de não comprometer o resultado por critérios de fadiga ou indisponibilidade dos participantes. No geral, a aplicação dos instrumentos durou em média 60 minutos.

3.6 Aspectos éticos

O estudo foi submetido na base unificada de registros de pesquisas envolvendo seres humanos (Plataforma Brasil) e aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da instituição pública filiada sob o protocolo nº 42487015.1.0000.5188. A participação na pesquisa foi voluntária, sendo garantido o anonimato e o sigilo das informações mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), seguindo os preceitos da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

SEÇÃO IV – ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

A presente seção tem como intuito apresentar a fundamentação teórica no formato da elaboração de artigo de revisão sistemática, sendo ele intitulado: “**Funções cognitivas de pacientes com Esquizofrenia e de Parentes Não Acometidos: uma revisão sistemática**”.

Funções cognitivas de pacientes com Esquizofrenia e de Parentes Não Acometidos: uma revisão sistemática

Cognitive functions of Schizophrenia and relatives not affected: a systematic review

Jayana Ramalho Ventura⁽¹⁾, Isla C. M. B. Silva⁽³⁾, Renata R. F. Souza⁽³⁾, Michael Jackson Oliveira de Andrade⁽²⁾, Natanael Antonio dos Santos⁽¹⁾

(1) Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Departamento de Psicologia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB

(2) Programa de Pós-Graduação em Psicologia Social, Departamento de Psicologia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB

(3) Centro Universitário de João Pessoa, Departamento de Psicologia.

Revista: Neuropsicologia Latinoamericana, Qualis B1 em Psicologia, ISSN 2075-9479

Idioma: Português

Tipo de manuscrito: Artigo de revisão

Título abreviado: Funções cognitivas de esquizofrênicos e parentes

Fonte de auxílio: Inexistente

Conflito de interesses: Inexistente

Endereço para correspondência:

Jayana Ramalho Ventura. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências Humanas e Letras. Departamento de Psicologia. Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento. Cidade Universitária - Campus I. Castelo Branco. João Pessoa - PB – Brasil. CEP: 58051-900. Telefone: (83) 9 8775-5004. E-mail: jayanarv@gmail.com

RESUMO

A Esquizofrenia é um transtorno neuropsiquiátrico multifacetado, heterogêneo e de etiologia não definida e possui como característica nuclear o comprometimento cognitivo, principalmente nas funções da memória, atenção e controle executivo. O presente artigo realizou uma revisão sistemática sobre os aspectos cognitivos e da qualidade de sono de pacientes esquizofrênicos e seus parentes não psicóticos. Utilizou-se como ferramenta as bases de dados Pubmed e Medline durante o período de 2000 a 2016. Foi avaliado Esquizofrenia associado as seguintes palavras chave: “*memory*”, “*attention*” e “*executive function*” de forma combinada às palavras “*siblings AND sleep*”. Do total de 421 artigos encontrado, quatro cumpriram os critérios de inclusão. Os resultados constataram que existe déficit cognitivo da memória, atenção e funções executivas em pacientes esquizofrênicos e seus parentes não acometidos associado a prejuízos nas ondas deltas das fusos do sono. Pacientes esquizofrênicos demonstram redução de fusos do sono, interferindo diretamente no processo de consolidação da memória processual e de trabalho.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Neuropsicologia; Sono; Parentes.

ABSTRACT

Schizophrenia is a multifaceted neuropsychiatric disorder, heterogeneous and of undefined aetiology and has as a nuclear characteristic the cognitive impairment, mainly in the functions of memory, attention and executive control. This article has carried out a systematic on the cognitive aspects and sleep quality of schizophrenic patients and their non-psychotic relatives. The Pubmed and Medline databases were used as a tool during the period from 2000 to 2016. Schizophrenia associated with the following keywords: "memory", "attention" and "executive function" was evaluated in combination with the words "siblings AND sleep ". Of the 421 articles found, four met the inclusion criteria. The results showed that there is a cognitive deficiency of memory, attention and executive functions in schizophrenic patients and their non-affected relatives associated with delays in the delta waves of the sleep spindles. Schizophrenic patients demonstrate reduction of sleep spindles, directly interfering in the process of process and work memory consolidation.

Keywords: Neuropsychology; Sleep; Relatives.

Sono

Entende-se por sono um comportamento neurofisiológico natural do ser humano, regulado pelo sistema nervoso autonômico, pelo processo homeostático e pelo ritmo circadiano. O sono é, então, uma condição fisiológica de atividade cerebral, natural e periódica, caracterizada por modificação do estado de consciência, o qual é ligado diretamente a uma boa qualidade de vida (Gomes, Quinhones, & Engelhardt, 2010; Yudofsky & Hales, 2014).

O ciclo sono e vigília são carateristicos dos ritmos biológicos. Comumente é percebido que os processos fisiológicos, cognitivos e comportamentais possuem uma variação significativa de acordo com hora, dia e meses do ano (Buzsáki, 2006). Estes processos passam

por mecanismos temporais endógenos e exógenos. Desta forma, o sistema de temporização está relacionado com a regulação do sono. O sono é ajustado pela interação entre o processo homeostático (processo S) e o processo circadiano (processo C). A interação entre o processo C (variação de comportamentos durante um período de aproximadamente 24 horas) e o processo S (regulação do sono dependente da quantidade de sono e na sua variação de fadiga e sonolência) sincronizam as atividades diárias das pessoas (Silver & LeSauter, 2008).

Estes processos mantêm-se sincronizados entre atividades diárias e ritmos biológicos, mantendo a organização temporal interna (Silver & LeSauter, 2008). As alterações de sono podem ser manifestas pela própria neurofisiologia da Esquizofrenia. De forma geral, os estudos mostram alterações na qualidade de sono com aumento da latência do sono, diminuição do tempo total de sono e presença de distúrbios. Este modelo interage de forma mútua e flexível, no entanto quando afetado por mudanças cerebrais ou distúrbios psiquiátricos intensifica alterações secundárias em funções cognitivas (Afonso, Viveiros, & Sousa, 2011; Holsten, 2011; Hellmich, Durant, Jones, Timpson, Bartsch, & Corbin, 2015; Lucchesi, Pradella-Hallinan, Lucchesi, & Moraes, 2005; Manoach et al., 2015; Reeve, Polias, & Freeman, 2015; Wirtz-Justice, Cajochen, & Nussbaum, 1997).

Padrões comportamentais do sono na Esquizofrenia

A interrupção do sono e do ritmo circadiano são frequentemente correlacionadas com a sintomatologia na Esquizofrenia (Pritchett et al., 2012). Os padrões de atividade da rede neural são características do sono, mas a interdependência entre respostas límbicas e corticais em diferentes fusos ou ondas eletroencefalográficas não são totalmente estabelecidas quando associadas a transtornos neuropsiquiátricos. Isto é, existem evidências importantes que ligam a arquitetura do sono anormal a processos neurocognitivos em indivíduos com Esquizofrenia, por exemplo (Phillips et al., 2012). Estágios distintos do sono contribuem para processos mnemônicos. Evidências indicam que ondas lentas corticais, fusos de sono tálamo-corticais e ondulações hipocámpais durante o sono não-REM (rapid eye movement) agem em sincronia para consolidação de memória declarativas em humanos (Diekelmann & Born, 2010). De acordo Phillips et al. (2012), o desajuste da atividade neural destas ondas durante comportamento de dormir e acordar pode causar sintomas cognitivos em transtornos neuropsiquiátricos e neurodegenerativos, tais como, Esquizofrenia, depressão, Parkinson, Alzheimer, e doença de Huntington (Wulff et al., 2010).

O ciclo sono e vigília é caracterizado como um aspecto ou comportamento do ritmo biológico. Os períodos ou ritmos se relacionam com a capacidade dos seres vivos de expressarem seus comportamentos e controlarem sua fisiologia de uma forma recorrente e periódica durante o período de 24 horas. Seus fundamentos básicos estão relacionados às variações ritmicas de sistemas fisiológicos, cognitivos e comportamentais (Moreno, Fisher, & Menna-Barreto, 1999). Assim, a capacidade dos seres vivos controlarem periodicamente, e de forma recorrente seus comportamentos e processos fisiológicos, caracterizam a cronobiologia como o ramo da biologia que estuda os ritmos biológicos (Araújo & Marques, 2002; Marques & Menna-Barreto, 1997). Os ritmos com oscilações de 24 horas permitem que o organismo antecipe e adapte-se às mudanças nas demandas temporais do ambiente. Um relógio interno atua para coordenar os ritmos de múltiplos sistemas celulares dentro de um indivíduo de modo que diferentes aspectos da fisiologia e comportamento são apropriadamente sincronizados entre si. Nos mamíferos, a luz é a principal sincronizador que arrastam as informações ambientais para o organismo. Informação luminosa é retransmitida dos olhos para núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo (Morin & Allen, 2005), que, por sua vez, regula a fisiologia e o comportamento.

A perturbação do ritmo circadiano é reportada em 30-80% dos pacientes com Esquizofrenia, e é cada vez mais reconhecida como uma das características mais comuns do transtorno (Cohrs, 2008). Os distúrbios do sono na Esquizofrenia incluem aumento na latência do sono, reduções no tempo total de sono, eficiência do sono, latência do sono REM, densidade do sono REM e duração ondas lentas do sono (Cohrs 2008; Manoach et al., 2009; Pritchett et al., 2012). Ainda, a Esquizofrenia também está associada a um quadro de perturbação circadiano, incluindo as fases anormais, instabilidade e fragmentação dos ritmos de atividade de repouso (Martin, 2013; Wulff et al., 2009). Pacientes esquizofrênicos comentam com frequência que um dos aspectos da melhora no sono é uma das maiores prioridades durante o tratamento (Auslander & Jeste, 2002).

Estudos demonstram um caráter genético na escolha do momento ideal para realizar atividades (Katzenberg, Young, Finn, Lin, & King, 1998; Pedrazzoli et al., 2007). O sistema de temporização circadiano de pacientes esquizofrênicos altera os padrões de sono e consecutivamente as horas de dormir, acordar (Boivin, 2000; Bunney & Bunney, 2000; Jean-Louis, Zizi, Lazzaro, & Wolintz, 2008; Lam & Levitan, 2000; Lima, Borges, Oliveira, Velten, Primo, & Leite, 2013; McClung, 2007). Dentro desse contexto, o desajuste do ritmo circadiano

causam múltiplos impactos nas respostas emocionais, cognitivas e somáticas problemas de saúde em pacientes esquizofrênicos.

A consolidação da memória está associada aos estágios do sono, mais especificamente com atividades dos estágios do sono NREM (Non-Rapid Eye Movement) (Hellmich et al., 2015). Dessa maneira, prejuízos da consolidação da memória de pacientes esquizofrênicos podem estar associado aos aspectos do padrão do sono.

Esquizofrenia e os processos cognitivos

A Esquizofrenia não possui um sintoma patognomônico, porém envolve grande diversidade de disfunções cognitivas (American Psychiatric Association, 2014). Alguns fatores como a idade de início das manifestações, a quantidade de episódios agudos entre outros, contribuem para heterogeneidade na apresentação das disfunções cognitivas entre os indivíduos acometidos. Muitos indivíduos apresentam declínio cognitivo antes do estabelecimento da Esquizofrenia, ou seja, independe do aparecimento de sintomas psicóticos, podendo ser precedente a eles (Nardi, Quevedo, & Silva, 2015). O comprometimento da memória, atenção e funções executivas são déficits proeminentes do transtorno (Berberian, Trevisan, Moriyama, Montiel, Oliveira, & Seabra, 2009; Zhou et al., 2014).

Compreende-se por cognição ato ou processo de adquirir um conhecimento por meio das redes neuronais, contemplando diversas áreas corticais e subcorticais distintas, as quais se encontram interconectadas, formando complexos circuitos (Kandel, Schwartz, Jessell, Siegelbaum, & Hudspeth, 2014). Uma das formas de verificar o desempenho cognitivo é por meio de uma avaliação neuropsicológica, que objetiva traçar inferências sobre as características funcionais da cognição e do comportamento de um indivíduo a partir do pressuposto que tal funcionamento é baseado em mecanismos neurobiológicos (Malloy-Diniz, Paula, Sedó, Fuentes, & Leite, 2014). A avaliação neuropsicológica torna-se diferente da avaliação psicológica por possuir o cérebro como o foco de investigação, baseando-se mais em funções do que nas estruturas, indicando as que estão preservadas e as que foram afetadas (Malloy-Diniz et al., 2014).

Os processos cognitivos podem ser avaliados através da (Kapczinski et al., 2011; Malloy-Diniz et al., 2014):

- *Memória*, que é processo neurocognitivo que se refere à aquisição, formação, conservação e evocação de informações (Kapczinski, Quevedo, & Izquierdo, 2011). Dentre as diversas subdivisões pode-se constatar: memória de trabalho, na qual armazena informações

durante a realização de determinada tarefa (Mourão Junior & Melo, 2011); memória episódica: compreendida pela memória de eventos individuais, os quais podem ser lembrados de forma consciente; memória prospectiva: consiste na realização de tarefas envolvendo a codificação, retenção, intenção de execução de uma informação e avaliação dos resultados (Wang, Shao, Sun, & Young, 2009);

- *Atenção*, que é a capacidade de selecionar e orientar para o ambiente os estímulos, concentração, dependência do interesse, focalização e necessidade em relação à tarefa em questão (Coutinho, Mattos, & Abreu, 2010; Pontes & Elkis, 2013). Os processos atencionais podem ser múltiplos e dividem-se com base na função de alerta do organismo (estado de excitação físico ou mental generalizado): alerta tônico (flutuação diurna do desempenho em vigília) e alerta fásico (repentino aumento da atenção a um sinal de alerta que requerer uma resposta rápida); e na seleção dos estímulos: atenção seletiva (habilidade para focar em uma única fonte ou tipo de informação em função de outros estímulos, esse mecanismo também é conhecido como flexibilidade da atenção); atenção dividida (habilidade de dividir a atenção entre duas ou mais fontes ou tipos de informação); atenção contínua: habilidade para manter a atenção em longo tempo ou período contínuo de tempo com o propósito de detectar e responder a um estímulo relevante);

- *Funções Executivas* (FEs), que referem-se ao conjunto integrado de habilidades que direcionam o indivíduo a metas, avaliando a eficiência e a adequação desses comportamentos. As FEs envolvem os seguintes mecanismos: inibição (mecanismo que impede a entrada da informação não pertinente a memória de trabalho e supressão de informações relevantes a tarefa recorrente); flexibilidade: habilidade de mudar o foco da atenção de uma classe de estímulo para outro, isto é, habilidade de alternar entre diferentes conjuntos cognitivos; dedução de regras e categorização: uma série de processo cognitivos de alto nível que envolve a aprendizagem de conceitos abstratos ou regras comportamentais não diretiva dependente do contexto; e planejamento: esse processo age durante o processo de novas tarefas que não podem ser processadas corretamente com base em padrões de ação altamente familiares.

A capacidade de pacientes esquizofrênicos em desempenhar atividades complexas com alta concentração atencional e evocar informações consolidadas agrava-se conforme o comprometimento cognitivo (Adad et al., 2000; Berberian et al., 2009; Zhou et al., 2014). A rede de organização e recuperação do processamento de informação em pacientes com Esquizofrenia também está relacionado aos processos homeostáticos e circadianos (Ramírez, Talamantes, García, Morales, Valdez, & Menna-Barreto 2006). Tendo em vista que os

processos neurocognitivos são afetados pela Esquizofrenia e esta, por sua vez, provoca alterações na qualidade do sono, o presente estudo tem como objetivo fazer uma revisão sistemática na literatura sobre os aspectos cognitivos e da qualidade de sono de pacientes esquizofrênicos e seus parentes não psicóticos.

Método

Realizou-se uma busca sistemática na literatura durante os meses de fevereiro e março de 2016 nas bases de dados eletrônicas *PubMed* e *Medline*. Esta busca priorizou artigos publicados que envolvessem a avaliação da Esquizofrenia associado as seguintes palavras chave: “*memory*”, “*attention*” e “*executive function*” de forma combinada às palavras “*siblings AND sleep*”. As referências dos trabalhos encontrados na pesquisa inicial também foram revisadas para identificar estudos pertinentes adicionais.

Os artigos foram buscados obedecendo os seguintes critérios de inclusão: (I) estudos empíricos ou ensaios clínicos; (II) amostra composta por pelo menos um grupo de estudo com pacientes esquizofrênicos; (III) participantes adultos, com idade inferior a 60 anos; (IV) referir-se a processos neuropsicológicos de pacientes esquizofrênicos; (V) ter a função cognitiva da memória avaliada; (VI) utilizar medidas comportamentais do sono; (VII) usar testes comportamentais, eletrofisiológicos, neuropsicológicos ou exames de neuroimagem; (VIII) possuir título e resumo escrito em língua inglesa; (IX) utilizar artigos *full text*; (X) ter sido publicado de 2005 a 2016. Também foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: (I) comorbidade da Esquizofrenia com outros transtornos; (II) replicação dos estudos.

