

Identificando estados de risco para além dos sintomas positivos: um teste breve que avalia o impacto de disfunções neurocognitivas sobre a interpretação errônea do mundo social resultante de avaliação emocional embotada

Identifying at-risk states beyond positive symptoms: a brief task assessing how neurocognitive impairments impact on misrepresentation of the social world through blunted emotional appraisal

Mariana Galdos^{1,2}, Claudia J.P. Simons^{1,3}, Marieke Wichers¹, Aranzazu Fernandez-Rivas², Oscar Martinez-Azumendi², Tineke Lataster¹, Guillermo Amer⁴, Inez Myin-Germeys¹, Miguel Angel Gonzalez-Torres², Jim van Os^{1,5}

¹ Department of Psychiatry and Neuropsychology, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, EURON, Maastricht University Medical Centre, PO Box 616 (DRT 10), 6200 MD Maastricht, The Netherlands

² Department of Neuroscience, University of the Basque Country and Department of Psychiatry, Basurto Hospital, Bilbao, Spain

³ GGzE, Institute of Mental Health Care Eindhoven en de Kempen, P.O. Box 909, 5600 AX Eindhoven, The Netherlands

⁴ Service of Neurology, "Son Dureta" Hospital, Palma de Mallorca, Spain

⁵ King's College London, King's Health Partners, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, London, UK

Resumo

Objetivo: Melhoras neurocognitivas observadas no transtorno psicótico podem ter impacto no reconhecimento de emoções e na teoria da mente, resultando numa alteração na compreensão do mundo social. Esforços para uma intervenção precoce poderiam se beneficiar de uma maior elucidação deste mecanismo. **Método:** Pacientes com transtornos psicóticos (n=30) e um grupo controle de referência (n=310) foram convidados a realizar avaliações emocionais de imagens de situações sociais (teste AEISS). A relação das diferenças entre casos e controles com as alterações neurocognitivas foi analisada. **Resultados:** O teste AEISS apresentou validade convergente e discriminatória. Quando comparados aos controles, os pacientes apresentaram avaliação emocional embotada das situações sociais (B=0,52, 95% CI: 0,30, 0,74, P<0,001; ajustado para a idade, sexo e número de anos de educação: B=0,44, 95% CI: 0,20, 0,68, P<0,001), uma diferença de 0,88 (ajustado: 0,75) desvio-padrão. Após o ajuste para as variáveis neurocognitivas, as diferenças no estudo caso-controle foram reduzidas em quase 75% e deixaram de ser significativas (B=0,12, 95% CI: -0,14, 0,39, P=0,37). **Conclusões:** Disfunções neurocognitivas observadas em pacientes com transtornos psicóticos podem ser subjacentes a uma distorção do mundo social, mediada pela alteração no reconhecimento de emoções. Um teste que avalie o impacto social de alterações cognitivas na prática clínica pode ser útil para a detecção das principais alterações nos primeiros estágios de transtornos psicóticos.

Descritores: Transtornos psicóticos; Esquizofrenia; Cognição; Prevenção de doenças; Manifestações neurocomportamentais

Abstract

Objective: Neurocognitive impairments observed in psychotic disorder may impact on emotion recognition and theory of mind, resulting in altered understanding of the social world. Early intervention efforts would be served by further elucidation of this mechanism. **Method:** Patients with a psychotic disorder (n=30) and a reference control group (n=310) were asked to offer emotional appraisals of images of social situations (EASS task). The degree to which case-control differences in appraisals were mediated by neurocognitive alterations was analyzed. **Results:** The EASS task displayed convergent and discriminant validity. Compared to controls, patients displayed blunted emotional appraisal of social situations (B=0.52, 95% CI: 0.30, 0.74, P<0.001; adjusted for age, sex and number of years of education: B=0.44, 95% CI: 0.20, 0.68, P<0.001), a difference of 0.88 (adjusted: 0.75) standard deviation. After adjustment for neurocognitive variables, the case-control difference was reduced by nearly 75% and was non-significant (B=0.12, 95% CI: -0.14, 0.39, P=0.37). **Conclusions:** Neurocognitive impairments observed in patients with psychotic disorder may underlie misrepresentation of the social world, mediated by altered emotion recognition. A task assessing the social impact of cognitive alterations in clinical practice may be useful in detecting key alterations very early in the course of psychotic illness.

Descriptors: Psychotic disorders; Schizophrenia; Cognition; Disease prevention; Neurobehavioral manifestations

Correspondência

Jim van Os
Department of Psychiatry and Neuropsychology, Maastricht University
P.O. BOX 616 (DRT12), 6200 MD Maastricht, The Netherlands
Tel.: (+31 43) 3875443
Fax: (+31 43) 3875444
E-mail: j.vanos@maastrichtuniversity.nl

Introdução

A identificação precoce da psicose até hoje foi feita principalmente através de medidas psicométricas da indexação de risco dos sintomas psicóticos positivos. Embora estes sejam importantes, estudos sugerem que as alterações comportamentais que resultam em disfunções sociais podem estar mais próximas ao distúrbio central do transtorno. Assim, o transtorno psicótico está associado não só a déficits neurocognitivos, que têm impacto negativo sobre o funcionamento na comunidade¹, mas também a alterações no processamento das informações sociais²⁻⁵. Sugeriu-se que as alterações nas áreas de cognição social, especialmente no que diz respeito ao processamento de emoções, percepção social, mentalização e conhecimento social, poderiam ter efeitos importantes nas relações interpessoais e no funcionamento social na esquizofrenia e servir como indicadores úteis de risco iminente em indivíduos com risco de desenvolver doenças psicóticas^{6,7}. De fato, diversos estudos que abordaram esta questão mostraram que, na esquizofrenia, alterações na cognição social que afetam a competência social⁸ têm impacto no funcionamento social⁹. Tendo em vista que as capacidades neurocognitivas são relevantes para a aquisição de habilidades sociais ou cotidianas e para o desenvolvimento destas habilidades no mundo real¹⁰, levantou-se a hipótese de que a cognição social poderia servir como um meio de ligação entre a neurocognição e o funcionamento comunitário, agindo sequencialmente na mesma via^{1,6,11}. Em acordo com isso, estudos mostraram que os déficits de cognição social podem mediar pelo menos parte da relação entre função neurocognitiva e status psicossocial¹²⁻¹⁷.