Resultados

Foram encontrados nas bases de dados um total de 421 artigos. Depois de retirados 201 publicações repetidas entre as bases, encontraram-se 220 publicações. Após uma leitura prévia nos títulos, foram excluídos 93 artigos por não possuírem associação com o transtorno Esquizofrenia. Com base nos critérios de elegibilidade, foram excluídos 110 artigos devido os resumos não apresentarem um estudo comparativo de pacientes esquizofrênicos e seus parentes não acometidos. Posteriormente, realizou-se uma nova leitura dos resumos desses estudos selecionados por outros dois juízes diferentes dos anteriores, da qual restaram nove trabalhos que classificavam a Esquizofrenia com base nas funções cognitivas e comportamentais, porém com base em uma nova análise de artigo completo, apenas quatro artigos cumpriram todos critérios de legibilidade da pesquisa (Fig. 1).

Fig. 1

A extração dos dados dos artigos finais selecionados foi realizada por quatro revisores. De cada artigo foram retiradas as seguintes informações: autores, ano de publicação, objetivos do estudo, funções cognitivas avaliadas, metodologia e os principais resultados obtidos (Tabela 1). Entre os quatro estudos encontrados, todos avaliaram memória prevalecendo os estudos sobre memória declarativa e processual (Goder et al., 2015; Segaran et al., 2014; Seek-Hirschner et al., 2010; Wamsley et al., 2012). Quanto aos métodos utilizados, verificou-se instrumentos comportamentais para avaliar a Esquizofrenia (PANSS; International Affective Picture System – IAPS; Beck Depression Scale), instrumentos comportamentais e eletrofisiológicos para avaliar a arquitetura e qualidade de sono (Actímetro; Polissonografia; Teste Múltiplo de Latência do Sono), além de instrumentos neuropsicológicos e medidas não invasivas de Eletroencefalografia (EEG) e Eletromiograma (EMG).

Tabela 1

Discussão

Este estudo teve o objetivo de revisar na literatura pesquisas que avaliassem os efeitos da Esquizofrenia nos processos neuropsicológicos, bem como a relação dos padrões de sono no processamento de tarefas neurocognitivas. Compreende-se que esse transtorno causa mudanças estruturais e funcionais em mecanismos relacionando aos processos cognitivos, especificamente da memória de trabalho. Apesar das funções cognitivas corresponderem aos estímulos de forma hierárquica, elas interagem de acordo com a modalidade sensorial utilizada na codificação dos estímulos (Rodríguez & Orduña, 2007).

A memória de esquizofrênicos pode ser caracterizada por um déficit na evocação e reconhecimento da informação e no processamento de codificação, já que possui uma redução na organização temporal e na sequência de recordações quando comparados a indivíduos saudáveis (Polyn, McCluey, Morton, Woolard, Luksik, & Heckers, 2015; Sá, 2011). Pacientes com Esquizofrenia e parentes não cometidos apresentaram comprometimentos nos domínios cognitivos, tendo seus desempenhos significativamente piores em relação aos grupos controles, porém o grupo de parentes apresentou déficit de menor grau em relação aos esquizofrênicos.

Na memória de trabalho, tal comprometimento é bastante comum na Esquizofrenia e também está associado a alterações nos padrões do sono (Berberian et al., 2009; Wamsley et al., 2012). Achados complementares de neuroimagem detectam a diminuição da massa cinzenta na região pré-frontal, a qual caracteriza-se como hereditária neste transtorno (Chen, Rice, Thompson, Barch, & Cseamansky, 2009; Delawalla et al., 2006; Goldberg et al., 2003; Karnik-Henky, Wang, Barch, Harms, Campanella, & Cseamansky, 2012; Zhou et al., 2014). Diante dos resultados, percebe-se anormalidades neuroanatômicas e no funcionamento cognitivo de pacientes esquizofrênicos, postulando que a memória prospectiva pode estar relacionada com a susceptibilidade genética para o transtorno.

A atenção e a flexibilidade cognitiva estão correlacionadas com a ativação do córtex pré-frontal dorsolateral, esta ocorre quando tenta-se reduzir o conflito atencional. Outra área ativada é o córtex cingulado anterior, que envolve a seleção de recursos adequados da atenção (buscando uma resposta adequada). Observou-se, também, que a atenção dividida e a sustentada encontram-se relacionadas à ativações no córtex pré-frontal.

De acordo com Wamsley et al. (2012), um dos principais mecanismos relacionados ao processo de consolidação na memória de trabalho são os fusos eletroencefalográficos do sono (Wamsley et al., 2012). Estes autores avaliaram a relação entre o fuso do sono e a consolidação da memória processual em 21 indivíduos com Esquizofrenia e em 17 indivíduos saudáveis. De acordo com os resultados, os pacientes esquizofrênicos obtiveram uma redução no desempenho do Finger Tapping Motor Sequence (MST) quando comparados ao grupo controle. O MST pode avaliar o desempenho da memória processual a partir da execução de movimentos repetitivos. A Escala de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS) relacionou a diminuição na amplitude dos fusos do sono com uma maior gravidade dos sintomas positivos e sugerem que a geração anormal do fuso prejudica a consolidação da memória dependente do sono na Esquizofrenia. Apesar da riqueza dos resultados discutidos, o estudo não traz inferências de causalidade entre as variações do sono e a qualidade no desempenho da memória.

Goder et al. (2015) avaliaram a associação de fusos do sono com a consolidação da memória fotográfica. O sono foi mensurado de acordo com os critérios da American Academy of Sleep Medicine (AASM) e a memória foi avaliada em condições do ciclo sono e vigília. Além dos instrumentos utilizados (Tabela 2), foram aplicados dois conjuntos de estímulos com expressões faciais de emoções (220 imagens: 110 neutras e 110 com carga de emoções positivas e negativas). Os resultados apontam diferenças significativas e os pacientes acometidos pela Esquizofrenia tiveram um baixo desempenho no que diz respeito ao reconhecimento de

imagens emocionais e uma reduzida atividade de fuso de sono. Os autores atribuem este dado à existência de outras estruturas envolvidas nos mecanismos do sono que podem auxiliar no processo de memorização de conteúdos emocionais, tais como a amígdala e o córtex pré-frontal, que estão envolvidos no processamento de reconhecimento expressões emocionais faciais.

Seagaran (2014) evidenciou o papel do córtex pré-frontal na consolidação da memória e afirmou que as variações nestas regiões podem estar relacionadas com a diminuição do sono e seu possível efeito no funcionamento da memória declarativa. Foram analisadas as espessuras corticais para avaliar mudanças funcionais relacionadas à quantidade do sono associada ao funcionamento da memória declarativa. Os autores utilizaram a ressonância magnética funcional e o teste de memória de par de palavras para avaliar consolidação da memória declarativa. Os resultados mostraram que os pacientes com Esquizofrenia apresentaram menores espessuras em diversas regiões corticais incluindo o lobo frontal, temporal e o cíngulo anterior rostral. O estudo relata que indivíduos esquizofrênicos apresentam uma tendência à diminuição de ondas lentas do sono no córtex pré-frontal, sendo este importante no processo de formação e consolidação da memória. No entanto, não foi encontrada diferença significativa na consolidação da memória declarativa de indivíduos saudáveis e esquizofrênicos.

Ainda, Seeck-Hirschner et al. (2010) avaliaram a influência do cochilo do meio-dia (40 minutos) sobre o desempenho da memória processual e da memória declarativa. Os autores utilizaram o teste Figura Complexa de Rey-Osterich e para a memória processual o teste Figura Complexa de Taylor. Os resultados revelaram que o cochilo de 40 minutos, apesar de melhorar a memória declarativa, não interfere na melhora do desempenho da memória processual nos pacientes com Esquizofrenia.

Conclusão

De forma geral, pode-se contatar que os indivíduos acometidos pela Esquizofrenia e seus parentes não acometidos apresentaram disfunções em domínios neurocognitivos. Em relação às funções cognitivas e aos sintomas clínicos, observa-se que o baixo desempenho na memória de trabalho possui relação com os sintomas negativos e positivos, além disso estes sintomas podem estar correlacionados com efeitos nos fusos eletroencefalográficos da arquitetura do sono. Vale salientar que não existiu uma diversidade de testes neuropsicológicos utilizados para medir os domínios cognitivos. Isso mostra a necessidade da realização de novas pesquisas que investiguem a cognição e o comportamento de indivíduos esquizofrênicos e seus

parentes a fim de avaliar alterações neuropsicológicas associadas aos mecanismos do sono e da vigília.

Referências

- Adad, M. A., Castro, R., & Mattos, P. (2000). Aspectos neuropsicológicos da Esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(1), 31-4.
- Afonso, P., Viveiros, V., & Sousa, T. V. (2011). Alterações do sono na Esquizofrenia. *Acta MedPort*, 24(S4), 799-806.
- American Psychiatric Association (APA). (2014). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5* (5. ed.). Porto Alegre: Artmed.
- Araújo, J. F., & Marques, N. (2002) Cronobiologia: uma multidisciplinaridade Necessária. *Margem*, 15, 95-112.
- Auslander, L. A., & Jeste, D. V. (2002). Perception of problems and needs for service among older outpatients with schizophrenia and related psychotic disorders. *Community Ment. Health J.*, 38, 391-440.
- Berberian, A. A., Trevisan, B. T., Moriyama, T. S., Montiel, J. M., Oliveira, J. A., & Seabra, A. G. (2009). Working memory assessment in Schizophrenia and its correlation with executive functions ability. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 31(3), 219-26. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462009000300007>
- Boivin, D. B. (2000) Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. *J. Psychiatry Neurosci.*, 25(5), 446-58.
- Bunney, W. E., & Bunney, B. G. Evidence for a compromised dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia. *Brain Res. Rev.*, 3, 138-46.
- Busáki, G. (2006). *Rhythms of the brain*. New York: Oxford University Press.
- Cohrs, S. (2008). Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs*, 22, 939-62.
- Coutinho, G., Mattos, P., & Abreu, N. (2010). Atenção. Em L. F. Malloy-Diniz et al., *Avaliação Neuropsicológica*. Porto Alegre: Artmed.
- Chen, L-S., Rice, T. K., Thompson, P. A., Barch, D. M., & Csernansky, J. G. (2009). Familial aggregation of clinical and neurocognitive features in sibling pairs with and without Schizophrenia. *Schizophr Res.*, 111(1-3), 159. doi: 10.1016/j.schres.2009.03.030
- Delawalla, Z., Eastep, J. L., Thomason, E. S., Hanewinkel, M. J., Thompson, P. A., & Csernansky, J. G. (2006). Factors mediating cognitive deficits and psychopathology

- among siblings of individuals with Schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 32(3), 525-37. doi: 10.1093/schbul/sbj082
- Goder, R., Graf, A., Ballhausen, F., Weinhold, S., Baier, P. C., Junghanns, K., Prehn & Kristensen, A. (2015). Impairment of sleep-related memory consolidation in schizophrenia: relevance of sleep spindles? *Sleep Med.*, 16(5), 564-69. doi: 10.1016/j.sleep.2014.12.022
- Goldberg T. E., Egan, M. F., Gscheidle, T., Coppola, R., Weickert, T., Kolachana, B. S., Goldman, D., & Weinberger, D. R. (2003). Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.*, 60(9), 889-96. PMID: 12963670
- Gomes, M. M., Quinhones, M. S., & Engelhardt, E. (2010). Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. *Rev. Bras. Neurol.*, 46(1), 5-15.
- Hellmich, C., Durant, C., Jones, M. W., Timpson, N. J., Bartsch, U., & Corbin, L. J. (2015). Genetics, sleep and memory: a recall-by-genotype study of ZNF804A variants and sleep neurophysiology. *BMC Med Genet*, 16, 96. doi: 10.1186/s12881-015-0244-4
- Holsten, F. (2011). Sleep disturbances in schizophrenia. *Drug Discovery Today. Therapeutic Strategies*, 8(1/2), p. 49-52. doi: 10.1016/j.ddstr.2011.10.004
- Jean-Louis, G., Zizi, F., Lazzaro, D. R., & Wolintz, A. H. (2008). Circadian rhythm dysfunction in glaucoma: A hypothesis. *J. Circadian Rhythms*, 10, 61. doi: 10.1186/1740-3391-6-1.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2014). *Princípios de Neurociências* (5a ed.). Porto Alegre: AMGH.
- Kapczinski, F., Quevedo, J., & Izquierdo, I. (2011). *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos: uma abordagem translacional* (3. ed.). Porto Alegre: Artmed.
- Karnik-Henry, M. S., Wang, L., Barch, D. M., Harms, M. P., Campanella, C., & Csernansky, J. G. (2012). Medial temporal lobe structure and cognition in individuals with schizophrenia and in their non-psychotic siblings. *Schizophr Res.*, 138(2-3), 128-35. doi: 10.1016/j.schres.2012.03.015
- Katzenberg, D., Young, T., Finn, L., Lin, L., & King, D. P. (1998). A clock polymorphism associated with human diurnal preference. *Sleep*, 21, 569-76.
- Lam, R. W., & Levitan, R. D. (2000). Pathophysiology of seasonal affective disorder: a review. *J. Psychiatry Neurosci.*, 25(5), 469-80.

- Lima, E. F. A., Borges, J. V., Oliveira, E. R. A., Velten, A. P. C., Primo, C. C., & Leite, F. M. C. (2013). Qualidade de vida no trabalho de enfermeiros de um hospital universitário. *Rev. Eletr. Enf.*, 15(4), 1000-6. doi: <http://dx.doi.org/10.5216/ree.v15i4.19546>
- Lucchesi, L. M., Pradella-Hallinan, M., Lucchesi, M., & Moraes, W. A. S. (2005). O sono em transtornos psiquiátricos. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 27(Supl I), 27-32.
- Malloy-Diniz, L. F., Paula, J. J., Sedó, M., Fuentes, D., & Leite, W. B. (2014). Neuropsicologia das funções executivas e da atenção. Em: D. Fuentes, L. F., Malloy-Diniz, C. H. P. Camargo, & R. M. Cosenza. *Neuropsicologia: teoria e prática*. Porto Alegre: Artmed.
- Manoach, D. S. (2010). Reduced overnight consolidation of procedural learning in chronic medicated schizophrenia is related to specific sleep stages. *J. Psychiatr Res.*, 44(2), 112-20. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.06.011
- Marques, N., & Menna-Barreto, L. (1997). *Cronobiologia: Princípios e Aplicações*. São Paulo: Edusp/Rio de Janeiro: Editora Fiocruz.
- Martin, J. H. (2013). *Neuroanatomia: texto e atlas* (4a ed.). Porto Alegre: Artmed.
- McClung, C. A. (2007). Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther.*, 114(2), 222-32. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.02.003
- Moreno, C., Fisher, F. M., & Menna-Barreto, L. (1999). Aplicações da Cronobiologia. In: Marques, N. & Menna-Barreto, L. (org.). *Cronobiologia: Princípios e Aplicações*. São Paulo: Fiocruz e Edusp, 239-54.
- Morin, L. P., & Allen, C. N. (2005). The circadian visual system. *Brain Research Reviews*, 52, 1-60. doi: 10.1016/0165-0173(94)90005-1
- Mourão Junior, C. A., & Melo, L. B. R. (2011). Integração de três conceitos: função executiva, memória de trabalho e aprendizado. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 27(3), 309-14. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-37722011000300006>
- Nardi, A. E., Quevedo, J., & Silva, A. G. (2015). *Esquizofrenia: teoria e clínica*. Porto Alegre: Artmed.
- Pedrazzoli, M. et al. (2007). Clock polymorphisms and circadian rhythms phenotypes in a sample of the Brazilian population. *Chronobiol Int.*, 24(1), 1-8.
- Phillips, K. G., Bartsch, U., McCarthy, A. P., Edgar, D. M., Tricklebank, M. D., Wafford, K. A., & Jones, M. W. (2012). Decoupling of Sleep-Dependent Cortical and Hippocampal Interactions in a Neurodevelopmental Model of Schizophrenia. *Neuron*, 76, 526-33. doi: 10.1016/j.neuron.2012.09.016

- Polyn, S. M., McCluey, J. D., Morton, N. W., Woolard, A. A., Luksik, A. S., & Heckers, S. (2015). Temporal context and the organizational impairment of memory search in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 20(4), 296-310. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/13546805.2015.1031372>.
- Pontes, L. M. M., & Elkis, H. (2013). *Treinamento de atenção e memória na Esquizofrenia: um manual prático*. Porto Alegre: Artmed.
- Pritchett, D., Wulff, K., Oliver, P. L., Bannerman, D. M., Davies, K. E., Harrison, P. J., Peirson, S. N., & Foster, R. G. (2012). Evaluating the links between schizophrenia and sleep and circadian rhythm disruption. *J. Neural Transm.*, 119, 1061-75. doi: 10.1007/s00702-012-0817-8
- Ramírez, C., Talamantes, J., García, A., Morales, M., Valdez, P., & Menna-Barreto, L. (2006). Circadian rhythms in phonological and visuospatial storage components of working memory. *Biological Rhythm Research*, 37(5), 433-41. doi: 10.1080/09291010600870404
- Reeve, S., Polias, B., & Freeman, D. (2015). The role of sleep dysfunction in the occurrence of delusions and hallucinations: a systematic review. *Clin Psychol Rev.*, 42, 96-115. doi: 10.1016/j.cpr.2015.09.001
- Rodríguez, J. O., & Orduña, I. C. (2007). Memoria y amnesias. In J. Peña Casanova, *Neurología de la Conducta y Neuropsicología* (pp. 295-309). Madrid: Panamericana.
- Sá, A. F. (2011). *Cognição e Esquizofrenia: estudo neuropsicológico para discriminação dos domínios cognitivos mais afetados*. Dissertação de mestrado, Universidade do Porto, Porto, Brasil.
- Seeck-Hirschner, M., Baier, P.C., Sever, S., Buschbacher, A., Aldenhoff, J. B., & Goder, R. (2010). Effects of daytime naps on procedural and declarative memory in patients with schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.*, 44, 42-7. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.05.008
- Segaran, J. (2014). *Sleep-Dependent Memory Consolidation and Cortical Thickness in Schizophrenia*. Research Science Institute.
- Silver, R., & LeSauter, J. (2008). Circadian and Homeostatic Factors in Arousal. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1129, 263-74. doi: 10.1196/annals.1417.032
- Wamsley, E. J. et al. (2012). Reduced sleep spindles and spindle coherence in schizophrenia: mechanisms of impaired memory consolidation? *Biol Psychiatry*, 71(2), 154-61. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.08.008

- Wang, J. F., Shao, L., Sun, X., & Young, L. T. (2009). Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord.*, 11(5), 523-9. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00717.x
- Wirtz-Justice, A., Cajochen, C., & Nussbaum, P. (1997). A schizophrenic patient with an arrhythmic circadian rest-activity cycle. *Psychiatry Res.*, 14;73(1-2), 83-90.
- Wulff, K., Gatti, S., Wettstein, J. G., & Foster, R. G. (2010). Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Neurosci.*, 11, 589-99
- Yudofsky, S. C., & Hales, R. E. (2014). *Fundamentos de Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento* (2a ed.) Porto Alegre: Artmed.
- Zhou, F. C., Hou, W. M., Ungvari, G. S., Chiu, H. F., Correll, C. U., Shum, D. H., Man, D., Liu, D. T., & Xiang, Y. T. (2014). Prospective memory performance in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: a controlled study. *PLoS One*, 9(11): e111562. doi: 10.1371/journal.pone.0111562

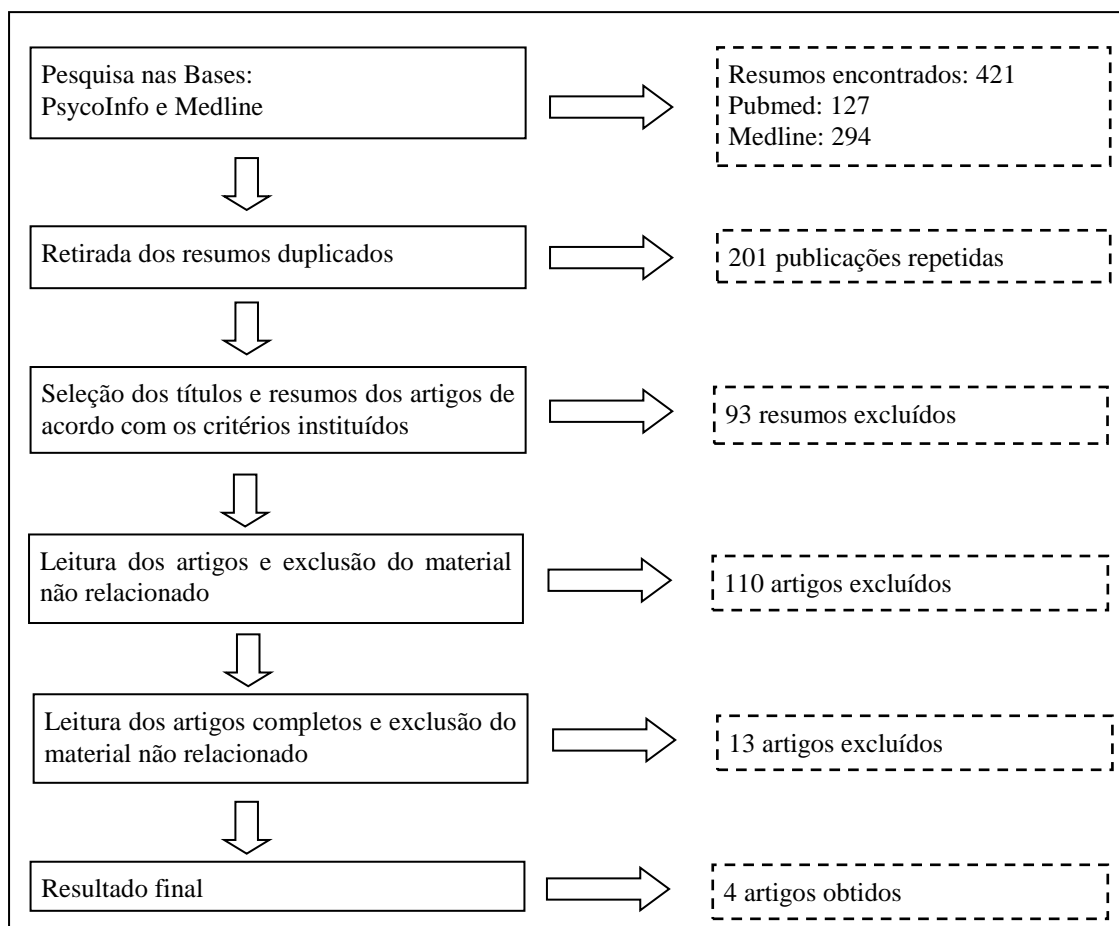


Fig. 1. Esquema das etapas de seleção dos artigos

Tabela 1. Características e principais resultados da associação entre memória e sono em pacientes esquizofrênicos

Referências	Participantes	Método	Instrumentos/ equipamentos	Memória	Sono	Principais resultados
Goder et al. (2015)	34 (16 esquizofrênicos e 18 saudáveis) de 19 a 42 anos de idade	E/C	PANSS International Affective Picture System (IAPS) Eletoencefalograma (EEG), Electrooculographic (EOG) e Atividade submental eletromiografia (EMG)	Memória declarativa	Não apresentaram diferenças na arquitetura do sono/esquizofrênicos apresenta redução (50%) em fases do sono	Diminuição na consolidação da memória relacionada com o sono em esquizofrênicos
Segaran (2014)	29 (13 esquizofrênicos e 16 saudáveis) de 18 a 45 anos de idade	E/N	*	Memória declarativa	Redução de ondas lentas no córtex pré- frontal	Diferenças na consolidação da memória declarativa dependente do sono em indivíduos com Esquizofrenia
Seeck-Hirschner et al. (2010)	63 (21 esquizofrênicos; 20 depressão maior e 22 saudáveis) de idade	E/N	PANSS BDI Figura Complexa de Rey	Memória declarativa	Maiores baixas de densidades do fuso do sono em esquizofrênicos	Cochilo leva a uma melhoria no desempenho da memória declarativa nos grupos, exceto para pacientes com Esquizofrenia.
Wamsley et al. (2012)	38 (21 esquizofrênicos e 17 indivíduos saudáveis) de idade	E/C	PANSS Actímetro Polissonografia (PSG) Motor sequência de tarefas (MST)	Memória processual	Redução de fase (36%) e densidade (38%) dos fusos de sono em esquizofrênicos	Redução do fuso do sono prejudica a consolidação da memória na Esquizofrenia

* Informações não disponibilizadas no estudo; C = Comportamental; E = Eletrofisiológico; N = Neuropsicológico

SEÇÃO V – ARTIGO EMPÍRICO

Sono e Memória em Pacientes com Esquizofrenia e Parentes Não Acometidos

Sleep and Memory in Patients with Schizophrenia and relatives not affected

Jayana Ramalho Ventura⁽¹⁾, Charlene Nayana Nunes Alves Gouveia⁽²⁾, Michael Jackson Oliveira de Andrade⁽²⁾, Natanael Antonio dos Santos⁽¹⁾

(1) Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Departamento de Psicologia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB

(2) Programa de Pós-Graduação em Psicologia Social, Departamento de Psicologia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB

Revista: Psicologia: teoria e prática, Qualis A2 em Psicologia, ISSN 1516-3687

Idioma: Português

Tipo de manuscrito: Artigo original

Fonte de auxílio: Inexistente

Conflito de interesses: Inexistente

Endereço para correspondência:

Jayana Ramalho Ventura. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências Humanas e Letras. Departamento de Psicologia. Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento. Cidade Universitária - Campus I. Castelo Branco. João Pessoa - PB – Brasil. CEP: 58051-900. Telefone: (83) 9 8775-5004. E-mail: jayanarv@gmail.com

Resumo

A Esquizofrenia é um transtorno neuropsiquiátrico que predispõe fatores genéticos, comportamentais e cognitivos. Entende-se que a modificação das fases na arquitetura do sono neste transtorno causa prejuízo em processos neurocognitivos. Dessa forma, esse estudo teve o objetivo de avaliar o efeito da qualidade de sono na memória de trabalho e funções executivas de pacientes esquizofrênicos e seus parentes não acometidos. Participaram desta pesquisa 85 indivíduos de ambos os sexos com idade entre 24 e 58 anos, divididos em três grupos: esquizofrênicos (GEez: n = 25; M=44,52; DP=7,4); parentes não acometidos (GEp: n = 30; M=41,93; DP=10,5); indivíduos controles saudáveis (GC: n = 30; M=38,17; DP=8,6). Utilizou-se como instrumentos o Questionário de Qualidade do Sono de Pittsburgh e o Questionário de Identificação de Cronotipo de Hörne e Ostberg; e os testes neuropsicológicos de Figura Complexa de Rey-Osterriech e Sequência de Números e Letras. Os resultados mostraram diferença significativa na qualidade de sono em GE quando comparados ao GEez (U=26,5; z=-5,96; p < 0,001) e Gep (U=238,5; z=-3,21; p < 0,01), e nos testes de Figura Complexa de Rey cópia memória e na Sequência de Números e Letras o GC apresentaram melhor escore bruto quando comparado aos GEez (U=26,5; z=-5,96; p < 0,001) e Gep (U=238,5; z=-3,21; p < 0,01). Conclui-se que indivíduos com Esquizofrenia e seus parentes não acometidos possuem alterações em aspectos comportamentais do sono bem como nos processos neurocognitivos de memória de trabalho e funções executivas.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Parentes; Sono; Memória de trabalho.

Abstract

Schizophrenia is a neuropsychiatric disorder that predisposes genetic, behavioral and cognitive factors. It is understood that the modification of the phases in the architecture of sleep in this disorder causes impairment in neurocognitive processes. Thus, this study had to evaluate aspects of sleep quality and to associate with measures of memory and executive functions of schizophrenic patients and their non-affected relatives. Participated in this study 85 subjects of both sexes between 24 and 58 years old, divided into three groups: schizophrenic (GEez: $n = 25$; $M = 44.52$; $SD = 7.4$); relatives not affected (GEp: $n = 30$; $M = 41.93$; $SD = 10.5$); healthy controls (GC: $n = 30$; $M = 38.17$; $SD = 8.6$). The Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire and the Hörne and Ostberg Chronotype Identification Questionnaire were used as instruments; and the neuropsychological tests of Rey-Osterriech's Complex Figure and Sequence of numbers and letters. The results showed a significant difference in sleep quality in GC when compared to GEez ($U = 26.5$; $z = -5.96$; $p < 0.001$) and GEp ($U = 238.5$; $z = -3.21$; $p < 0.01$), and in the tests of Rey Complex Figure copy memory and in the Sequence of Numbers and Letters the GC presented better gross score when compared to GEez ($U = 26.5$; $z = -5.96$; $p < 0.001$) and GEp ($U = 238.5$; $z = -3.21$; $p < 0.01$). We conclude that subjects with Schizophrenia and their non-affected relatives have alterations in behavioral aspects of sleep as well as in the neurocognitive processes of working memory and executive functions.

Keywords: Schizophrenia; Relatives; Sleep; Working memory.

A Esquizofrenia é um transtorno neuropsiquiátrico que manifesta sintomas psicóticos positivos e negativos (Zhou et al., 2014) e possui como um dos seus principais prejuízos o deterioramento das funções cognitivas (Assis, Villares, & Bressan, 2013; Nardi, Quevedo, & Silva, 2015). Alguns fatores como a idade de início das manifestações, a quantidade de episódios agudos, entre outros, contribuem para heterogeneidade na apresentação das disfunções cognitivas entre os indivíduos acometidos. O comprometimento da memória, atenção e funções executivas são déficits proeminentes do transtorno (Zhou et al., 2014; Berberian, Trevisan, Moriyama, Montiel, Oliveira, & Seabra, 2009). Dentro dos aspectos clínicos comportamentais, o padrão comportamental do sono também é um elemento-chave na sintomatologia destes indivíduos. Embora não estejam incluídas como um critério diagnóstico, os distúrbios de sono apresentam uma prevalência muito alta em transtornos psiquiátricos, além disso, a interação entre o sono e a psicopatologia é ainda muito complexa e tem interferências no desenvolvimento, gravidade e prognóstico do transtorno psiquiátrico e comorbidade com distúrbios do sono (Ramtekkar & Ivanenko, 2015). Entende-se por sono um comportamento neurofisiológico natural do ser humano, regulado pelo sistema nervoso autonômico, pelo processo homeostático e pelo ritmo circadiano, sendo, então, uma condição fisiológica de atividade cerebral, natural e periódica, caracterizada por modificação do estado de consciência, o qual é ligado diretamente a uma boa qualidade de vida (Gomes, Quinhones, & Engelhardt, 2010).

Comprometimentos em componentes neurocognitivos, como, por exemplo, memória de trabalho, memória episódica e função executiva, são presentes em pacientes com Esquizofrenia em todas as fases do transtorno e foram também observados em parentes de primeiro grau não acometidos (Delawalla, 2006; Snitz, Macdonald, & Carter 2006; Touloupoulou, Rabe-Hesketh, King, Murray, & Morris, 2003). A herdabilidade é um critério importante para um endofenótipo relacionado à doença e apoia prejuízos neurocognitivos entre família. O estudo realizado por Chen, Rice, Thompson, Barch e Csernansky (2009) mostrou que a hereditariedade sugere fortes correlações em domínios neurocognitivos (memória operacional, episódica memória e função executiva).

Da mesma maneira, Delawalla (2006) explorou a relação em indivíduos com Esquizofrenia e seus irmãos não psicóticos, bem como controle saudáveis. Os resultados mostraram prejuízos em quatro domínios cognitivos. As análises mostraram que os sintomas negativos causam déficits na memória de trabalho e memória episódica, e, parcialmente, déficits na função executiva de pacientes esquizofrênicos e seus parentes, sugerindo que há uma relação complexa entre prejuízos cognitivos e traços de Esquizofrenia em indivíduos com risco genético aumentado para o desenvolvimento do transtorno. Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos de Goldber et al. (2003) e Karnik-Henry, Wang, Barch, Harms, Campanella e Csernansky (2012), em que avaliaram medidas de funções executivas, memória de trabalho e atenção através de ressonância magnética funcional. Ambos os indivíduos esquizofrênicos e seus irmãos apresentaram anormalidades de estruturas do lobo temporal medial para tarefas de memória episódica e atenção (Zhou et al., 2014).

Geralmente, os padrões comportamentais do sono podem serem avaliados por seus hábitos de saúde, sua qualidade de sono e o padrão de tipologia circadiana ou cronotipo comportamental. Compreende-se por qualidade do sono o quão bem o indivíduo se sente quanto ao seu sono e como isto pode afetar o seu funcionamento diário, podendo ter como indicadores a latência, a duração, a eficiência, a regularidade, presença dos distúrbios e fatores fragmentadores do sono, alteração na arquitetura do sono, intensidade ou qualidade do estado de repouso (Araújo & Almondes, 2012). Cronotipo, por sua vez, refere-se à preferência individual para os indivíduos realizarem suas atividades e repouso diário, podendo ser classificado em matutinos, vespertinos e intermediários (Adan, Archer, Hidalgo, Di Milia, Natale, & Randler, 2012).