Dada a importância clínica da relação entre funcionamento cognitivo e funcionamento comunitário e sua provável mediação pela cognição social, especialmente nos primeiros estágios do surgimento de sintomas psicóticos, existe a necessidade de um teste que (i) ofereça uma avaliação direta do impacto das disfunções neurocognitivas sobre a capacidade do paciente de compreender o mundo social; (ii) possa ser copiado para diversas versões paralelas; e (iii) seja suficientemente simples para ser usado repetidamente na prática clínica rotineira, especialmente no campo da intervenção precoce, onde pode ser utilizado para avaliar as necessidades que se desenvolvem no domínio da vida cotidiana de indivíduos em risco ou no estágio prodromático de um transtorno psicótico, bem como os efeitos do tratamento ao longo do tempo. No presente estudo, portanto, um teste experimental simples de interpretação de situações sociais foi desenvolvido e validado, seguido por uma análise do grau com que as diferenças entre controle e paciente no teste poderiam ser explicadas através das diferenças de neurocognição¹⁸. A utilização de um grupo controle de referência permite a identificação de melhorias cognitivas ligadas a uma doença específica que tenham impacto na compreensão do mundo social. Tendo-se em vista que os efeitos mais significativos de déficits neurocognitivos foram registrados na velocidade de processamento de atenção/informação, memória e funcionamento executivo¹⁹⁻²³, as variáveis mediadoras hipotéticas refletiram estas funções. Além disso, o QI foi incluído como medida de capacidade cognitiva global.

Levantou-se a hipótese de que os pacientes, comparados aos controles, teriam interpretações emocionais alteradas do mundo social, aproximando-se de uma avaliação emocional consistentemente embotada devido a um reconhecimento emocional comprometido²⁴, e que estas diferenças seriam devidas, pelo menos em parte, a diferenças nas disfunções neurocognitivas. O teste foi projetado de modo a não ser afetado por vieses de informação associados a sintomas positivos²⁵, já que isto poderia levar a atribuições emocionais exageradas no lugar de avaliações embotadas. Dada a importância da cognição social intacta para a realização bem-sucedida de tarefas desenvolvimentais²⁶ e o foco conceitual na intervenção precoce, o estudo teve como alvo uma amostragem de adolescentes e adultos jovens na fase inicial de um transtorno psicótico.

Método

Amostra

Pacientes adolescentes na fase inicial de um transtorno psicótico foram recrutados entre janeiro de 2007 e setembro de 2008 na Unidade de Hospitalização Psiquiátrica dos hospitais de Basurto, Zaldibar e Zamudio, no País Basco, Espanha. Os pacientes foram avaliados durante uma fase estável, fora de um episódio agudo, tal como definido pela autoridade médica responsável. Os controles foram recrutados em escolas que serviam estas regiões. Os critérios de inclusão para ambos os grupos eram: idade entre 16 e 35 anos, etnia branca, falantes nativos do espanhol, QI de mais de 75 de acordo com o WAIS e (pacientes) que satisfizessem os critérios de transtornos psicóticos afetivos e não-afetivos do DSM-IV. Os critérios de exclusão foram: pacientes numa fase psicótica aguda ou intoxicados por drogas de abuso, pacientes com autismo comórbido e pacientes com psicose orgânica. A maior parte dos controles saudáveis (218 de um total de 310) pertenciam a um par de irmãos (a relação familiar nos controles era exigida para outro aspecto geneticamente sensível do estudo) que atendiam critérios semelhantes de inclusão e exclusão. Foram recrutados na mesma área de captação que os pacientes através de seus parentes, de institutos educacionais (escolas vocacionais, escolas profissionais, universidades) e dos funcionários destes institutos. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local e os indivíduos assinaram termos de consentimento.

Instrumentos

Os entrevistadores eram estudantes espanhóis de graduação em psicologia que foram treinados extensivamente na Universidade de Maastricht, nos Países Baixos. Sessões de acompanhamento do treinamento, visando evitar possíveis "distorções" nas entrevistas, foram realizadas com regularidade no local. Os seguintes testes foram realizados:

Teste de Avaliação Emocional de Situações Sociais (AESS): O teste AESS foi projetado para permitir a quantificação das diferenças entre pacientes e controles em suas avaliações globais de uma situação social, permitindo um teste subsequente de mediação através de neurocognição. O teste teve como meta específica a

identificação de diferenças casos-controles nos processos de avaliação emocional em ‘cenários do mundo real’, pedindo aos indivíduos que emitissem um juízo sobre o estado mental de uma pessoa numa imagem de determinada situação social. Uma sequência de 25 imagens diferentes aparecia na tela, uma imagem por vez, cada uma correspondendo a diferentes situações sociais, com a atribuição de diferentes valências emocionais (positiva, negativa) e cada imagem sendo escolhida de modo que algum grau de emoção acompanhasse a situação social ilustrada (Figura 1). Imagens que fossem neutras e não exigissem qualquer grau de “compreensão” emocional foram evitadas, já que poderiam fazer com que os pacientes atribuíssem uma avaliação emocionalmente saliente a uma situação neutra²⁷. Os indivíduos deviam identificar os sentimentos de determinada pessoa na imagem em uma escala Likert que ia de 1 (desconforto extremo) a 7 (bem-estar). As opções da escala Likert eram mostradas na tela continuamente durante todo o teste, evitando a necessidade de os indivíduos terem de se fiar unicamente em sua memória. As seguintes instruções foram apresentadas:

“Você assistirá agora a uma sequência de 25 imagens, que aparecerão na tela uma por uma. Estas imagens representam diferentes situações sociais semelhantes àquelas que podemos encontrar em nossas vidas cotidianas. Após observar cada imagem, você será questionado sobre como avalia o estado emocional de determinado indivíduo que aparece na imagem. Você deve responder numa escala de 1 (desconforto extremo) a 7 (bem-estar)”. Um total de 25 imagens eram mostradas em ordem aleatória. As gravações eram reproduzidas através de um computador utilizando-se o programa E-prime 1.1 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA). A duração do teste era de aproximadamente 7 minutos. A principal variável utilizada nas análises foi o resultado médio ao longo das 25 imagens. A reversão na escala entre os itens foi resolvida ao se inverter a contagem (isto é, 8 menos o resultado) para os 3 itens AESS nos quais os pacientes obtiveram resultados médios mais baixos quando comparados aos controles (itens 2, 7, e 11; Figura 2).