Pesquisas sugerem que uma porcentagem alta de pessoas com Esquizofrenia prefere ficar acordada durante a noite e dormir durante o dia (Benson & Zarcone, 1994). Em geral, é

amplamente aceito que tais perturbações no tempo dos ciclos de sono limitam o quanto as pessoas são capazes de funcionar. Sabe-se que os distúrbios do sono são prevalentes entre pessoas com Esquizofrenia (Benson & Zarcone, 1994; Royuela et al., 2002). Eles podem ser um sintoma prodromático e foram associados à exacerbação e recaída dos sintomas positivos e negativos (Tan & Ang, 2001). Zarcone e Benson (1997) descobriram que as pessoas com Esquizofrenia demoram mais para adormecer, acordam com mais frequência depois de dormir, têm sono profundo ou de ondas lentas reduzido e têm latências REM (Rapid Eye Movement) mais curtas, mesmo quando não estão em um período de acuidade indivíduos de controle comunitário. Eles também descobriram que as dificuldades em adormecer correlacionam-se com uma medida do distúrbio do pensamento. No entanto, não está claro quais tipos de dificuldades de sono estão relacionados ao resultado.

Os distúrbios de sono mais comuns em indivíduos com Esquizofrenia estão relacionados aos ritmos biológicos do ciclo circadiano (Segaran, 2014; Wamsley et al., 2012), os quais envolvem a disfunção estrutural e neuroquímica do núcleo supraquiasmático da região do hipotálamo e prejuízos nos fusos do sono. Os fusos do sono parecem desempenhar um importante papel na plasticidade e consolidação dos processos neurocognitivos (Goder et al., 2015). De forma geral, os estudos mostram que arquitetura do sono é modificada quanto à latência e amplitude de ondas eletroencefalográficas que caracterizam as fases do sono NREM e REM (Afonso, Viveiros, & Sousa, 2011; Holsten, 2011; Lucchesi, Pradella-Hallinan, Lucchesi, & Moraes, 2005; Tan, Zhang, & Zhang, 2010). Poucos estudos compararam herdabilidade de medidas neurocognitivas em pares de irmãos com e sem Esquizofrenia e correlacionou com medidas de qualidade de sono. Dessa forma, a hipótese deste estudo é que a agregação familiar hereditária da Esquizofrenia pode influenciar a presença de prejuízos na qualidade de sono. Golder et al. (2015) associaram fusos do sono na consolidação da memória em pacientes com Esquizofrenia e controles saudáveis. Os resultados mostraram que a atividade dos fusos foi reduzida em pacientes esquizofrênicos e foi relacionada aos sintomas de alucinações e delírios, estes, por sua vez, são fontes de monitoramento de pensamentos e ações de pacientes esquizofrênicos. De modo semelhante, Keshavan, Montrose, Miewald e Jindala (2011) mostraram que prejuízos nos fusos do sono podem estar associados a déficits cognitivos no início do curso da Esquizofrenia.

Essas observações podem ajudar a esclarecer mecanismos neurobiológicos do sono relacionados a déficits cognitivos em transtornos psicóticos, como a Esquizofrenia. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo de avaliar o efeito da qualidade de sono na

memória de trabalho e funções executivas de pacientes esquizofrênicos e seus parentes não acometidos.

Método

Participaram do estudo 85 voluntários de ambos os sexos com idades entre 24 e 58 anos. Os participantes foram agrupados de acordo com a condição clínica: esquizofrênicos (GEez; $n = 25$; $M = 41,36$; $DP = 9,3$), parentes não acometidos (GEp; $n = 30$; $M = 44,52$; $DP = 7,35$) e grupo controle (GC; $n = 30$; $M = 41,93$; $DP = 10,52$). Todos os indivíduos com Esquizofrenia foram recrutados do Centro de Atenção Psicossocial III e possuíam diagnósticos baseados nos critérios do DSM-5, já os parentes não acometidos foram contactados conforme a ficha do paciente do GEez e a liberação da instituição. Os participantes do GC foram selecionados por amostragem não probabilística por conveniência.

Foram tomados os seguintes critérios inclusão para todos os grupos: estar na faixa etária dos 25 aos 60 anos e ser alfabetizado. Especificamente, os critérios para a composição do GEez foram: possuir diagnóstico de Esquizofrenia, conforme critérios do DSM-5, e estar fazendo uso estável da medicação por pelo menos 4 semanas precedentes à coleta de dados. Para o GEp, o critério de inclusão foi ser parente não acometido da Esquizofrenia com carga hereditária de 1º, 2º ou 3º grau. Para o GC, o critério de inclusão específico foi estar clinicamente saudável. Foram tomados como critérios de exclusão para todos os grupos: (I) preencher os critérios do DSM-5 para dependência de substância ou abuso severo/moderado durante os 6 meses anteriores à avaliação; (II) ter tido um distúrbio médico clinicamente instável ou grave, ou um distúrbio médico que confundiu a avaliação do diagnóstico psiquiátrico; (III) fazer uso abusivo de substâncias psicoativas; (IV) possuir alguma doença do tipo autoimune; (V) possuir distúrbio grave relacionado ao ciclo sono/vigília segundo o American Academy of Sleep Medicine (2005).

Instrumentos

Questionário sociodemográfico, com o objetivo de caracterizar a amostra e é composto por questões sociais (como sexo, idade, preferência de horário, renda mensal, entre outras) e clínicas (atividades físicas, comprometimentos psicológicos e neurológicos, consumo de substâncias psicoativas, entre outras) de acordo com as necessidades do estudo.

Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), que objetivou fazer um rastreio neurocognitivo dos participantes, a partir da avaliação dos domínios de orientação espacial, temporal, memória imediata e de evocação, cálculo, linguagem-nomeação, repetição, compreensão, escrita e cópia

de desenho). Foi utilizada a versão brasileira traduzida e adaptada por Bertolucci, Brucki, Campacci e Juliani (1994). Foi utilizado como escore de corte os indivíduos com pontos entre 24/25 (sensibilidade = 75%; especificidade = 69,7%). Até o momento, não há consenso quanto aos pontos de corte para declínio cognitivo no Brasil (Melo & Barbosa, 2015).

Figura Complexa de Rey-Osterriech, que é considerado um dos testes neuropsicológicos mais clássicos da Neuropsicologia, tem o objetivo investigar a percepção visual e memória imediata. Foi utilizado a versão brasileira validada em 2004 que consiste em duas etapas de desenhos a mão livre: (I) cópia detalhada de uma figura geométrica complexa e abstrata; (II) reprodução de memória da mesma figura após três minutos do término da primeira etapa. A figura compõe-se de 18 itens, sendo pontuada de 0 a 36 pontos, que variam de acordo com a precisão e o bom posicionamento de cada item da figura tanto na memória quanto na cópia (Rey, 1999). A atribuição dos pontos foi realizada conforme exatidão e localização de cópia e reprodução de memória, separadamente.

Sequência de Números e Letras, um dos subtestes da Escala de Inteligência para Adultos (WAIS III), consiste em avaliar o domínio de atenção e velocidade de processamento. Foi utilizada a versão validada para a população brasileira utilizando o escore de corte de 21 pontos.

Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP-BR): este instrumento consiste em 19 questões e é dividido em sete componentes subjetivos sobre o sono em relação ao último mês: (I) qualidade do sono; (II) latência do sono; (III) duração do sono; (IV) eficiência habitual do sono; (V) distúrbios do sono; (VI) uso de medicamentos para dormir; (VII) sonolência diurna e distúrbios durante todo o dia. Cada componente possui alternativas com pontuações que variam entre zero e 3 pontos, onde zero indica nenhum e 3 aponta problema grave, ou seja, qualidade de sono pobre. A soma total dos pontos varia de 0 a 21 pontos, com variação de pontuação: 0 a 4 = boa qualidade de sono; 5 a 10 = má qualidade de sono; maior que 10 = distúrbio de sono. Destaca-se que sua validação em português foi realizada com alto índice de sensibilidade (65%).

Questionário de Matutuidade e Vespertinidade de Hörne e Östberg: foi elaborado por Hörne e Östberg (1975) e adaptado/validado para a língua portuguesa por Benedito-Silva, Menna-Barreto, Marques e Tenreiro (1990). O instrumento teve como finalidade avaliar a preferência do indivíduo em realizar suas atividades durante o período de 24 horas. Composto por 19 questões acerca de situações habituais do cotidiano do indivíduo e seus respectivos escores, classifica os indivíduos em cinco categorias de acordo com o cronotipo: vespertino (16

a 30 pontos); moderadamente vespertino (31 a 41 pontos); indiferente ou intermediário (42 a 58 pontos); moderadamente matutino (59 a 69 pontos); e matutino (70 a 86 pontos).

Procedimentos

A pesquisa foi realizada em quatro etapas: inicialmente, foi realizado o contato com os participantes para explicar sobre questões éticas e procedimentos a serem realizados na pesquisa. Em seguida, foram aplicados os instrumentos de levantamento amostral (Mini-Exame do Estado Mental – MEEM – aplicado em GEp e GC; Questionário Sóciodemográfico – aplicado em todos os grupos), esta etapa durou aproximadamente de 20 minutos. No terceiro momento, foi agendado, conforme disponibilidade dos participantes, a aplicação dos testes neuropsicológicos. A aplicação dos testes neuropsicológicos (Figura Complexa de Rey-Osterriech e Sequência de Números e Letras) teve duração em média de 20 minutos. Em um primeiro momento, aplicou-se a cópia da figura A e, após 3 minutos, foi solicitada a reprodução da figura de memória. No subteste de Sequência de número e letras, foi lido para o participante a combinação de número e letras e solicitou que ele repetisse primeiramente os números em ordem crescente e, em seguida, as letras em ordem alfabética. Cada combinação de número e letra possuía três tentativas de erro. Por fim, foram aplicados os questionários de padrão comportamental do sono (índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; Questionário de Identificação de Cronotipo de Hörne e Ostberg) em média de 20 minutos. Caso fosse necessário, as avaliações poderiam ocorrer em mais de uma sessão a fim de não comprometer o resultado por critérios de fadiga ou indisponibilidade dos participantes. No geral, a aplicação dos testes e questionários ocorreu individualmente e durou em média 60 minutos.

Aspectos éticos

O estudo foi submetido à base unificada de registros de pesquisas envolvendo seres humanos (Plataforma Brasil) e aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da instituição pública filiada sob o protocolo nº 42487015.1.0000.5188. A participação na pesquisa foi voluntária, sendo garantido o anonimato e o sigilo das informações mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), seguindo os preceitos da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Análise de dados

Os dados foram analisados por meio do *software* SPSS (versão 21). As condições clínicas foram avaliadas como variáveis independentes e os padrões comportamentais de sono e escores neuropsicológicos como variáveis dependentes. Utilizou-se o teste Komogorov-Smirnov para verificar hipótese de que a população tem distribuição normal (K-S $p > 0,05$). Desse modo, foram aplicados a ANOVA Kurskal-Wallis de um fator para verificar a diferença entre os grupos e o teste Mann-Whitney para verificar comparações emparelhadas entre estes. Ainda, utilizou-se o ρ de Sperman para verificar possíveis correlações entre as variáveis. Foi utilizado o intervalo de confiança de 95%.

Resultados

Aspectos gerais da amostra

Inicialmente, não foi observada diferença significativa entre os sexos dos participantes ($p > 0,05$). O GEp foi composto por parentes de 1º grau ($n = 8$), 2º grau ($n = 13$) e 3º grau ($n = 9$). A maioria da amostra dos grupos GEp e GC é casada (41,2%), no entanto 52% dos indivíduos com Esquizofrenia apresentavam o estado civil solteiro. Os participantes apresentavam nível de escolaridade entre médio e superior (85,6%). Quanto à situação laboral, 36% dos pacientes esquizofrênicos estavam desempregados (Tabela 1).

Tabela 1

Na Tabela 2, está descrita a caracterização do GEez quanto à idade do primeiro surto psicótico ($M=22,24$ / $DP = 5,4$, com amplitude de 15 anos – idade mínima de 17 anos e idade máxima de 32 anos) e tempo de diagnóstico, em média há 22,28 ($DP = 9,6$) anos com amplitude de 31 anos (idade mínima de 6 anos e idade máxima de 37 anos).

Tabela 2

Escore neuropsicológicos

A Figura Complexa de Rey-Osterriech mostrou diferença significativa entre os três grupos tanto para o domínio cópia, especificamente escore total ($p < 0,01$) e memória, tanto para o escore total ($p < 0,01$) quanto para o tempo de resposta ($p < 0,01$) (Figura 1). Em relação

à dimensão cópia, os participantes do GC apresentaram melhor escore bruto quando comparado aos esquizofrênicos ($U=26,5$; $z=-5,96$; $p < 0,001$) e parentes não acometidos ($U=238,5$; $z=-3,21$; $p < 0,01$). Ainda, parentes não acometidos mostraram melhor desempenho do que pacientes esquizofrênicos ($U=93,5$; $z=-4,77$; $p < 0,001$). De modo semelhante para dimensão memória, os participantes do grupo controle apresentaram melhor escore bruto quando comparado aos indivíduos com Esquizofrenia ($U=34,0$; $z=-5,77$; $p < 0,001$) e parentes não acometidos ($U=205,0$; $z=-3,63$; $p < 0,01$). Ainda, parentes não acometidos mostraram melhor desempenho do que pacientes esquizofrênicos ($U=93,5$; $z=-4,77$; $p < 0,001$). Também pode-se observar que participantes do grupo controle apresentaram menor tempo quando comparado aos esquizofrênicos ($U=258,0$; $z=-2,01$; $p < 0,001$).

Fig. 1

Em relação ao teste de Sequência de Números e Letras, os dados também mostraram diferença significativa entre os três grupos ($p < 0,001$). A análise de post-hoc mostrou que indivíduos do grupo controle apresentaram melhor escore do que pacientes esquizofrênicos ($U=88,0$; $z=-4,87$; $p < 0,001$) e parentes não acometidos ($U=146,5$; $z=-3,88$; $p < 0,001$). Não foi observado diferença significativa entre parentes não acometidos e pacientes esquizofrênicos ($p > 0,05$) (Fig. 2).

Fig. 2

Dimensões Comportamentais do Sono

Em relação aos níveis de qualidade de sono, observou-se que indivíduos com Esquizofrenia (95,9%) e parentes não acometidos (83,4%) apresentaram prejuízos na qualidade do sono (Tabela 3). O total de 54,2% dos participantes esquizofrênicos e 36,7% dos parentes não acometidos são caracterizados por apresentarem algum distúrbio do sono. Nenhum participante do grupo controle apresentou escore de distúrbio do sono. Os dados mostram diferença significativa quando comparado à média de indivíduos do grupo controle com pacientes com Esquizofrenia ($U=123,5$; $z=-4,136$; $p < 0,001$) e parentes não acometidos ($U=304,5$; $z=-2,163$; $p < 0,05$).

Os dados do padrão de maturidade e vespertude mostrou que 51,8% dos participantes apresentavam o cronotipo intermediário. Dentre os grupos, os dados mostraram que 64% dos esquizofrênicos, 43,3% de parentes não acometidos e 50% do grupo controle apresentaram tipologia intermediária (Tabela 3).

Tabela 3

Dados neuropsicológicos e aspectos do sono

Os dados mostraram correlações entre a qualidade de sono e os testes neuropsicológicos. Observou-se diferença significativa apenas para o grupo controle ($\rho = -0,40$; $p < 0,05$), mostrando que quanto melhor a qualidade de sono maior o escore para realizar a cópia da figura (Tabela 4).

Tabela 4

Discussão

Os resultados apontaram uma diferença significativa entre as condições clínicas de forma que o grupo controle demonstrou melhores resultados nos índices dos testes neuropsicológicos e nas dimensões comportamentais do sono. A Esquizofrenia é um transtorno crônico que acomete aproximadamente 1% da população mundial e transmite seus prejuízos cognitivos e comportamentais aos seus familiares. Esse estudo mostrou que existem prejuízos neuropsicológicos na memória de trabalho e no padrão de qualidade de sono tanto de indivíduos esquizofrênicos quanto em seus familiares (Zhou et al., 2014; Berberian et al., 2009).

A seleção dos 85 voluntários que participaram neste estudo foi por conveniência. Além disso, a idade entre grupo foi pareada para evitar mudanças temporais ontogenéticas da ritmicidade circadiana e nas medidas neuropsicológicas. Quanto à idade da primeira crise psicótica ($M = 22,24$), esta corrobora com a literatura ao verificar que o primeiro surto psicótico ocorre tipicamente no final da adolescência ou início da vida adulta (Javitt & Sweet, 2015; Selemon & Zecevic, 2015).

Conforme os critérios de análise do padrão do sono, verificou-se características temporais do ciclo vigília-sono envolvidas na estrutura do tempo biológico dos indivíduos,

como, por exemplo, qualidade de sono, transtornos neurológicos, uso de psicotrópicos e características do ambientais e sociais (Blatter & Cajochen, 2007; Portaluppi, Smolensky, & Touitou, 2010). Os participantes apresentaram escores de um padrão de cronotipo bem definido conforme o Questionário de Matutividade e Vespertinidade de Hörne e Osterg, sendo classificados em maior parte em indivíduos com cronotipo Indiferente (51,8%). No entanto, a dependência farmacológica e as alterações nos padrões comportamentais sociais de esquizofrênicos contradizem a estabilidade de um cronotipo bem definido (Wirtz-Justice, Cajochen, & Nussbaum, 1997).