Processo de validação: De modo a testar a validade do AESS, os resultados foram comparados com quatro indicadores que, em teoria, deveriam estar associados a este instrumento. Primeiro, previmos a validade convergente, principalmente no grupo de pacientes, com um teste que avaliava o reconhecimento de emoções (o teste gradual de reconhecimento de emoções faciais)²⁸, prevendo associações negativas entre o reconhecimento de emoções e a avaliação embotada de situações sociais, e com testes que avaliavam disfunções neurocognitivas (ver abaixo), prevendo as associações positivas entre as melhorias neurocognitivas e a avaliação embotada de situações sociais. Em segundo, previmos a validade discriminatória (não-correlação) com um indicador de traço de ansiedade (neuroticismo) medido pela escala de neuroticismo de 12 itens de Eysenck²⁹ e um teste de detecção de vozes que expressam emoções em meio a um ruído branco neutro (teste de ruído branco³⁰). Este último teste foi incluído especificamente por avaliar um viés de informações que expressam emoções associado com os sintomas positivos da psicose e que, como foi mostrado, é independente das alterações neurocognitivas³⁰.

Teste de Ruído Branco (*White Noise Task*): O teste de ruído branco foi desenvolvido como uma medida de detecção da tendência de se atribuir erroneamente significado afetivo a estímulos neutros³⁰, próxima ao conceito de atribuição anômala de saliência²⁷. Os participantes utilizaram fones de ouvido e foram submetidos a um de três tipos diferentes de estímulos: (i) apenas ruído branco; (ii) ruído branco + fala neutra claramente audível; e (iii) ruído branco + fala neutra quase inaudível. Os estímulos ii e iii não eram condições separadas; a mistura dos estímulos de ruído branco com a fala audível eram apresentados de modo a criar um nível mais alto de expectativa, ocasionando assim níveis maiores de processamento descendente. Os participantes foram apresentados a 25 fragmentos de cada tipo em ordem aleatória e pediu-se a eles que respondessem pressionando um dos cinco botões que serão referidos a partir de agora como 1: ilusão de



Figura 1. Exemplo de estímulo utilizado no teste AESS. As questões correspondentes a estas imagens são “Como a criança está se sentindo?” (esquerda) e “Como o homem está se sentindo?” (direita).

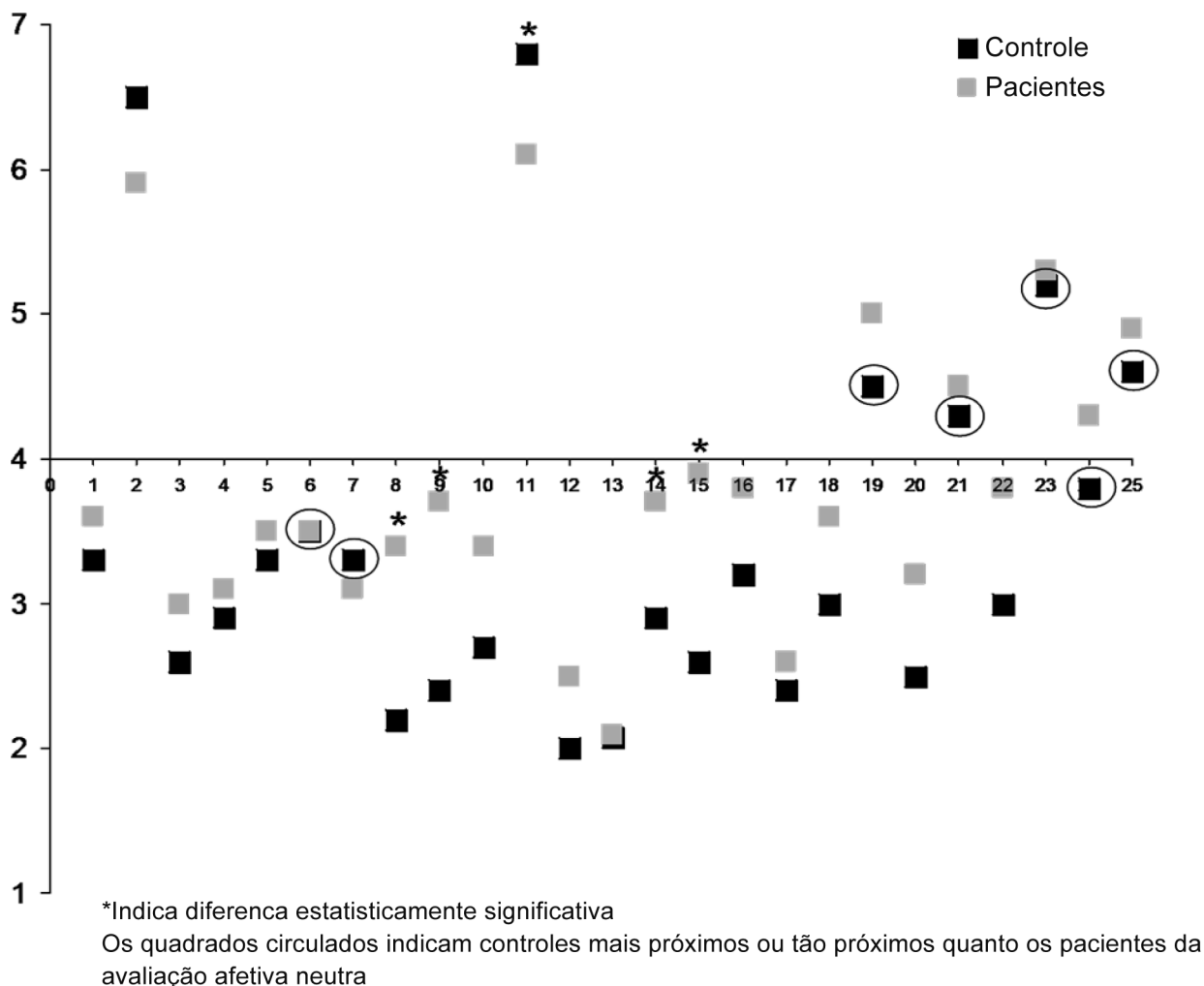


Figura 2. Comparação caso-controle para as médias do AESS. A linha que cruza o eixo Y no 4 indica a avaliação afetivamente neutra da situação social.

fala positiva (afirmou ter ouvido voz positiva); 2: ilusão de fala negativa (afirmou ter ouvido voz negativa); 3: ilusão de fala neutra (afirmou ter ouvido voz neutra); 4: não ouviu fala; e 5: incerto. A última opção foi incluída visando tornar mais conservadoras as avaliações de 1 a 3. As gravações foram reproduzidas com o software de apresentação de estímulos E-prime 1.1 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA) e os estímulos foram reproduzidos em ordem aleatória. A duração do teste foi de aproximadamente 15 minutos. A proporção com que uma voz na condição de ruído branco apenas (25 testes) foi ouvida era a variável de interesse nas análises, expressa como uma variável binária (1 = ouviu uma voz em ruído branco neutro).