O sistema de temporização circadiano de pacientes com Esquizofrenia associa-se aos mecanismos homeostáticos do sono e apresentam altos escores de má qualidade e distúrbios do sono (Tabela 3). As alterações de sono podem ser manifestadas pela própria neurofisiologia do transtorno (Chen et al., 2009). De forma geral, os estudos mostram que alterações na qualidade; aumento da latência do sono; diminuição do tempo total e presença de distúrbios do sono são proeminentes em indivíduos com Esquizofrenia (Goder et al., 2015; Karnik-Henry et al., 2012). Além disso, seus parentes não acometidos também possuem alterações nestes mecanismos (Karnik-Henry et al., 2012; Zhou et al., 2014). Mesmo que os dados apresentados neste estudo não demonstrem relação de causa e efeito na qualidade de sono de esquizofrênicos e seus parentes, é possível verificar índices de má qualidade de sono de esquizofrênicos (PSQI = 10,39) e parentes não acometidos (PSQI = 8,37).

Uma série de estudos vem discutindo os efeitos intensificadores dos componentes neuropsicológicos da memória devido a fatores neurofuncionais da Esquizofrenia (Delawalla et al., 2006; Goder et al., 2015; Goldberg et al., 2003; Seeck-Hirschner, Baier, Sever, Buschbacher, Aldenhoff, & Goder, 2010; Segaran, 2014; Wamsley et al., 2012). A preferência dos horários de atividade e repouso está relacionado com a estabilidade eficiente da memória. Em resumo, o processo circadiano modula o desempenho de funções da memória de trabalho e mostra que, provavelmente, o padrão do cronotipo possui função intrínseca neste processo. A consolidação da memória está associada aos estágios do sono. Estes componentes correlacionam-se com o ritmo da temperatura corporal e com a produção de hormônios relacionados ao ciclo sono e vigília (Hellmich et al., 2015; Rollinson et al., 2003).

Como visto, pacientes esquizofrênicos obtiveram baixos escores nos dois componentes avaliados no teste Figura Complexa de Rey-Osterriech (cópia e memória). Estes dados, apoiados pela medida de memória de trabalho e da atenção, foram avaliados de forma significativa na tarefa de Sequência de Números e Letras. Dessa forma, os mecanismos

envolvidos nos processos de controle atencional e mnemônicos se alteram conforme o prejuízo provocado pela Esquizofrenia. Esquizofrênicos e parentes não cometidos apresentaram déficits nos domínios cognitivos, em que seus desempenhos foram significativamente piores em relação aos grupos controles, porém o grupo de parentes apresentou déficit de menor grau em relação aos esquizofrênicos (Berberian et al., 2009; Wamsley et al., 2012). Um dos principais mecanismos relacionados ao processo de consolidação na memória de trabalho são os fusos do sono na sua amplitude e frequência (Wamsley et al., 2012). Pesquisas apontam alterações em funções neuropsicológicas de pacientes equizofrênicos, porém não correlacionam dados comportamentais do sono como sendo efeitos cognitivos associados a padrões de memória e funções executivas. Desse modo, este trabalho sugere o estudo do padrão comportamental de sono com base em dados de avaliação objetivos como possibilidade para o tratamento dos comprometimentos cognitivos na Esquizofrenia e seus parentes não acometidos.

Considerações Finais

Apesar da prevalência de queixas de sono entre pacientes psiquiátricos serem poucos questionadas, este estudo projetou, especificamente, medir a qualidade do sono em populações clínicas e comparar com medidas neuropsicológicas. Os achados deste estudo corroboram com a hipótese que a qualidade de sono pode influenciar nos processos cognitivos de pacientes psiquiátricos clínicos. As alterações na qualidade e arquitetura do sono podem ser manifestas pela própria neurofisiologia da Esquizofrenia, a qual compromete o desempenho normal do sono. Ainda, considera-se que a hereditariedade apresenta comprometimento nos processos cognitivos, porém com menor índice de prejuízos. Com base no presente estudo e na literatura, sugere-se que indivíduos com Esquizofrenia e seus parentes não acometidos possuem alterações em padrões de sono e no processamento de memória de trabalho.

Uma força significativa do presente estudo foi a inclusão de pacientes “virgens” de tratamento com psicose precoce no curso. A dificuldade em recrutar esses pacientes em estudos do sono afetou as possibilidades de trabalhar com um grupo mais homogêneo. As limitações deste estudo incluem a falta de um grupo de controle adequadamente combinado, a ausência de pontuação visual de fusos e o uso de períodos de 60 segundos que podem ter resolução limitada para a quantificação dos dados do sono. Mais estudos são necessários para documentar o efeito de medicações antipsicóticas individuais nos fusos e atividade do sono. Pode-se esperar que estudos prospectivos ao longo do curso do transtorno melhorem ainda mais a compreensão da Esquizofrenia.

Agradecimentos

Aos Centros de Atenção Psicossocial III de João Pessoa.

Referências

- Adan, A., Archer, S. N., Hidalgo, M. P., Di Milia, L., Natale, V., & Randler, C. (2012). Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiol Int.*, 29(9):1153-75. doi: 10.3109/07420528.2012.719971
- Afonso, P., Viveiros, V., & Sousa, T. V. (2011). Alterações do sono na Esquizofrenia. *Acta MedPort*, 24(S4); 799-806.
- American Academy of Sleep Medicine. (2005). *The international classification of sleep disorders: Diagnostic & coding manual* (2nd ed.). Chicago: Author.
- Araújo, D. F., & Almondes, K. M. (2012). Qualidade de sono e sua relação com o rendimento acadêmico em estudantes universitários de turnos distintos. *Psico PUCRS*, 43(3), 350-9.
- Assis, J. C., Villares, C. C., & Bressan, R. A. (2013). *Entre a razão e a ilusão: desmistificando a Esquizofrenia* (2a ed.). Porto Alegre: Artmed.
- Benedito-Silva, A. A., Menna-Barreto, L. S., Marques, N., & Tenreiro, S. (1990). A self-assessment questionnaire for determination of morningness-eveningness types in Brazil. In: D. K. Hayes, J. E. Pauly, & R. J. Reiter (Orgs.), *Chronobiology: its role in clinical medicine, general biology and agriculture*. New York.
- Berberian, A. A., Trevisan, B. T., Moriyama, T. S., Montiel, J. M., Oliveira, J. A., & Seabra, A. G. (2009). Working memory assessment in Schizophrenia and its correlation with executive functions ability. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 31(3), 219-26. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462009000300007>
- Bernson, K.L. & Zarcone, V.P. (1994) Sleep abnormalities in schizophrenia and other psychotic disorders. In: Oldham, J. M. and Riba, M. B. (Eds.), *The American Psychiatric Press Review of Psychiatry*, Vol. 13. American Psychiatric Press, Inc., Washington, DC, pp. 677-705.
- Bertolucci, P. H. F., Brucki, S. M. D., Campacci, S. R., & Juliani, Y. (1994). O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arquivos Brasileiros de Neuropsiquiatria*, 52(1):1-7.

- Blatter, K., & Cajochen, C. (2007). Circadian rhythms in cognitive performance: Methodological constraints, protocols, theoretical underpinnings. *Physiol. Behav.*, 90, 196-208.
- Chen, L. S., Rice, T. K., Thompson, P. A., Barch, D. M., & Csernansky, J. G. (2009). Familial aggregation of clinical and neurocognitive features in sibling pairs with and without Schizophrenia. *Schizophr Res.*, 111(1-3):159. doi: 10.1016/j.schres.2009.03.030
- Delawalla, Z., Eastep, J. L., Thomason, E. S., Hanewinkel, M. J., Thompson, P. A., & Csernansky, J. G. (2006). Factors mediating cognitive deficits and psychopathology among siblings of individuals with Schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 32(3):525-37. doi: 10.1093/schbul/sbj082
- Goder, R., Graf, A., Ballhausen, F., Weinhold, S., Baier, P. C., Junghanns, K., Prehn-& Kristensen, A. (2015). Impairment of sleep-related memory consolidation in schizophrenia: relevance of sleep spindles? *Sleep Med.*, 16(5):564-9. doi: 10.1016/j.sleep.2014.12.022
- Goldberg T. E., Egan, M. F., Gscheidle, T., Coppola, R., Weickert, T., Kolachana, B. S., Goldman, D., & Weinberger, D. R. (2003). Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.*, 60(9), 889-96.
- Gomes, M. M., Quinhones, M. S., & Engelhardt, E. (2010). Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. *Rev. Bras. Neurol.*, 46(1):5-15.
- Hellmich, C., Durant, C., Jones, M. W., Timpson, N. J., Bartsch, U., & Corbin, L. J. (2015). Genetics, sleep and memory: a recall-by-genotype study of ZNF804A variants and sleep neurophysiology. *BMC Med Genet*, 16, 96. doi: 10.1186/s12881-015-0244-4
- Holsten, F. (2011). Sleep disturbances in schizophrenia. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 8(1/2):49-52. doi: 10.1016/j.ddstr.2011.10.004
- Hörne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness – eveningness in human circadian rhythms. *Journal of Chronobiology*, 4, 97-110.
- Javitt, D. C., & Sweet, R. A. (2015). Auditory dysfunction in schizophrenia: integrating clinical and basic features. *Nat. Rev. Neurosci.*, 16(9), 535-50. doi:10.1038/nrn4002
- Karnik-Henry, M. S., Wang, L., Barch, D. M., Harms, M. P., Campanella, C., & Csernansky, J. G. (2012). Medial temporal lobe structure and cognition in individuals with

- schizophrenia and in their non-psychotic siblings. *Schizophr Res.*, 138(2-3):128-35. doi: 10.1016/j.schres.2012.03.015
- Keshavan, M. S., Montrose, D. M., Miewald, J. M., & Jindal, R. D. (2011). Sleep correlates of cognition in early course psychotic disorders. *Schizophr Res.*, 131(1-3):231-4. doi: 10.1016/j.schres.2011.05.027
- Lucchesi, L. M., Pradella-Hallinan, M., Lucchesi, M., & Moraes, W. A. S. (2005). O sono em transtornos psiquiátricos. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 27(Supl I), 27-32.
- Melo, D. M., & Barbosa, A. J. G. (2015). O uso do Mini-Exame do Estado Mental em pesquisas com idosos no Brasil: uma revisão sistemática. *Ciênc. Saúde Coletiva*, 20(12), 3865-76. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320152012.06032015>
- Nardi, A. E., Quevedo, J., & Silva, A. G. (2015). *Esquizofrenia: teoria e clínica*. Porto Alegre: Artmed.
- Portaluppi, F., Smolensky, M. H., & Touitou, Y. (2010). Ethics and methods for biological rhythm research on animals and human beings. *Chronobiol Int.*, 27(9-10), 1911-29. doi: 10.3109/07420528.2010.516381
- Ramtekkar, U., & Ivanenko, A. (2015). Sleep in Children With Psychiatric Disorders. *Semin Pediatr Neurol.*, 22(2), 148-55. doi: 10.1016/j.spen.2015.04.004
- Rey, A. (1999). *Teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas: Manual*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Rollinson, S., Rathlev, N. K., Moss, M., Killiany, R., Sassower, C. K., Auerbach, S., & Fish, S. S. (2003). The Effects of Consecutive Night Shifts on Neuropsychological Performance of Interns in the Emergency Department: A Pilot Study. *Annals Of Emergency Medicine*, 41(3), 400-6.
- Royuela, A., Macias, J. A., Gil-Verona, J. A., Pastou, J. F., Maniega, M. A., Alonso, J., ... Boget, T. (2002) Sleep in schizophrenia: A preliminary study using the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Neurobiol SleepWakefulness Cycle*, 2, 37-9.
- Seeck-Hirschner, M., Baier, P.C., Sever, S., Buschbacher, A., Aldenhoff, J. B., & Goder, R. (2010). Effects of daytime naps on procedural and declarative memory in patients with schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.*, 44, 42-7. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.05.008
- Segaran, J. (2014). Sleep-Dependent Memory Consolidation and Cortical Thickness in Schizophrenia. *Research Science Institute*.
- Selemon, L. D., & Zecevic, N. (2015). Schizophrenia: a tale of two critical periods for prefrontal cortical development. *Transl Psychiatry*, 5(8):e623. doi: 10.1038/tp.2015.115

- Snitz, B. E., Macdonald, A. W., & Carter, C. S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull*, 32(1), 179-94.
- Tan, H. Y., Ang, Y. G. (2001) First-episode psychosis in the military: A comparative study of prodromal symptoms. *Aust N Z J Psychiatry*, 35, 512-19.
- Tan, Q., Zhang, J., & Zhang, L. (2010). Schizophrenia, sleep disturbances and the suprachiasmatic. *Medical Hypotheses*, 74, 389-99. doi:10.1016/j.mehy.2009.06.043
- Toulopoulou, T., Rabe-Hesketh, S., King, H., Murray, R. M., & Morris, R. G. (2003). Episodic memory in schizophrenic patients and their relatives. *Schizophr Res.*, 63(3), 261-71.
- Wamsley, E. J. et al. (2012). Reduced sleep spindles and spindle coherence in schizophrenia: mechanisms of impaired memory consolidation? *Biol. Psychiatry*, 71(2), 154-61. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.08.008
- Wirtz-Justice, A., Cajochen, C., & Nussbaum, P. (1997). A schizophrenic patient with an arrhythmic circadian rest-activity cycle. *Psychiatry Res.*, 14;73(1-2), 83-90.
- Zarcone, V. P., & Benson, K. L. (1997) BPRS symptom factors and sleep variables in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 66:111-20.
- Zhou, F. C., Hou, W. M., Ungvari, G. S., Chiu, H. F., Correll, C. U., Shum, D. H., Man, D., Liu, D. T., & Xiang, Y. T. (2014). Prospective memory performance in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: a controlled study. *PLoS One*, 9(11): e111562. doi: 10.1371/journal.pone.0111562

Tabela 1. Dados sociodemográficos da amostra

	GEez (n=25)		GEp (n=30)		GC (n=30)		Total (n=85)	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Sexo								
Masculino	13	52,0	16	53,3	15	50,0	43	50,6
Feminino	12	48,0	14	46,7	15	50,0	42	49,4
Estado Civil								
Solteiro	13	52,0	8	26,7	8	26,7	29	34,1
Casado	2	8,0	13	43,3	20	66,7	35	41,2
Divorciado	6	24,0	3	10,0	2	6,7	11	12,9
Viúvo	4	16,0	6	20,0	8	26,7	10	11,8
Escolaridade								
Ens. Fundamental	8	32,0	4	13,3	0	0,0	12	14,1
Ens. Médio	16	64,0	13	43,3	14	46,7	43	50,6
Ens. Superior	1	4,0	13	43,3	16	53,3	30	35,3
Religião								
Católica	4	16,0	12	40,0	17	56,7	33	38,8
Evangélica	7	28,0	8	26,7	9	30,0	24	28,2
Espírita	5	20,0	2	6,7	1	3,3	8	9,4
Outra	3	12,0	7	23,3	1	3,3	11	12,9
Nenhuma	6	24,0	1	3,3	2	6,7	9	10,6
Situação laboral								
Empregado formal.	1	4,0	11	36,7	18	60,0	30	35,3
Empregado inform.	0	0,0	6	20,0	5	16,7	11	12,9
Dono(a) de casa	2	8,0	2	6,7	2	6,7	6	7,1
Estudante	0	0,0	4	13,3	1	3,3	5	5,9
Desempregado	9	36,0	1	3,3	0	0,0	10	11,8
Aposentado	9	36,0	3	10,0	0	0,0	12	14,1
Outro	4	16,0	3	10,0	4	13,3	11	12,9
Renda familiar								
Nenhuma	0	0,0	1	3,3	0	0,0	1	1,2
≤ salário mínimo	2	8,0	3	10,0	0	0,0	5	6,0
1 a 2 salários mínimos	13	52,0	6	20,0	5	17,2	24	28,6
2 a 4 salários mínimos	6	24,0	12	40,0	8	27,6	26	31,0
≥ 4 salários mínimos	4	16,0	8	26,7	16	55,2	28	33,3

Tabela 2. Idade do primeiro surto psicótico e tempo de diagnóstico do GEez

Participante	Idade do primeiro surto psicótico*	Tempo diagnóstico do transtorno*
1	22	19
2	30	26
3	21	31
4	18	26
5	29	6
6	20	25
7	15	22
8	18	28
9	23	21
10	17	37
11	31	21
12	27	13
13	19	16
14	27	24
15	25	21
16	22	17
17	17	32
18	16	12
19	32	21
20	31	21
21	25	22
22	19	30
23	15	20
24	17	30
25	20	16
	<i>M=22,24</i>	<i>M=22,28</i>

**anos completos*

Tabela 3. Índice de qualidade de sono e padrão de matutinitude e vespertinidade de acordo com a condição clínica

	GEez	GEp	GC
	M (DP)	M (DP)	M (DP)
PSQI	10,29 (3,27)	8,37 (3,88)	6,17 (2,52)
Matutinitude e Vespertinidade de Hörne e Ostberg	50,48 (12,86)	58,50 (14,17)	53,67 (12,51)

Tabela 4. Correlação da qualidade do sono e os testes neuropsicológicos de acordo com a condição clínica.