Teste Gradual de Reconhecimento de Emoções Faciais (*Degraded Facial Affect Recognition*, DFAR): O teste DFAR é um medidor de reconhecimento afetivo facial²⁸. Fotografias de quatro atores diferentes, sendo dois homens e duas mulheres, são usadas. Sessenta e quatro provas são realizadas, consistindo de 16 apresentações de rostos em um de quatro estados: irritado, feliz, com medo e neutro. As fotografias dos rostos foram passadas por um filtro que reduzia o contraste visual em 30%. Este procedimento foi adotado de

modo a aumentar a dificuldade do teste e ampliar a contribuição da interpretação e das expectativas perceptuais. Pediu-se a cada indivíduo que indicasse a expressão de cada rosto apertando uma tecla (de F1 a F4) e que respondesse da maneira mais precisa possível. O número de rostos neutros, felizes, irritados e com medo reconhecidos corretamente foi utilizado nas análises.

Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (*Wechsler Adult Intelligence Scale*, WAIS): A capacidade e o desempenho cognitivo em geral, expressos através de um único valor de QI, foram avaliados através das semelhanças dos subtestes aritmética, vocabulário, delineamento de blocos e composição de objetos do WAIS-III^{31,32}.

Flanker: O teste de Flanker de performance contínua (Cogtest plc, London)^{33,34} é um indicador do controle executivo da atenção. O teste consiste em responder, através de cliques no botão esquerdo ou direito do mouse, se o elemento do meio numa imagem de 5 linhas tem uma seta que aponta para a esquerda ou a direita. Existem três tipos de tarefas: nas tarefas neutras, os flaqueadores (*flankers*) são apenas linhas horizontais, sem setas; nas tarefas congruentes, todos os flaqueadores têm setas que apontam

para a mesma direção que o alvo; nas tarefas incongruentes, os flaqueadores têm setas que apontam na direção oposta ao alvo. A condição incongruente envolve mais esforços cognitivos porque os flaqueadores estão associados com uma resposta que precisa ser suprimida. Metade das tarefas de cada tipo são apresentadas com os estímulos acima de uma cruz de fixação na tela e a outra metade é apresentada abaixo do ponto de fixação, de modo a evitar que os participantes mantenham seus olhares fixos numa determinada posição. O teste consiste de 144 provas com flaqueadores neutros, congruentes e incongruentes apresentados aleatoriamente. As medidas de desfecho foram a proporção de tarefas corretas para as condições neutra, congruente e incongruente.

Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (*Rey Auditory-Verbal Learning Test*, RAVLT): Uma versão espanhola do RAVLT³⁵ foi usada para medir a memória episódica verbal auditiva e sua função executiva associada. O teste foi aplicado tal como descrito por Spreen & Strauss³⁶. As respostas foram registradas numa solução de banco de dados baseada no FileMaker Pro® para automatizar o registro e a análise³⁷. O teste consiste de duas listas de aprendizagem de 15 palavras e uma terceira com as 30 palavras das 2 listas de aprendizagem e 20 palavras distratoras. O teste avalia aprendizado, interferência e reconhecimento e memória livre tardia. Diversos indicadores podem ser obtidos. Os resultados usados foram o índice de memória imediata (aquisição proporcional total), índice de memória tardia (proporção de correção de memória) e o índice de retenção (proporção de palavras memorizadas).

Teste de Performance Contínua (*Continuous Performance Test*, CPT): A sustentação da atenção visual foi avaliada com a utilização de um teste de performance contínua (CPT-HQ) com carga de memória de trabalho. O CPT-HQ é o mesmo que o CPT conhecido na literatura como CPT-AX^{38,39}. A tarefa para o participante consistia em responder à letra Q apenas quando ela fosse precedida pela letra H. As letras não-alvo eram I, J, L e T. No CPT-HQ, 300 letras são apresentadas em uma sequência aleatória, a um ritmo de uma por segundo. Cada letra é mostrada por 150 ms e, em seguida, uma tela vazia é mostrada por 850 ms. O participante responde ao alvo pressionando a barra de espaço do teclado. As letras são mostradas em um monitor conectado ao computador, na forma de letras brancas sobre um fundo negro e a uma distância de visualização de 100 cm. A apresentação de um par HQ tem probabilidade de 0,18 (n=28) entre os 150 pares sequenciais de letras. Em 28 (0,18) pares sequenciais de letras, a letra Q é mostrada após uma letra diferente de H (I, L, J ou T). Em outros 28 (0,18) pares, a letra H é mostrada depois de outra letra diferente de Q (I, L, J ou T). A variável usada nas análises foi o tempo de reação para as detecções corretas. Esta medida da velocidade de processamento psicomotor durante a atenção sustentada foi escolhida por poder ser usada para diferenciar entre os grupos experimentais de acordo com uma baixa propensão para efeitos máximos⁴⁰.

Teste de Alternância de Respostas (*Response Shifting Task*, RST): A capacidade de alternância foi testada através do RST, uma versão modificada do *Competing Programs Task*⁴¹. O RST exige a alternância entre dois tipos de regras de resposta. Os participantes

visualizam as palavras-estímulo “esquerda” ou “direita” no meio da tela e devem responder pressionando uma tecla no lado esquerdo ou direito do teclado. Os estímulos são exibidos por 3000 ms, seguidos por uma resposta (“certo” ou “errado”) apresentada durante 1000 ms. Durante os blocos 1 e 3 (imitação), os participantes devem apertar a tecla associada com o estímulo, isto é, a tecla esquerda quando aparece o estímulo “esquerda”. Durante os blocos 2 e 4 (inverso), os participantes devem pressionar a tecla oposta ao estímulo, ou seja, a tecla direita quando é exibido o estímulo “esquerda”. Cada bloco termina (e a regra é alterada) quando se atinge um máximo de 20 tarefas realizadas ou oito respostas corretas consecutivas. Os participantes devem deduzir as regras de resposta através de um *feedback* teste-a-teste, sem receberem instruções explícitas. A variável usada nas análises foi o índice de custo proporcional que mede o decréscimo de performance relacionado à mudança da regra de imitação de respostas para a regra de inversão de respostas: (proporção correta [imitação] – proporção correta [inverso]) / proporção correta [inverso])⁴²⁻⁴⁴.

Inventário de Critérios Operacionais para Doenças Psicóticas (OPCRIT): O Inventário de Critérios Operacionais para Doenças Psicóticas e o programa de computador OPCRIT associado⁴⁵ foram utilizados para estabelecer um diagnóstico do DSM-IV com base na sintomatologia atual, avaliada com a PANSS (Escala de Avaliação das Síndromes Positiva e Negativa)⁴⁶, bem como a psicopatologia ao longo da vida, tal como registrada nas anotações de casos.

Análises

Calculou-se que uma amostra de 30 pacientes e 300 controles poderia gerar uma potência de 74%, com um alfa convencional, para detectar um desvio diferencial padrão de 0,5 no resultado contínuo do teste AESS na comparação casos-contrôles, e uma potência de 98% para detectar um desvio diferencial padrão de 0,75. Para se obter uma constância amostral na comparação entre análises ajustadas e não-ajustadas, apenas participantes com valores completos para o teste AESS, idade, sexo e todas as variáveis neurocognitivas usadas foram incluídos nas análises.

Inicialmente, os resultados dos itens do teste AESS foram plotados para cada grupo e inspecionados para medir a distância de um resultado de 4 (avaliação emocional neutra), calculando-se o número de vezes que os resultados médios dos controles (nível hipotético mais alto de avaliação emocional) mostraram uma maior distância de 4 em comparação com os pacientes (nível hipotético mais baixo de avaliação emocional), excedendo o efeito do acaso.

Em seguida, os resultados individuais de cada item do AESS, bem como o resultado total do teste, foram as variáveis contínuas de resposta, e o status dos casos e controles foi a variável de exposição binária usada nos modelos de regressão múltipla, todos ajustados de acordo com idade, sexo e número de anos de educação integral. Como os controles (consistindo de pares de irmãos) pertenciam à mesma família, a regressão aleatória em multiníveis utilizando a rotina XTREG no programa estatístico STATA, versão 11.0⁴⁷, foi conduzida de modo a corrigir os erros-padrão gerados pela aglomeração de dados no nível familiar, gerando

coeficientes de regressão não-padronizados como tamanho do efeito. Para testar se as diferenças casos-controles foram mediadas pela neurocognição, o modelo com os resultados totais do AESS também foi ajustado de acordo com o resultado do WAIS-QI, da proporção de testes corretos para as condições neutra, congruente e incongruente do teste *Flanker*, o tempo de reação CPT, o índice de custo proporcional RST, o índice de memória imediata RAVLT, o índice de memória tardia e o índice de retenção.

Resultados

Amostra

Os pacientes eram mais velhos que os controles, com maior frequência de homens, e possuíam menos tempo de educação em tempo integral (Tabela 1). A maioria dos pacientes e controles eram das classes sociais 3 e 4. Os diagnósticos dos pacientes eram: esquizofrenia ou transtorno esquizofrênico ($n=24$), psicose afetiva ($n=3$) e transtorno psicótico não especificado ($n=3$).

A média de resultado na escala AGF foi de 43 (SD=20,3) e a média de idade para o primeiro tratamento da psicose foi de 21 anos (SD=3,0). Todos os pacientes estavam tomando medicações antipsicóticas e vinham recebendo tratamento antipsicótico por 4,8 anos em média. A média total da PANSS foi de 67,6 (SD=15,0; sub-resultado negativo: 19,0; SD=5,0; sub-resultado positivo: 16,3; SD=6,6; resultado geral: 32,3; SD=7,5).

Validade convergente e discriminatória do AESS

A cifra média de emoções faciais reconhecidas corretamente foi mais baixa nos pacientes que nos controles, especialmente em faces de medo e raiva (Tabela 1; valor p ajustado de acordo com idade, sexo e anos de educação: faces neutras: $p=0,78$; faces de medo: $p<0,040$; faces felizes: $p=0,23$; faces de raiva: $p<0,023$). Associações negativas significativas ficaram aparentes entre os resultados do AESS e diversas emoções faciais nos pacientes (faces felizes: B ajustado=-0,13, $p=0,038$; faces neutras: B ajustado= 0,02, $p=0,60$; faces de medo: B=-0,11, $p=0,005$; faces de raiva: B=-0,02, $p=0,73$), porém não nos controles (faces felizes: B ajustado=0,003, $p=0,89$; faces neutras: B ajustado= 0,006, $p=0,67$; faces de medo: B=-0,007, $p=0,52$; faces de raiva: B=-0,02, $p=0,058$).

Os pacientes obtiveram resultados piores em todas as variáveis neurocognitivas (Tabela 1; quantificação padronizada de efeito controlada por idade, sexo e anos de educação: resultado do teste de QI-WAIS: -0,13; condição *Flanker* neutra: -0,33, condição *Flanker* congruente: -0,38; condição *Flanker* incongruente: -0,33; índice de memória imediata RAVLT: -0,30; índice de memória tardia RAVLT: -0,33; índice de retenção RAVLT: -0,22; custo RST: 0,24; CPT-RT: 0,16; todas as cifras de efeitos com $p<0,001$, com exceção do WAIS-QI [$p=0,008$] e CPT-RT [$p=0,006$]). Tanto no grupo de pacientes como nos controles, correlações significativas ficaram aparentes entre o AESS e as variáveis neurocognitivas; as correlações eram mais fortes nos pacientes, porém a potência estatística era mais baixa (Tabela 2).

As médias dos escores de neuroticismo nos pacientes foram mais altas do que os resultados obtidos pelos controles (Tabela 1; valor p ajustado: $p<0,001$). O resultado dos escores de neuroticismo

não foi associado ao resultado no teste AESS entre pacientes (B ajustado=0,55; $p=0,31$) ou controles (B ajustado=0,18; $p=0,36$).

Os pacientes alegavam com maior frequência ouvir uma voz em ruído neutro, tal como relatado anteriormente³⁰ (Tabela 1; valor p ajustado: $p=0,012$). A audição de uma voz no ruído branco não foi associada ao resultado do teste AESS entre pacientes (B ajustado=-0,08; $p=0,78$) ou controles (B ajustado=0,10; $p=0,41$).