		Rey Cópia	Rey Memória	SNL
		ρ	ρ	ρ
GEez	PSQI	0,373	0,034	-0,099
GEp	PSQI	-0,034	-0,236	-0,056
GC	PSQI	-0,394*	-0,323	0,045
Todos	PSQI	-0,264*	-0,398**	-0,262*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

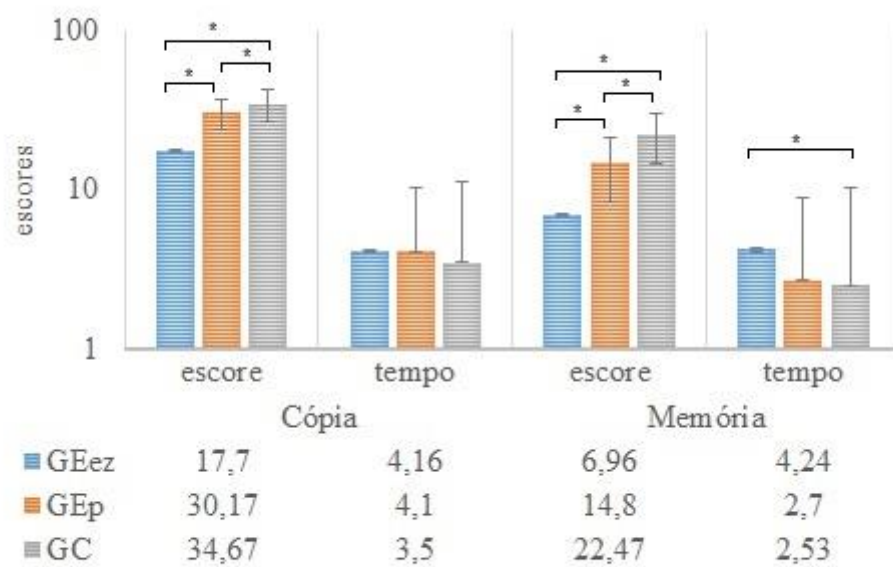


Fig. 1. Escores brutos e tempo de resposta para o teste neuropsicológico da Figura de Rey-Osterriech nas condições de cópia e memória

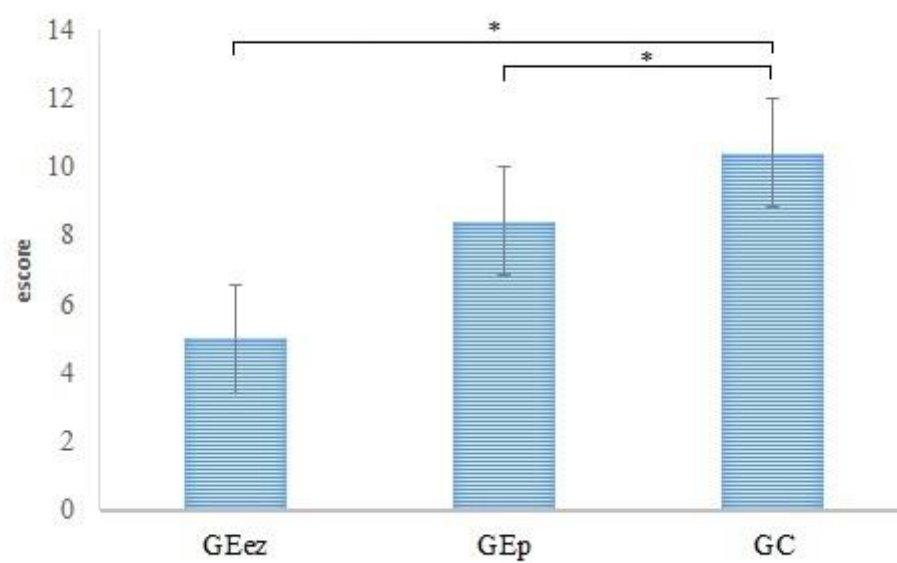


Fig. 2. Escores brutos para o teste neuropsicológico de Sequência de Número e Letras

SEÇÃO VI – DISCUSSÃO GERAL

O estudo do comprometimento cognitivo é considerado um componente central da Esquizofrenia que está presente em indivíduos antes da primeira manifestação de episódios psicóticos (Aguilar-Valles, 2011). A avaliação do padrão comportamental de sono, por sua vez, torna-se importante por ser um processo neurobiológico e comportamental fundamental para a manutenção da saúde física e cognitiva (Bertolazi, 2008). A discussão da presente dissertação aqui apresentada consta que os aspectos característicos da Esquizofrenia são proeminentemente cognitivos e comportamentais e que uma das hipóteses etiológicas do transtorno se justifica pelo padrão deficitário de parentes quando comparados a um grupo controle saudável.

Os indivíduos acometidos de Esquizofrenia possuem déficits nos domínios cognitivos avaliados, funções executivas, memória e atenção, enfatizando a memória de trabalho. O comprometimento da memória de trabalho é bastante comum na Esquizofrenia e, possivelmente, é a causa de várias características do transtorno (Berberian, Trevisan, Moriyama, Montiel, Oliveira, & Seabra, 2009). Reeve, Polias e Freeman (2015) discutem que os mecanismos da memória de trabalho e da qualidade de sono são prejudicados por fatores relacionados à Esquizofrenia. Assim, o sono patológico também possui apresentação heterogênea e adequa-se como um fator de risco para a intensificação dos sintomas da Esquizofrenia, tendo em vista que pode contribuir para experiências psicóticas, como delírios e alucinações. A apresentação heterogênea ainda é característica marcante, assim como ocorre na variação dos sintomas, contudo, antes de um episódio psicótico, há uma súbita deterioração da qualidade de sono e, em seguida, ocasiona a fragmentação de sono e problemas com o adormecer (Holsten, 2011).

Quanto aos parentes não acometidos, também foi verificado um comprometimento cognitivo e má qualidade de sono quando comparados a um grupo controle. Embora os pacientes esquizofrênicos e seus parentes não acometidos tenham apresentado um nível semelhante no desempenho de tarefas cognitivas, pode-se concluir que os prejuízos na qualidade de sono estão diretamente correlacionados com processos cognitivos de memória de trabalho (Camchong, Dyckman, Austin, Clementz, & McDowell, 2008).

SEÇÃO VII – CONCLUSÃO GERAL

A Esquizofrenia é um transtorno caracterizado pelas alterações dos componentes cognitivos e comportamentais e possui como aumento do risco do seu desenvolvimento a predisposição comportamental e genética. Foi verificado que os esquizofrênicos possuem um baixo desempenho em atividades que envolvam o processamento de funções cognitivas, proeminentemente a atenção, funções executivas e memória, e são avaliados com má qualidade de sono ou com distúrbios de sono. Os seus parentes não acometidos, por sua vez, possuem uma performance com prejuízos quando comparados ao grupo controle, porém com menor escores de alterações cognitivas.

O presente estudo apresenta algumas limitações que podem ser observadas para pesquisas futuras: (I) utilização direta da Escala PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) para verificação da prevalência dos sintomas positivos e negativos da Esquizofrenia, tendo em vista que estudos mostraram que sintomas positivos e negativos podem diminuir conforme a regulação do sono (Berberian et al., 2009; Wamsley et al., 2012); (II) aplicação de uma bateria neuropsicológica completa que abranja os outros domínios cognitivos a fim de compreender os comprometimentos cognitivos em geral e o desempenho da memória neste contexto; (III) avaliação objetiva do sono, por meio do uso de equipamentos como actímetro e eletroencefalografia para verificação diária do comportamento do indivíduo, colaborando com a compreensão do padrão comportamental sono/vigília e com os questionários subjetivos; (IV) avaliação da classificação dos fármacos (típicos e atípicos) e do tempo diagnóstico do transtorno enquanto influência nos déficits cognitivos e comportamentais na Esquizofrenia; e, (V) principalmente, um aumento no número amostral para correlacionar os resultados por grau de parentesco.

Há a necessidade de aprofundar em pesquisas que avaliem e correlacionem aspectos cognitivos, padrões comportamentais e as características sintomatológicas e hereditárias da Esquizofrenia, tendo em vista que os impactos sociais, familiares e pessoais significativos ressaltam a necessidade constante de estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento mais eficazes.

REFERÊNCIAS

- Adad, M. A., Castro, R., & Mattos, P. (2000). Aspectos neuropsicológicos da Esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(1), 31-34.
- Adan, A., Archer, S. N., Hidalgo, M. P., Di Milia, L., Natale, V., & Randler, C. (2012). Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiol Int.*, 29(9), 1153-75. doi: 10.3109/07420528.2012.719971
- Afonso, P., Viveiros, V., & Sousa, T. V. (2011). Alterações do sono na Esquizofrenia. *Acta MedPort*, 24(S4), 799-806.
- Aguilar-Valles, A. (2011). Identificación de factores genéticos en la etiología de la Esquizofrenia. *Acta Biol. Colomb*, 16(3), 129-38.
- American Academy of Sleep Medicine. (2005). *The international classification of sleep disorders: Diagnostic & coding manual* (2nd ed.). Chicago: Author.
- American Psychiatric Association (APA). (2014). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5* (5. ed.). Porto Alegre: Artmed.
- Andreoli, C. P. P. (2009). *Desempenho acadêmico dos alunos do turno noturno e suas relações com o ciclo vigília-sono e cronotipo*. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
- Araújo, A. C., & Lotufo Neto, F. (2014). A Nova Classificação Americana Para os Transtornos Mentais – o DSM-5. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*, 16(1):67-82. ISSN 1982-3541
- Araújo, D. F., & Almondes, K. M. (2012). Qualidade de sono e sua relação com o rendimento acadêmico em estudantes universitários de turnos distintos. *Psico (PUCRS, Online)*, 43(3):350-9.
- Araújo, J. F., & Marques, N. (2002). Cronobiologia: uma multidisciplinaridade necessária. *Margem*, 15, 95-112.
- Assis, J. C., Villares, C. C., & Bressan, R. A. (2013). *Entre a razão e a ilusão: desmistificando a Esquizofrenia* (2a ed.). Porto Alegre: Artmed.
- Auslander, L. A., & Jeste, D. V. (2002). Perception of problems and needs for service among older outpatients with schizophrenia and related psychotic disorders. *Community Ment. Health J.*, 38:391-40.

- Ayres, A. M. (2009). *Disfunções cognitivas em sujeitos portadores de Esquizofrenia no Brasil: amplitude, gravidade e relação com a demora no acesso ao tratamento médico*. Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Benedito-Silva, A. A., Menna-Barreto, L. S., Marques, N., & Tenreiro, S. (1990). A self-assessment questionnaire for determination of morningness-eveningness types in Brazil. Em D. K. Hayes, J. E. Pauly and R. J. Reiter (Orgs.), *Chronobiology: its role in clinical medicine, general biology and agriculture*. New York.
- Berberian, A. A., Trevisan, B. T., Moriyama, T. S., Montiel, J. M., Oliveira, J. A., & Seabra, A. G. (2009). Working memory assessment in Schizophrenia and its correlation with executive functions ability. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 31(3): 219-26. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462009000300007>
- Bernson, K.L. & Zarcone, V.P. (1994) Sleep abnormalities in schizophrenia and other psychotic disorders. In: Oldham, J.M. and Riba, M.B. (Eds.), *The American Psychiatric Press Review of Psychiatry*, Vol. 13. American Psychiatric Press, Inc., Washington, DC, pp. 677-705.
- Bertolazi, A. N. (2008). *Tradução, adaptação cultural e validação de dois instrumentos de avaliação do sono: Escala de Sonolência de Epworth e Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh*. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- Bertolucci, P. H. F., Brucki, S. M. D., Campacci, S. R., & Juliani, Y. (1994). O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arquivos Brasileiros de Neuropsiquiatria*, 52(1), 1-7.
- Blatter, K., & Cajochen, C. (2007). Circadian rhythms in cognitive performance: Methodological constraints, protocols, theoretical underpinnings. *Physiol. Behav.*, 90, 196-208.
- Boivin, D. B. (2000). Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. *J. Psychiatry Neurosci.*, 25(5), 446-58.
- Bonilha, L., Molnar, C., Hörner, M. D., Anderson, B., Forster, L., George, M. S., & Nahas, Z. (2008). Neurocognitive deficits and prefrontal cortical atrophy in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 101, 142-51. doi: 10.1016/j.schres.2007.11.023
- Brown, A. S. (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog. Neurobiol.*, 93(1), 23-58. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.09.003

- Buckley, P. F. (2005). Neuroimaging of schizophrenia: structural abnormalities and pathophysiological implications. *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 1(3), 193-204. PMID: PMC2416751
- Bunney, W. E., & Bunney, B. G. Evidence for a compromised dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia. *Brain Res. Rev.*, (3), 138-46.
- Busáki, G. (2006). *Rhythms of the brain*. New York: Oxford University Press.
- Camchong, J., Dyckman, K. A., Austin, B. P., Clementz, B. A., & McDowell, J. E. (2008). Common neural circuitry supporting volitional saccades and its disruption in Schizophrenia patients and relatives. *Biol. Psychiatry*, 15;64(12), 1042-50. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.06.015
- Chaves, C. (2014). *Volumetria cerebral de pacientes com Esquizofrenia de início recente após tratamento adjuvante com minociclina ou placebo*. Tese de doutorado, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Chen, L-S., Rice, T. K., Thompson, P. A., Barch, D. M., & Csernansky, J. G. (2009). Familial aggregation of clinical and neurocognitive features in sibling pairs with and without Schizophrenia. *Schizophr Res.*, 111(1-3), 159. doi: 10.1016/j.schres.2009.03.030
- Cohrs S. (2008). Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs*, 22:939-62.
- Coutinho, G., Mattos, P., & Abreu, N. (2010). Atenção. Em L. F. Malloy-Diniz et al., *Avaliação Neuropsicológica*. Porto Alegre: Artmed.
- Danielyan, A. L., & Nasrallah, H. A. (2009). Neurological disorders in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.*, 32(4), 719-57. doi: 10.1016/j.psc.2009.08.004
- Delawalla, Z., Eastep, J. L., Thomason, E. S., Hanewinkel, M. J., Thompson, P. A., & Csernansky, J. G. (2006). Factors mediating cognitive deficits and psychopathology among siblings of individuals with Schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 32(3), 525-37. doi: 10.1093/schbul/sbj082
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.*, 11, 114-26.
- Ferreira Junior, B. C., Barbosa, M. A., Barbosa, I. G., Hara, C., & Rocha, F. L. (2010). Alterações cognitivas na Esquizofrenia: uma atualização. *Rev. Psiquiatr. Rio Gd. Sul*, 32(2), 57-63.
- Goder, R., Graf, A., Ballhausen, F., Weinhold, S., Baier, P. C., Junghanns, K., Prehn & Kristensen, A. (2015). Impairment of sleep-related memory consolidation in

- schizophrenia: relevance of sleep spindles? *Sleep Med.*, 16(5), 564-9. doi: 10.1016/j.sleep.2014.12.022
- Gogos, A., Sbisá, A. M., Sun, J., Gibbons, A., Udawela, M., & Dean, B. (2015). A role for estrogen in schizophrenia: clinical and preclinical findings. *Int. J. Endocrinol.*, 1-16. doi: 10.1155/2015/615356.
- Goldberg T. E., Egan, M. F., Gscheidle, T., Coppola, R., Weickert, T., Kolachana, B. S., Goldman, D., & Weinberger, D. R. (2003). Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.*, 60(9), 889-96. PMID: 12963670
- Gomes, M. M., Quinhones, M. S., & Engelhardt, E. (2010). Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. *Rev. Bras. Neurol.*, 46(1), 5-15.
- Hallak, J. E., Chaves, C., & Zuardi, A. W. (2011). Esquizofrenia. Em F. Kapczinski et al. *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos: uma abordagem translacional*. Porto Alegre: Artmed.
- Hellmich, C., Durant, C., Jones, M. W., Timpson, N. J., Bartsch, U., & Corbin, L. J. (2015). Genetics, sleep and memory: a recall-by-genotype study of ZNF804A variants and sleep neurophysiology. *BMC Med Genet*, 16, 96. doi: 10.1186/s12881-015-0244-4
- Holsten, F. (2011). Sleep disturbances in schizophrenia. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 8(1/2):49-52. doi: 10.1016/j.ddstr.2011.10.004
- Hörne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness – eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, 4, 97-110.
- Horváth, S., & Mirnics, K. (2014). Schizophrenia as a Disorder of Molecular Pathways. *Biol. Psychiatry*. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.01.001
- Javitt, D. C., & Sweet, R. A. (2015). Auditory dysfunction in schizophrenia: integrating clinical and basic features. *Nat. Rev. Neurosci.*, 16(9):535-50. doi:10.1038/nrn4002
- Jean-Louis, G., Zizi, F., Lazzaro, D. R. & Wolintz, A. H. (2008). Circadian rhythm dysfunction in glaucoma: A hypothesis. *J. Circadian Rhythms*, (10), 61. doi: 10.1186/1740-3391-6-1
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2014). *Princípios de Neurociências* (5a ed.). Porto Alegre: AMGH.
- Kapczinski, F., Quevedo, J., & Izquierdo, I. (2011). *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos: uma abordagem translacional* (3a ed.). Porto Alegre: Artmed.
- Karnik-Henry, M. S., Wang, L., Barch, D. M., Harms, M. P., Campanella, C., & Csernansky, J. G. (2012). Medial temporal lobe structure and cognition in individuals with