Comparação entre casos e controles no teste AESS

A delimitação das médias de resultados no teste AESS de pacientes e controles (Figura 2) e a inspeção da distância a partir do 4 (nível da avaliação afetiva neutra) revelou que os controles apresentavam uma distância maior da neutralidade do que os pacientes em 18 de 25 comparações (72%), superando em muito a expectativa aleatória ($p=0,014$). Em cinco exemplos, as diferenças entre pacientes e controles nos resultados das médias dos itens do AESS foram significativamente diferentes, em todos eles os controles tendo mostrado uma distância maior da avaliação afetiva neutra (Figura 2). A comparação entre os controles (média: 3,06; SD=0,57) e os pacientes (média: 3,58; SD=0,67) revelou uma diferença nos resultados totais do AESS, na direção de uma resposta embotada, com tamanho de efeito de 0,9 desvio padrão. Nas análises não-ajustadas, a diferença entre pacientes e controles no teste AESS foi significativa (B=0,52, 95% CI: 0,30, 0,74; $p<0,001$). O ajuste de acordo com idade, sexo e anos de educação integral reduziu consideravelmente a associação (B=0,44, 95% CI: 0,20, 0,68; $p<0,001$), enquanto o ajuste para todas as variáveis neurocognitivas juntas reduziu a associação em quase 75% (B=0,12, 95% CI: -0,14, 0,39; $p=0,37$). Os efeitos do ajuste das variáveis neurocognitivas individuais, expresso como uma redução percentual do tamanho do efeito de 0,44, ajustado para idade, sexo e anos de educação integral, foram: WAIS-QI: redução de 16%; *Flanker* congruente: redução de 45%; *Flanker* incongruente: redução de 32%; *Flanker* neutro: redução de 39%; memória imediata RAVLT: redução de 7%; memória tardia RAVLT: redução de 16%; retenção RAVLT: redução de 5%; custo proporcional RST: redução de 14%; tempo de reação CPT: redução de 2%.

Discussão

Resultados

A meta deste estudo era testar uma tarefa para o reconhecimento precoce dos déficits centrais associados com o transtorno psicótico no domínio da cognição social, com vista a testes posteriores mais elaborados em amostras de indivíduos em risco ultra-alto. Diferenças significativas na avaliação de situações sociais entre pacientes e controles foram associadas ao embotamento de avaliações emocionais por parte dos pacientes, e redutíveis às disfunções neurocognitivas associadas com o transtorno psicótico. O teste AESS utilizado demonstrou validade convergente e discriminatória. Os pacientes apresentaram avaliações emocionais embotadas de situações sociais, sugerindo que tinham menor probabilidade de perceber pistas emocionais contidas nas manifestações de interações sociais. Os resultados estão de acordo com as evidências de que pacientes com transtorno psicótico têm

Tabela 1. Variáveis demográficas e cognitivas em pacientes e controles

	Pacientes (n=30) (n ou SD)	Controles (n=310) (n ou SD)
Sexo masculino	67% (20)	49% (152)
Idade	25,3 (4,5)	20,9 (3,6)
Anos de educação em tempo integral	12,2 (1,8)	13,9 (2,8)
Resultado no AESS	3,06 (0,57)	3,58 (0,67)
WAIS-QI	96,2 (16,2)	106,3 (14,4)
<i>Flanker</i> congruente	0,85 (0,17)	0,96 (0,06)
<i>Flanker</i> incongruente	0,78 (0,17)	0,90 (0,10)
<i>Flanker</i> neutro	0,88 (0,14)	0,96 (0,06)
Índice de memória imediata - RAVLT	0,63 (0,16)	0,75 (0,10)
Índice de memória tardia - RAVLT	0,60 (0,24)	0,81 (0,15)
Índice de retenção - RAVLT	0,05 (0,01)	0,06 (0,01)
Índice de custo proporcional - RST	0,28 (0,45)	0,09 (0,11)
Tempo de reação - CPT	476,5 (107,3)	436,6 (86,4)
Reconhecimento correto de faces - DFAR* :		
Alegria	13.8 (2.1)	14.6 (1.4)
Raiva	9.9 (2.4)	10.6 (3.1)
Medo	7.8 (3.3)	9.1 (2.8)
Neutra	11.0 (3.3)	12.4 (2.5)
Escore de neuroticismo	0,43 (0,26)	0,20 (0,17)
Audição de vozes no ruído branco	9 (30%)	27 (9%)

AESS: teste de avaliações emocionais de situações sociais (*Emotional Appraisals of Social Situations task*); WAIS: escala Wechsler de inteligência adulta (*Wechsler Adult Intelligence Scale*); RAVLT: teste Rey de aprendizado auditório-verbal (*Rey Auditory-Verbal Learning Test*); RST: teste de alternância de respostas (*Response Shifting Task*); CPT: teste de performance contínua (*Continuous Performance Test*); DFAR: teste gradual de reconhecimento de emoção facial (*Degraded Facial Affect Recognition Task*).

Tabela 2. Correlações entre o AESS e as variáveis neurocognitivas em pacientes e controles

Variáveis neurocognitivas	Pacientes (n=30)	Controles (n=310)	Pacientes e controles (n=340)
	Pearson r (p)	Pearson r (p)	Pearson r (p)
WAIS-QI	-0,47 (0,009)	-0,23 (<0,001)	-0,29 (<0,001)
<i>Flanker</i> congruente	-0,60 (<0,001)	-0,17 (0,004)	-0,32 (<0,001)
<i>Flanker</i> incongruente	-0,41 (0,02)	-0,15 (0,008)	-0,25 (<0,001)
<i>Flanker</i> neutro	-0,61 (<0,001)	-0,16 (0,006)	-0,30 (<0,001)
Índice de memória imediata RAVLT	0,05 (0,81)	-0,05 (0,39)	-0,11 (0,08)
Índice de memória tardia RAVLT	0,04 (0,85)	-0,11 (0,05)	-0,17 (0,02)
Índice de retenção RAVLT	-0,02 (0,92)	-0,06 (0,31)	-0,11 (0,04)
Índice de custo proporcional RST	0,25 (0,19)	0,12 (0,04)	0,11 (0,05)
Tempo de reação CPT	0,24 (0,20)	0,11 (0,06)	0,05 (0,38)

disfunções no reconhecimento de emoções²⁴ e exibem alterações na capacidade de atribuir estados mentais a si próprios e aos outros, as quais estão ao menos em parte relacionadas a disfunções neurocognitivas subjacentes^{11,48,49}. Embora o estudo não tenha avaliado respostas comportamentais do mundo real, é provável que as diferenças na avaliação das situações sociais contribuam para as diferenças nas respostas. Assim, uma mediação semelhante exercida por disfunções neurocognitivas pode ser invocada.

Disfunções neurocognitivas mediando a cognição social

Existem evidências de que os déficits cognitivos em transtornos psicóticos estão, em grande medida, generalizados por todos os domínios de performance⁵⁰ e que o grau em que a cognição social é mediada pela neurocognição envolve, de maneira semelhante, aspectos amplos da neurocognição¹⁷. No estudo presente, alguns testes neurocognitivos, especialmente o teste de *Flanker*, mostraram evidências mais sólidas quanto à mediação da performance no AESS, embora uma considerável mediação externa tenha sido notada quando todos os testes foram colocados simultaneamente no modelo, sugerindo igualmente uma contribuição abrangente e não-específica. O motivo pelo qual o teste de *Flanker* foi um mediador

importante está relacionado ao fato de que o teste AESS depende da capacidade de mentalização, que por sua vez requer o monitoramento do comportamento e a inibição de pistas irrelevantes. Assim, presume-se que testes que meçam a inibição de informações interferentes sejam capazes de mediar a performance em tarefas de mentalização.

Mostrou-se que o efeito mediador das variáveis neurocognitivas foi forte e específico para o teste de avaliação emocional de situações sociais (como o teste AESS) e que diferenças entre casos e controles em outros teste relacionados à saliência (como o teste de ruído branco), não seriam redutíveis, em qualquer grau, a medições do déficit neurocognitivo em investigações similares⁵¹. Os resultados são clinicamente relevantes, já que sugerem o grau com que as disfunções neurocognitivas podem, na fase inicial da doença psicótica, ser melhoradas através da remediação cognitiva⁵². As alterações na avaliação emocional de situações sociais podem, da mesma maneira, melhorar, embora estudos recentes sugiram que os ganhos cognitivos obtidos através da remediação cognitiva podem não se estender automaticamente aos efeitos do mundo social⁵³.

O AESS requer habilidades em diversos domínios, incluindo o domínio da mentalização e do reconhecimento de emoções e a aplicação destes a uma cena da vida cotidiana. Este não pode, portanto, ser considerado um teste de cognição social *per se*; tendo

sido projetado para testar o grau com que as alterações cognitivas associadas com a esquizofrenia afetam a compreensão do mundo social. Entre os pontos fortes do presente estudo estão a dependência mínima do AESS da memória e da atenção; ao contrário, por exemplo, do teste de teoria da mente (*hinting task*)⁵⁴, o que permite a separação das capacidades neuropsicológicas dependentes da tarefa e a mediação neurocognitiva das diferenças caso-controle observadas. Outro ponto ainda mais forte é o uso de uma abordagem “do mundo real” na avaliação das diferenças caso-controle na cognição, usando imagens de cenas sociais da vida cotidiana. Entre as limitações do estudo estão o número relativamente pequeno de participantes, a falta de um resultado comportamental que reflita o funcionamento social real, e o fato de que esta foi a primeira vez que o AESS foi

utilizado, o que torna necessária a replicação em maior escala. O desenvolvimento posterior do AESS e sua aplicação em amostras com risco ultra-alto de transtorno psicótico pode ser útil, já que representa uma maneira direta de avaliar o impacto indireto das alterações cognitivas sobre os pacientes, no lugar das alterações *per se*; complementando, assim, o repertório de instrumentos utilizados para fornecer cuidados individualizados para as necessidades específicas de cada paciente e diminuindo o risco de transição em indivíduos em risco ultra-alto de transtornos psicóticos.

Agradecimentos

Os autores agradecem os pacientes e suas famílias pela participação no estudo e os Serviços Bascos de Saúde por sua colaboração.

Financiamento e conflito de interesses

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada	Honorários de palestrante	Participação acionária	Consultor/Conselh consultivo
Galdos M	Maastricht University Medical Center, The Netherlands/Basurto Hospital, Spain	-	-	-	-	-
Simons CJP	Maastricht University Medical Center, The Netherlands/ Institute of Mental Health Care Eindhoven en de Kempen, The Netherlands	-	-	-	-	-
Wichers M	Maastricht University Medical Center, The Netherlands	-	-	-	-	-
Fernandez-Rivas A	Basurto Hospital, Spain	-	-	-	-	-
Martinez-Azumendi O	Basurto Hospital, Spain	-	-	-	-	-
Lataster T	Maastricht University Medical Center, The Netherlands	-	-	-	-	-
Amer G	Son Dureta Hospital, Spain	-	-	-	-	-
Myin-Germeys I	Maastricht University Medical Center, The Netherlands	-	-	-	-	-
Gonzalez-Torres MA	Basurto Hospital, Spain	-	-	-	-	-
van Os J	Maastricht University Medical Center, The Netherlands/ Institute of Psychiatry, London, UK	Geestkracht program, Dutch Health Research Council (ZON-MW, grant number 10-000-1002)/ European Community's Seventh Framework Program (HEALTH-F2-2009-241909 - Project EU-GEI)	-	Eli Lilly/ BMS/ Lundbeck/ Organon/ Janssen-Cilag/ GSK/ AstraZeneca/ Pfizer/Servier	-	-

* Modesta

** Significativa

*** Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega para pesquisa onde o autor tem participação, não direta ao autor.