- schizophrenia and in their non-psychotic siblings. *Schizophr Res.*, 138(2-3), 128-35. doi: 10.1016/j.schres.2012.03.015
- Katzenberg, D., Young, T., Finn, L., Lin, L., & King, D. P. (1998). A clock polymorphism associated with human diurnal preference. *Sleep*, 21, 569-76.
- Keshavan, M. S., Montrose, D. M., Miewald, J. M., & Jindal, R. D. (2011). Sleep correlates of cognition in early course psychotic disorders. *Schizophr Res.*, 131(1-3), 231-4. doi: 10.1016/j.schres.2011.05.027
- Lam, R. W., & Levitan, R. D. (2000). Pathophysiology of seasonal affective disorder: a review. *J. Psychiatry Neurosci.*, 25(5), 469-80.
- Lima, E. F. A., Borges, J. V., Oliveira, E. R. A., Velten, A. P. C., Primo, C. C., & Leite, F. M. C. (2013). Qualidade de vida no trabalho de enfermeiros de um hospital universitário. *Rev. Eletr. Enf.*, 15(4), 1000-6. doi: 10.5216/ree.v15i4.19546
- Lucchesi, L. M., Pradella-Hallinan, M., Lucchesi, M., & Moraes, W. A. S. (2005). O sono em transtornos psiquiátricos. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 27(Supl I), 27-32.
- Malloy-Diniz, L. F., Paula, J. J., Sedó, M., Fuentes, D., & Leite, W. B. (2014). Neuropsicologia das funções executivas e da atenção. Em: D. Fuentes, L. F., Malloy-Diniz, C. H. P. Camargo, & R. M. Cosenza. *Neuropsicologia: teoria e prática*. Porto Alegre: Artmed.
- Manoach, D. S. (2010). Reduced overnight consolidation of procedural learning in chronic medicated schizophrenia is related to specific sleep stages. *J. Psychiatr Res.*, 44(2), 112-120. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.06.011
- Marques, N., & Menna-Barreto, L., (1997). *Cronobiologia: Princípios e Aplicações*. São Paulo: Edusp/Rio de Janeiro: Editora Fiocruz.
- Martin, J. H. (2013). *Neuroanatomia: texto e atlas* (4. ed.). Porto Alegre: Artmed.
- McClung, C. A. (2007). Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther.*, 114(2), 222-32. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.02.003
- Melo, D. M., & Barbosa, A. J. G. (2015). O uso do Mini-Exame do Estado Mental em pesquisas com idosos no Brasil: uma revisão sistemática. *Ciênc. Saúde Coletiva*, 20(12), 3865-76. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320152012.06032015>
- Moreira, F. A. & Guimarães, F. S., (2007). Mecanismos De Ação Dos Antipsicóticos: Hipóteses Dopaminérgicas. *Medicina*, 40(1), 63-71.
- Moreno, C., Fisher, F. M., & Menna-Barreto, L. (1999). Aplicações da Cronobiologia. Em N. Marques and L. Menna-Barreto (org.). *Cronobiologia: Princípios e Aplicações*. São Paulo: Fiocruz e Edusp, pp.239-254.

- Morin, L. P., & Allen, C. N. (2005). The circadian visual system. *Brain Research Reviews*, 52, 1-60. doi: 10.1016/0165-0173(94)90005-1
- Mourão Junior, C. A., & Melo, L. B. R. (2011). Integração de três conceitos: função executiva, memória de trabalho e aprendizado. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 27(3), 309-14. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-37722011000300006>
- Nardi, A. E., Quevedo, J., & Silva, A. G. (2015). *Esquizofrenia: teoria e clínica*. Porto Alegre: Artmed.
- Nascimento, E. (2000). *Adaptação e validação do teste WAIS-III para um contexto brasileiro*. Tese de doutorado, Universidade de Brasília, Brasília.
- Nicolato, R., Alvarenga, J. M., Romano-Silva, M. A., & Corrêa, H. (2014). Neuropsicologia molecular. Em D. Fuentes, L. F. Malloy-Diniz, C. H. P. Camargo, & R. M. Cosenza. *Neuropsicologia: teoria e prática* [pp. 47-56]. Porto Alegre: Artmed.
- Nogueira, R. M. T. B. (2010). *Percepção visual de contraste em portadores de Esquizofrenia e parentes não-acometidos*. Tese de doutorado, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res.*, 15;72(1), 29-39.
- Oliveira, M., Rigoni, M., Andretta, I., & Moraes, J. F. (2004). Validação do teste figuras complexas de Rey na população brasileira. *Avaliação Psicológica*, 3(1), 33-8.
- Pedrazzoli, M. et al. (2007). Clock polymorphisms and circadian rhythms phenotypes in a sample of the Brazilian population. *Chronobiol Int.*, 24(1), 1-8.
- Phillips, K. G., Bartsch, U., McCarthy, A. P., Edgar, D. M., Tricklebank, M. D., Wafford, K. A., & Jones, M. W. (2012). Decoupling of Sleep-Dependent Cortical and Hippocampal Interactions in a Neurodevelopmental Model of Schizophrenia, *Neuron*, 76, 526-33. doi: 10.1016/j.neuron.2012.09.016
- Polyn, S. M., McCluey, J. D., Morton, N. W., Woolard, A. A., Luksik, A. S., & Heckers, S. (2015). Temporal context and the organizational impairment of memory search in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 20(4), 296-310. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/13546805.2015.1031372>
- Pontes, L. M. M., & Elkis, H. (2013). *Treinamento de atenção e memória na Esquizofrenia: um manual prático*. Porto Alegre: Artmed.

- Portaluppi, F., Smolensky, M. H., & Touitou, Y. (2010). Ethics and methods for biological rhythm research on animals and human beings. *Chronobiol Int.*, 27(9-10), 1911-29. doi: 10.3109/07420528.2010.516381
- Pritchett, D., Wulff, K., Oliver, P. L., Bannerman, D. M., Davies, K. E., Harrison, P. J., Peirson, S. N., & Foster, R. G. (2012). Evaluating the links between schizophrenia and sleep and circadian rhythm disruption. *J. Neural Transm.*, 119, 1061-75. doi: 10.1007/s00702-012-0817-8
- Ramírez, C., Talamantes, J., García, A., Morales, M., Valdez, P., & Menna-Barreto, L. (2006). Circadian rhythms in phonological and visuospatial storage components of working memory. *Biological Rhythm Research*, 37(5), 433-41. doi: 10.1080/09291010600870404
- Ramtekkar, U., & Ivanenko, A. (2015). Sleep in Children With Psychiatric Disorders. *Semin Pediatr. Neurol.*, 22(2), 148-55. doi: 10.1016/j.spen.2015.04.004
- Rangel, B. L., & Santos, A. (2013). Aspectos genéticos da Esquizofrenia revisão de literatura. *Revista UNINGÁ Review*, 16(3), 27-31.
- Reeve, S., Polias, B., & Freeman, D. (2015). The role of sleep dysfunction in the occurrence of delusions and hallucinations: a systematic review. *Clin Psychol Rev.* 42, 96-115. doi: 10.1016/j.cpr.2015.09.001
- Rey, A. (1999). *Teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas: Manual*. São Paulo, Casa do Psicólogo.
- Reynolds, G. P. (2004). Receptor mechanisms in the treatment of schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, 18, 340-345.
- Rodríguez, J. O., & Orduña, I. C. (2007). Memoria y amnesias. Em J. Peña Casanova, *Neurología de la Conducta y Neuropsicología* (pp. 295-309). Madrid: Panamericana.
- Rollinson, S., Rathlev, N. K., Moss, M., Killiany, R., Sassower, C. K., Auerbach, S., & Fish, S. S. (2003). The Effects of Consecutive Night Shifts on Neuropsychological Performance of Interns in the Emergency Department: A Pilot Study. *Annals of Emergency Medicine*, 41(3), 400-6.
- Royuela, A., Macias, J. A., Gil-Verona, J. A., Pastou, J. F., Maniega, M. A., Alonso, J., ... Boget, T. (2002). Sleep in schizophrenia: a preliminary study using the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Neurobiol SleepWakefulness Cycle*, 2, 37-9.
- Sá, A. F. (2011). *Cognição e Esquizofrenia: estudo neuropsicológico para discriminação dos domínios cognitivos mais afetados*. Dissertação de mestrado, Universidade do Porto, Porto.
- Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2011). Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins.

- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2(5), e141. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
- Seeck-Hirschner, M., Baier, P.C., Sever, S., Buschbacher, A., Aldenhoff, J. B., & Goder, R. (2010). Effects of daytime naps on procedural and declarative memory in patients with schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.*, 44, 42-7. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.05.008
- Segaran, J. (2014). Sleep-Dependent Memory Consolidation and Cortical Thickness in Schizophrenia. *Research Science Institute*.
- Selemon, L. D., & Zecevic, N. (2015). Schizophrenia: a tale of two critical periods for prefrontal cortical development. *Transl Psychiatry*, 5(8), e623. doi: 10.1038/tp.2015.115
- Sigurdsson, T. (2016). Neural circuit dysfunction in schizophrenia: Insights from animal models. *Neuroscience*, 321, 42-65. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.059>
- Silver, R., & LeSauter, J. (2008). Circadian and Homeostatic Factors in Arousal. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1129, 263-74. doi: 10.1196/annals.1417.032
- Snitz, B. E., Macdonald, A. W., & Carter, C. S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull*, 32 (1), 179-94.
- Stahl, S. M. (2013). *Psicofarmacologia: bases neurocientíficas* (3a ed.). Porto Alegre: Guanabara Koogan.
- Tammanga, C. A., Shad, M. U., & Ghose, S. (2014). Aspectos neuropsiquiátricos da Esquizofrenia. In: S. C. Yudofsky, & R. E. Hales, *Fundamentos de Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento* (2a ed.). Porto Alegre: Artmed.
- Tan, H. Y., & Ang, Y. G. (2001). First-episode psychosis in the military: A comparative study of prodromal symptoms. *Aust N Z J Psychiatry*, 35, 512-19.
- Tan, Q., Zhang, J., & Zhang, L. (2010). Schizophrenia, sleep disturbances and the suprachiasmatic. *Medical Hypotheses*, 74:389-99. doi:10.1016/j.mehy.2009.06.043
- Tartuce, F. (2015). *Manual de Direito Civil* (5a ed.). Rio de Janeiro: Forense.
- Toulopoulou, T., Rabe-Hesketh, S., King, H., Murray, R. M., & Morris, R. G. (2003). Episodic memory in schizophrenic patients and their relatives. *Schizophr Res.*, 63(3), 261-71.
- Van Os, J., Kenis, G., & Rutten, B. P. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 203-12. doi:10.1038/nature09563

- Wamsley, E. J. et al. (2012). Reduced sleep spindles and spindle coherence in schizophrenia: mechanisms of impaired memory consolidation? *Biol. Psychiatry*, 71(2), 154-61. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.08.008
- Wang, J. F., Shao, L., Sun, X., & Young, L. T. (2009). Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord.*, 11(5), 523-9. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00717.x
- Whitbourne, S., & Haldin, R. P. (2015). *Psicopatologia: perspectivas clínicas dos transtornos psicológicos* (7a ed.). Porto Alegre: AMG.
- Wirtz-Justice, A., Cajochen, C., & Nussbaum, P. (1997). A schizophrenic patient with an arrhythmic circadian rest-activity cycle. *Psychiatry Res.*, 14;73(1-2), 83-90.
- Wulff, K., Gatti, S., Wettstein, J. G., & Foster, R.G. (2010). Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Neurosci.*, 11, 589-99.
- Yudofsky, S. C., & Hales, R. E. (2014). *Fundamentos de Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento* (2. ed.). Porto Alegre: Artmed.
- Zarcone, V. P., & Benson, K. L. (1997). BPRS symptom factors and sleep variables in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 66, 111-20.
- Zhou, F. C., Hou, W. M., Ungvari, G. S., Chiu, H. F., Correll, C. U., Shum, D. H., Man, D., Liu, D. T., & Xiang, Y. T. (2014). Prospective memory performance in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: a controlled study. *PLoS One*, 9(11), e111562. doi: 10.1371/journal.pone.0111562

APÊNDICES

Apêndice A – TCRP

Termo de Compromisso e Responsabilidade do Pesquisador (TCRP)

Eu, Jayana Ramalho Ventura, aluna do Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, responsabilizo-me junto com o meu orientador Prof. Dr. Natanael Antônio dos Santos a desenvolver o projeto de pesquisa intitulado “Sono e Memória em Pacientes com Esquizofrenia e Parentes Não Acometidos”. Comprometo-me em assegurar que sejam cumpridos os preceitos éticos na Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e demais documentos complementares.

Responsabilizo-me, também, pelo zelo com o meu projeto de pesquisa, pelo fiel cumprimento das orientações sugeridas pelo meu orientador nas atividades de pesquisa e, junto com ele, pelos resultados da pesquisa para sua posterior divulgação no meio acadêmico e/ou científico.

João Pessoa, 03 de setembro de 2015.



Assinatura da Pesquisadora Responsável

Apêndice B – TCLE



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Humanas e Letras
Departamento de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento
Laboratório de Percepção, Neurociência e Comportamento



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Prezado(a) Senhor(a),

Você está sendo convidado(a) de forma voluntária para participar da pesquisa intitulada “**Sono e Memória em Pacientes com Esquizofrenia e Parentes Não Acometidos**”.

Logo mais abaixo, o(a) senhor(a) saberá todos os detalhes necessários.

Informações gerais

A pesquisa está sendo desenvolvida por **Jayana Ramalho Ventura**, aluna do mestrado do Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, sob a orientação do Prof. Dr. Natanael Antônio dos Santos, conforme a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional da Saúde do Ministério da Saúde.

A pesquisa tem como objetivo principal avaliar a qualidade de sono na memória de trabalho em esquizofrênicos e parentes não acometidos em três grupos: (1) indivíduos com Esquizofrenia, (2) parentes que não possuem Esquizofrenia, e (3) pessoas que não possuem Esquizofrenia ou parentes acometidos.

A avaliação comportamental de sono será feita por meio de auto relato e questionários e a da memória será através de testes neuropsicológicos. Ou seja, todos os instrumentos que serão utilizados são classificados como “não-invasivos”, já que tratam-se de elementos de “lápis e papel”.

Procedimentos da pesquisa

A pesquisa ocorrerá em três etapas principais: 1) triagem; 2) avaliação neuropsicológica da memória de trabalho; 3) avaliação subjetiva do padrão comportamental de sono.

(1) Na triagem, os participantes serão selecionados e responderão ao questionário sociodemográfico, com informações sobre idade, sexo, escolaridade etc. e Mini-Exame do Estado Mental – MEEM;

(2) A avaliação neuropsicológica da memória de trabalho será feita através dos seguintes testes: Figura Complexa de Rey-Osterriech e Sequência de Números e Letras.

(3) Na avaliação comportamental de sono, serão utilizados o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP-BR) e o Questionário de Identificação de Cronotipo de Hörne e Ostberg.

Estas três etapas têm previsão de duração de cerca de 60 (sessenta) minutos e deverão ocorrer após o(a) senhor(a) assinar este Termo de Consentimento e agendamento conforme a sua disponibilidade de tempo. A pesquisadora estará permanentemente à sua disposição para prestar informações inerentes aos instrumentos de pesquisa.

Quanto à participação

Sua participação ocorrerá de livre e de espontânea vontade. As informações fornecidas pelo(a) senhor(a) terão sua privacidade garantida pelos pesquisadores responsáveis, em que os resultados serão divulgados sem a sua identificação individual. Qualquer forma de divulgação da pesquisa, então,

garantirá o sigilo dos seus dados pessoais, assegurando proteção de sua imagem, de sua privacidade e respeitando valores morais, culturais, religiosos, sociais e éticos.

O(a) senhor(a) tem o direito de desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhuma penalidade.

Haverá a disponibilização de acompanhamento de um Psiquiatra e um Psicólogo durante a pesquisa para assegurar ao(à) senhor(a) condições de assistência e orientação enquanto necessário, caso haja alguma sensação de desconforto ou constrangimento nas respostas dadas.