Referências

1. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull.* 2000;26(1):119-36.
2. Green MF, Leitman DI. Social cognition in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008;34(4):670-2.
3. Marwick K, Hall J. Social cognition in schizophrenia: a review of face processing. *Br Med Bull.* 2008;88(1):43-58.
4. Penn DL, Sanna LJ, Roberts DL. Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull.* 2008;34(3):408-11.
5. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res.* 2009;109(1):1-9.
6. Vauth R, Rusch N, Wirtz M, Corrigan PW. Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Res.* 2004;128(2):155-65.
7. Pinkham AE, Penn DL. Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skill in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2006;143(2-3):167-78.
8. Bowie CR, Depp C, McGrath JA, Wolyniec P, Mausbach BT, Thornquist MH, Luke J, Patterson TL, Harvey PD, Pulver AE. Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders: A comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2010;167(9):1116-24.
9. Couture SM, Penn DL, Roberts DL. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull.* 2006;32 Suppl 1:S44-63.
10. Bowie CR, Harvey PD. Communication abnormalities predict functional outcomes in chronic schizophrenia: differential associations with social and adaptive functions. *Schizophr Res.* 2008;103(1-3):240-7.
11. van Hooren S, Versmissen D, Janssen I, Myin-Germeys I, a Campo J, Mengelers R, Van OS J, Krabbendam L. Social cognition and neurocognition as independent domains in psychosis. *Schizophr Res.* 2008;103(1-3):257-65.
12. Addington J, Saeedi H, Addington D. Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in psychosis? *Schizophr Res.* 2006;85(1-3):142-50.
13. Brekke J, Kay DD, Lee KS, Green MF. Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005;80(2-3):213-25.
14. Sergi MJ, Rassovsky Y, Nuechterlein KH, Green MF. Social perception as a mediator of the influence of early visual processing on functional status in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2006;163(3):448-54.
15. Vaskinn A, Sundet K, Friis S, Simonsen C, Birkenaes AB, Jonsdottir H, Ringen PA, Andreassen OA. Emotion perception and learning potential: mediators between neurocognition and social problem-solving in schizophrenia? *J Int Neuropsychol Soc.* 2008;14(2):279-88.
16. Addington J, Girard TA, Christensen BK, Addington D. Social cognition mediates illness-related and cognitive influences on social function in patients with schizophrenia-spectrum disorders. *J Psychiatry Neurosci.* 2010;35(1):49-54.
17. Dickinson D, Bellack AS, Gold JM. Social/communication skills, cognition, and vocational functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2007;33(5):1213-20.
18. Krabbendam L, Marcelis M, Delespaul P, Jolles J, Van Os J. Single or multiple familial cognitive risk factors in schizophrenia? *Am J Med Genet.* 2001;105(2):183-8.
19. Braff DL. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1993;19(2):233-59.
20. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: A meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(5):532-42.
21. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology.* 1998;12(3):426-45.
22. Morice R, Delahunty A. Frontal/executive impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1996;22(1):125-37.
23. Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull.* 1984;10(2):160-203.
24. Kohler CG, Walker JB, Martin EA, Healey KM, Moberg PJ. Facial emotion perception in schizophrenia: A meta-analytic review. *Schizophr Bull.* 2009;36(5):1009-19.
25. Garety PA, Kuipers E, Fowler D, Freeman D, Bebbington PE. A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol Med.* 2001;31(2):189-95.
26. Galdos PM, Van Os JJ, Murray RM. Puberty and the onset of psychosis. *Schizophr Res.* 1993;10(1):7-14.
27. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160(1):13-23.
28. van 't Wout M, Aleman A, Kessels RP, Laroi F, Kahn RS. Emotional processing in a non-clinical psychosis-prone sample. *Schizophr Res.* 2004;68(2-3):271-81.
29. Eysenck HJ, Eysenck SBG. *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire.* London: Hodder & Stoughton; 1975.
30. Galdos M, Simons C, Fernandez-Rivas A, Wichers M, Peralta C, Lataster T, Amer G, Myin-germeys I, Allardyce J, Gonzalez Torres MA, Van Os J. Affectively salient meaning in random noise: A task sensitive to psychosis liability. *Schizophr Bull.* In press 2010.
31. Wechsler D. *WAIS-III administration and scoring manual.* San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1997.
32. Lopez JM, Santin C, Torrico E. Utilidad de las formas cortas de la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS). *Anales Psicología.* 2003;1:53-63.
33. Eriksen BA, Eriksen CW. Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Percept Psychophys.* 1974;16:143-9.
34. Posner MI, Inhoff AW, Friedrich FJ, Cohen A. Isolating attentional systems: A cognitive-anatomical analysis. *Psychobiology.* 1987;15:107-21.
35. Rey A. *Clinical assessment in psychology.* Paris: Presses Universitaires de France; 1964.
36. Spreen O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests.* Administration, norms, and commentary. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998.
37. Amer G, García Soriano MT, García A, Tarongí S, Barceló I. Registro automatizado del test de aprendizaje auditivo-verbal de Rey. Descripción e implementación en una consulta de neurología cognitiva y de la conducta. *Neurología.* 2001;16:456-7.
38. Wohlberg GW, Kornetsky C. Sustained attention in remitted schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry.* 1973;28(4):533-7.
39. Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing and attention in the development of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull.* 1984;10(2):160-203.
40. Wang Q, Chan R, Sun J, Yao J, Deng W, Sun X, Liu X, Sham PC, Ma X, Meng H, Murray RM, Collier DA, Li T. Reaction time of the continuous performance test is an endophenotypic marker for schizophrenia: A study of first-episode neuroleptic-naïve schizophrenia, their non-psychotic first-degree relatives and healthy population controls. *Schizophr Res.* 2007;89(1-3):293-8.
41. Bilder RM, Turkel E, Lipschutz-Broch L, Lieberman JA. Antipsychotic medication effects on neuropsychological functions. *Psychopharmacol Bull.* 1992;28(4):353-66.
42. Nolan KA, Bilder RM, Lachman HM, Volavka J. Catechol O-Methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: Differential effects of val and et Alleles on cognitive stability and flexibility. *Am J Psychiatry.* 2004;161(2):359-61.
43. Meiran N, Levine J, Meiran N, Henik A. Task set switching in schizophrenia. *Neuropsychology.* 2000;14(3):471-82.
44. Bilder RM, Turkel E, Lipschutz-Broch L, Lieberman JA. Antipsychotic medication effects on neuropsychological functions. *Psychopharmacol Bull.* 1992;28(4):353-66.
45. McGuffin P, Farmer A, Harvey I. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48(8):764-70.
46. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
47. StataCorp. *STATA Statistical Software: Release 11.* Texas: College Station; 2009.
48. Abdel-Hamid M, Lehmkamper C, Sonntag C, Juckel G, Daum I, Brune M. Theory of mind in schizophrenia: the role of clinical symptomatology

and neurocognition in understanding other people's thoughts and intentions. *Psychiatry Res.* 2009;165(1-2):19-26.

49. Shur S, Shamay-Tsoory SG, Levkovitz Y. Integration of emotional and cognitive aspects of theory of mind in schizophrenia and its relation to prefrontal neurocognitive performance. *Cogn Neuropsychiatry.* 2008;13(6):472-90.

50. Dickinson D, Ragland JD, Gold JM, Gur RC. General and specific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David? *Biol Psychiatry.* 2008;64(9):823-7.

51. Galdos M, Simons C, Fernandez-Rivas A, Wichers M, Peralta C, Lataster T, et al. Psychosis and affectively salient meaning in random noise: A brief, specific and sensitive aberrant salience test. Submitted Manuscript 2010.

52. McGurk SR, Twamley EW, Sitzler DI, McHugo GJ, Mueser KT. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2007;164(12):1791-802.

53. Dickinson D, Tenhula W, Morris S, Brown C, Peer J, Spencer K, Li L, Zold JM, Bellack AS. A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2009;167(2):170-80.

54. Corcoran R, Mercer G, Frith CD. Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophr Res.* 1995;17(1):5-13.