Não há qualquer valor econômico a receber ou a pagar pela sua participação e caso haja algum custo financeiro adicional os pesquisadores irão custear. Salientamos ainda a garantia de indenização diante de possíveis eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Quanto aos benefícios

Os benefícios previstos para o(a) senhor(a) consistem na avaliação gratuita da sua memória de trabalho e do padrão comportamental de seu sono, a qual poderá auxiliá-lo(a) no percurso do tratamento (caso necessário) e auxiliar o processo de intervenção neuropsicológica, comportamental de sono e, consequentemente, de qualidade de vida. Além dos benefícios diretos, há também o benefício indireto de contribuir para a ampliação dos conhecimentos científicos sobre o tema abordado. Assim, a presente pesquisa não possui potenciais riscos a sua saúde psicológica e física.

Informações finais e Contatos

Este documento foi elaborado em duas vias de igual teor, que deverão ser rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo participante da pesquisa, pela professora colaboradora e pela pesquisadora responsável. Você receberá uma das vias e a outra ficará arquivada com os responsáveis pela pesquisa

Em caso de dúvidas, favor entrar em contato com os pesquisadores através do endereço Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Campus I, Departamento de Psicologia, Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento, Cidade Universitária, João Pessoa/Paraíba, CEP: 58051-900, e dos seguintes contatos: Jayana Ramalho Ventura (83 98775-5004; jayanarv@gmail.com). Ou ainda com: Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPB (endereço: UFPB, Campus I, CCS, Ed. Arnaldo Tavares, Sala 812; contatos: 83 3216-7791; eticaccsufpb@hotmail.com).

Estou ciente do que foi exposto acima pelos pesquisadores e de acordo em participar desta pesquisa, assinando este consentimento em duas vias, ficando com a posse de uma delas.

João Pessoa, ____ de _____ de ____.

Assinatura do(a) participante

Assinatura da pesquisadora

Apêndice C - Questionário Sociodemográfico

Nome (Iniciais): _____ Naturalidade: _____

Sexo: () F () M

Data de nascimento: _____

Idade: _____

Religião:

- () Católica
- () Evangélica/Protestante
- () Nenhuma
- () Espírita
- () Outra: _____

Estado Civil:

- () Solteiro
- () Casado
- () Separado/Divorciado
- () Viúvo

Escolaridade:

- () Ensino Fundamental
- () Ensino Médio
- () Ensino Superior

Situação laboral:

- () Empregado formalmente (carteira assinada)
- () Empregado informalmente
- () Dono(a) de casa
- () Estudante
- () Desempregado
- () Aposentado
- () Outro: _____

Renda familiar:

- () nenhuma
- () igual ou inferior a um salário mínimo (\leq R\$724,00)
- () entre um e dois salários mínimos (R\$724,00 a R\$1.448,00)
- () entre dois e quatro salários mínimos (R\$1.448,00 a R\$2.896,00)
- () acima de quatro salários mínimos (\geq R\$2.896,00)

ANEXOS

Anexo A - Termo de Anuência para Pesquisa da Secretaria de Saúde de João Pessoa



Secretaria Municipal de Saúde
Diretoria de Gestão do Trabalho e Educação na Saúde
Gerência de Educação na Saúde – GES



João Pessoa, 20 de janeiro de 2016.

Processo Nº: 21.678/2015

TERMO DE ANUÊNCIA PARA PESQUISA

A **Gerência da Educação na Saúde (GES)** está de acordo com a execução do projeto de pesquisa "**MEDIDAS DAS FUNÇÕES COGNITIVAS E DO PADRÃO COMPORTAMENTAL DE SONO DE INDIVÍDUOS COM ESQUIZOFRENIA E DE PARENTES NÃO-ACOMETIDOS**", a ser desenvolvida pelo(a) pesquisador(a) **JAYANA RAMALHO VENTURA**, sob orientação de **NATANAEL ANTONIO DOS SANTOS** e assume o compromisso de apoiar o desenvolvimento da referida pesquisa a ser realizada em nossa **Rede de Serviços**.

Declaramos conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a **Resolução 466/2012 do CNS**.

Informamos que para ter acesso a Rede de Serviços do município, fica condicionada a apresentação a esta Gerência, a **Certidão de Aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa**, devidamente credenciado junto à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

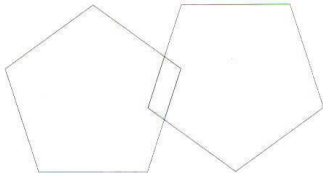
Sem mais, subscrevo-me.

Atenciosamente,

Daniela Pimentel
Gerente de Educação na Saúde
Mat. 64.296-1 SAMS-JP

Daniela Pimentel
Gerente de Educação na Saúde

Anexo B - Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)

Orientação Temporal (05 pontos) <i>Dê um ponto para cada item</i>	Ano		
	Mês		
	Dia do mês		
	Dia da semana		
	Semestre/Hora aproximada		
Orientação Espacial (05 pontos) <i>Dê um ponto para cada item</i>	Estado		
	Cidade		
	Bairro ou nome de rua próxima		
	Local geral: que local é este aqui (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa)		
	Andar ou local específico: em que local nós estamos (consultório, dormitório, sala, apontando para o chão)		
Registro (3 pontos, 1 para cada palavra acertada)	Repetir: CARRO, VASO, TIJOLO		
Atenção e Cálculo (5 pontos) Dê 1 ponto para cada acerto. Considere a tarefa com melhor aproveitamento.	Subtrair $100 - 7 = 93 - 7 = 86 - 7 = 79 - 7 = 72 - 7 = 65$		
	Soletrar inversamente a palavra MUNDO=ODNUM		
Memória de Evocação (3 pontos) 1 ponto para cada palavras acertada	Quais os três objetos perguntados anteriormente?		
Nomear dois objetos (2 pontos) 1 ponto para cada objeto acertado	Relógio e caneta		
Repetir (1 ponto)	“NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ”		
Comando de estágios (3 pontos) Dê 1 ponto para cada ação correta)	“Apanhe esta folha de papel com a mão direita, dobre-a ao meio e coloque-a no chão”		
Escrever uma frase completa (1 ponto)	“Escreva alguma frase que tenha começo, meio e fim”		
Ler e obedecer (1 ponto)	FECHE SEUS OLHOS		
Copiar diagrama (1 ponto)			
Pontuação Final (escore = 0 a 30 pontos)			

Anexo C- Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP-BR)

As questões seguintes referem-se aos seus **hábitos de sono** durante o **mês passado**.

Suas respostas devem demonstrar, de forma mais precisa possível, o que aconteceu na maioria dos dias e noites apenas desse mês. Por favor, responda a todas as questões.

1) Durante o mês passado, a que horas você foi habitualmente dormir?

Horário habitual de dormir: _____

2) Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) habitualmente você levou para adormecer à cada noite:

Número de minutos: _____

3) Durante o mês passado, a que horas você habitualmente despertou?

Horário habitual de despertar: _____

4) Durante o mês passado, quantas horas de sono realmente você teve à noite (isto pode ser diferente do número de horas que você permaneceu na cama)?

Horas de sono por noite: _____

Para cada uma das questões abaixo, **marque a melhor resposta**.

Por favor, responda a todas as questões.

5) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas de sono porque você...

- ☐ uma ou duas vezes por semana
- ☐ menos de uma vez por semana
- ☐ três ou mais vezes por semana

a) Não conseguia dormir em 30 minutos

- ☐ nunca no mês passado
- ☐ uma ou duas vezes por semana
- ☐ menos de uma vez por semana
- ☐ três ou mais vezes por semana

e) Tossia ou roncava alto

- ☐ nunca no mês passado
- ☐ uma ou duas vezes por semana
- ☐ menos de uma vez por semana
- ☐ três ou mais vezes por semana

b) Acordou no meio da noite ou de madrugada

- ☐ nunca no mês passado
- ☐ uma ou duas vezes por semana
- ☐ menos de uma vez por semana
- ☐ três ou mais vezes por semana

f) Sentia muito frio

- ☐ nunca no mês passado
- ☐ uma ou duas vezes por semana
- ☐ menos de uma vez por semana
- ☐ três ou mais vezes por semana

c) Teve que levantar à noite para ir ao banheiro

- ☐ nunca no mês passado
- ☐ uma ou duas vezes por semana
- ☐ menos de uma vez por semana
- ☐ três ou mais vezes por semana

g) Sentia muito calor

- ☐ nunca no mês passado
- ☐ uma ou duas vezes por semana
- ☐ menos de uma vez por semana
- ☐ três ou mais vezes por semana

d) Não conseguia respirar de forma satisfatória

- ☐ nunca no mês passado

h) Tinha sonhos ruins

- ☐ nunca no mês passado
- ☐ uma ou duas vezes por semana
- ☐ menos de uma vez por semana
- ☐ três ou mais vezes por semana

i) Tinha dor

- ☐ nunca no mês passado
- ☐ uma ou duas vezes por semana
- ☐ menos de uma vez por semana
- ☐ três ou mais vezes por semana

j) Outra razão (por favor, descreva):

Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas com o sono por essa causa acima (item j)?

- ☐ nunca no mês passado
- ☐ uma ou duas vezes por semana
- ☐ menos de uma vez por semana
- ☐ três ou mais vezes por semana

6) Durante o mês passado, como você avaliaria a qualidade geral do seu sono?

- ☐ muito bom
- ☐ bom
- ☐ ruim
- ☐ muito ruim

7) Durante o mês passado, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para ajudar no sono?

- ☐ nunca no mês passado
- ☐ uma ou duas vezes por semana
- ☐ menos de uma vez por semana
- ☐ três ou mais vezes por semana

8) Durante o mês passado, com que frequência você teve dificuldades em permanecer acordado enquanto estava dirigindo, fazendo refeições, ou envolvido em atividades sociais?

- ☐ nunca no mês passado
- ☐ uma ou duas vezes por semana
- ☐ menos de uma vez por semana
- ☐ três ou mais vezes por semana

9) Durante o mês passado, quanto foi problemático para você manter-se suficientemente entusiasmado ao realizar suas atividades?

- ☐ nunca no mês passado
- ☐ uma ou duas vezes por semana
- ☐ menos de uma vez por semana
- ☐ três ou mais vezes por semana

10) Você divide com alguém o mesmo quarto ou a mesma cama?

- ☐ mora só
- ☐ divide o mesmo quarto, mas não a mesma cama
- ☐ divide a mesma cama

Se você divide com alguém o quarto ou a cama, pergunte a ele(a) com qual frequência durante o último mês você tem tido:

a) Ronco alto

- ☐ nunca no mês passado
- ☐ uma ou duas vezes por semana
- ☐ menos de uma vez por semana
- ☐ três ou mais vezes por semana

b) Longas pausas na respiração enquanto estava dormindo

- ☐ nunca no mês passado
- ☐ uma ou duas vezes por semana
- ☐ menos de uma vez por semana
- ☐ três ou mais vezes por semana

c) Movimentos de chutar ou sacudir as pernas enquanto estava dormindo

- ☐ nunca no mês passado
- ☐ uma ou duas vezes por semana
- ☐ menos de uma vez por semana
- ☐ três ou mais vezes por semana

d) Episódios de desorientação ou confusão durante a noite?

- ☐ nunca no mês passado
- ☐ uma ou duas vezes por semana
- ☐ menos de uma vez por semana
- ☐ três ou mais vezes por semana


e) Outras inquietações durante o sono (por favor, descreva): _____

Anexo D - Questionário de Identificação de Cronotipo de Hörne e Ostberg

1. Leia com atenção cada questão antes de responder.
2. Responda todas as questões na ordem numérica.
3. Assinale apenas uma resposta para cada questão.
4. Responda a cada questão com toda a honestidade possível.
5. Se você quiser escrever algum comentário, faça-o em folha separada.
6. Não esqueça de preencher os dados pessoais na última folha.


1. Se você pudesse acordar na hora que você quisesse, a que horas você se levantaria?

00 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24



2. Se você pudesse ir dormir na hora que você quisesse, a que horas você se deitaria?

00 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24



3. Até que ponto você é dependente do despertador ou de outra pessoa para acordar de manhã?

- ☐ Nada dependente
- ☐ Um pouco dependente
- ☐ Dependente
- ☐ Muito dependente

4. Você acha fácil acordar de manhã?

- ☐ Muito difícil
- ☐ Um pouco difícil
- ☐ Fácil
- ☐ Muito fácil

5. Como você se sente durante a primeira meia hora depois de acordar?

- ☐ Nada atento
- ☐ Pouco atento
- ☐ Atento
- ☐ Muito atento

6. Como é seu apetite durante a primeira hora depois de acordar?

- ☐ Muito ruim
- ☐ Ruim
- ☐ Bom
- ☐ Muito bom

7. Durante a primeira hora depois de acordar você se sente cansado?

- ☐ Muito cansado
- ☐ Pouco cansado
- ☐ Em forma
- ☐ Em plena forma

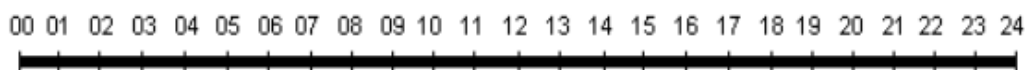
8. Se você não tivesse que acordar cedo no dia seguinte e comparando com sua hora habitual, a que horas você gostaria de ir deitar?

- ☐ No horário de sempre
- ☐ Uma hora mais tarde do que o horário de sempre
- ☐ Duas horas mais tarde do que o horário de sempre
- ☐ Mais do que duas horas mais tarde do que o horário de sempre

9. Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 7:00 às 8:00 horas da manhã, duas vezes por semana. Como você se sentiria?

- ☐ Estaria em forma
- ☐ Estaria razoavelmente em forma
- ☐ Acharia isso difícil
- ☐ Acharia isso muito difícil

10. A que horas da noite você se sente cansado e com vontade de dormir?



11. Você quer estar no máximo de sua forma para fazer um teste que é mentalmente cansativo (por exemplo, uma prova na escola). Qual desses horários você escolheria para fazer esse teste?

- ☐ Das 8:00 às 10:00
- ☐ Das 11:00 às 13:00
- ☐ Das 15:00 às 17:00
- ☐ Das 19:00 às 21:00

12. Se você fosse se deitar às 23:00 horas, como você se sentiria:

- ☐ Nada cansado
- ☐ Um pouco cansado
- ☐ Cansado
- ☐ Muito cansado

13. Por alguma razão você foi dormir várias horas mais tarde do que é seu costume.

Se no dia seguinte você não tiver hora certa para acordar, o que aconteceria com você?

- ☐ Acordaria na hora de sempre, sem sono
- ☐ Acordaria na hora de sempre, com sono
- ☐ Acordaria na hora sempre e dormiria novamente
- ☐ Acordaria mais tarde do que de costume

14. Se você tivesse que ficar acordado das 4:00 às 6:00 horas da manhã para realizar uma tarefa e não tivesse compromisso no dia seguinte, o que você faria:

- ☐ Só dormiria depois de realizar a tarefa
- ☐ Tiraria uma soneca antes da tarefa e dormiria depois
- ☐ Dormiria bastante antes e tiraria uma soneca depois
- ☐ Só dormiria antes de fazer a tarefa

15. Se você tivesse que fazer duas horas de exercício físico pesado, em qual destes horários você se sentiria melhor?

- ☐ Das 8:00 às 10:00
- ☐ Das 11:00 às 13:00
- ☐ Das 15:00 às 17:00

() Das 19:00 às 21:00

16. Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 22:00 às 23:00 horas, duas vezes por semana. Pensando apenas na sua disposição, o que você acha de fazer exercícios nesse horário?

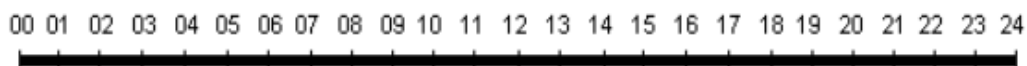
() Estaria em boa forma

() Estaria razoavelmente em forma

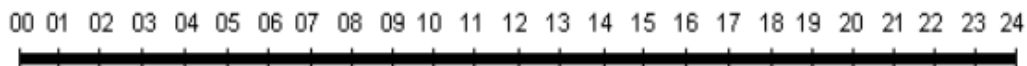
() Acharia isso difícil

() Acharia isso muito difícil

17. Suponha que você pudesse escolher o seu próprio horário da escola e que você tivesse que ficar 5 horas seguidas por dia. Pensando no seu desempenho, qual horário você escolheria?



18. A que hora do dia você atinge o seu momento de maior disposição?



19. Fala-se em pessoas matutinas, aquelas que gostam de acordar cedo e dormir cedo e pessoas vespertinas, aquelas que gostam de acordar tarde e dormir tarde.

Com qual destes dois tipos você é mais parecido?

() Tipo matutino

() Mais matutino que vespertino

() Mais vespertino que matutino

() Tipo vespertino