

Avaliação neurocognitiva dos estados de risco ultra-alto de psicose usando a bateria MATRICS (Medição e Pesquisa de Tratamento para Melhorar Cognição na Esquizofrenia)

Neurocognitive assessment of ultra high risk of psychosis states using the MATRICS battery (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia)

Daniel Serrani¹

¹ *Psiquiatra, Faculdade de Psicologia, Universidad Nacional de Rosario, Argentina.*

Recebido: 21/6/2010 – **Aceito:** 21/10/2010

Resumo

Contexto: Diversos déficits neuropsicológicos têm sido detectados em indivíduos com risco ultra-alto de desenvolver psicose, mas o melhor instrumento neuropsicológico para detectar esses déficits está ainda para ser determinado. **Objetivos:** Avaliar o perfil neuropsicológico de indivíduos em risco ultra-alto de psicose (UHRP) usando a bateria MATRICS, em comparação com controles combinados por idade, gênero e quociente de inteligência. **Método:** O funcionamento neuropsicológico foi medido em 27 pacientes em UHRP e 38 controles usando a bateria MATRICS. UHRP foi diagnosticado usando a escala para Avaliação Cognitiva de Estados Mentais em Risco (CAARMS), e tanto o funcionamento social como o global também foram avaliados. As comparações entre grupos foram estabelecidas usando ANOVA, ANCOVA e correlação de Pearson. **Resultados:** Os sujeitos em UHRP marcaram 0,5 a 1,7 desvios-padrão abaixo dos controles na memória de trabalho, aprendizagem verbal e visual e cognição social. **Conclusão:** Indivíduos em UHRP apresentam déficits seletivos no funcionamento neurocognitivo quando comparados com controles, que podem ser detectados com MATRICS. Esse instrumento parece ser útil para a detecção temporária de estados de UHRP.

Serrani D / Rev Psiq Clín. 2011;38(4):130-4

Palavras-chave: Neurocognição, UHRP, MATRICS.

Abstract

Background: Several neuropsychological deficits have been detected in subjects at ultra high risk of developing psychosis, but the best neuropsychological instruments to detect these deficits are yet to be determined. **Objectives:** Assess neuropsychological profile of subjects at ultra high risk of psychosis (UHRP) using MATRICS battery (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) compared with age, gender and Intelligence Quotient matched controls. **Method:** Neuropsychological functioning was measured in 27 UHRP patients and 38 controls using MATRICS battery. UHRP was diagnosed using the Cognitive Assessment of at Risk Mental States (CAARMS) scale, and both social and global functioning was assessed as well. Comparisons between groups were established using ANOVA, ANCOVA and Pearson correlation. **Results:** UHRP subjects scored 0.5 to 1.7 SD below controls in working memory, verbal and visual learning and social cognition. **Discussion:** UHRP subjects exhibit selective deficits in neuro-cognitive functioning when compared with controls, which can be detected with MATRICS. This instrument seems to be helpful for early detection of UHRP states.

Serrani D / Rev Psiq Clín. 2011;38(4):130-4

Keywords: Neuro-cognition, UHRP, MATRICS.

Introdução

O déficit cognitivo é um problema frequente em pacientes em UHRP e ergue-se como um elemento central dessa condição pré-clínica¹. O estado neuropsicológico é um melhor preditor de resultados funcionais e um suposto foco de intervenção. Vários estudos para avaliar o funcionamento cognitivo em pacientes em UHRP tiveram resultados inconsistentes ou parciais^{2,3}. Além disso, os pacientes em UHRP mostram perfis neurocognitivos distintos de outras categorias diagnósticas, tais como depressão ou transtorno bipolar. Alguns dos estudos que investigam perfil cognitivo em indivíduos em UHRP encontraram pior desempenho na atenção seletiva e contínua⁴⁻⁶. Outros estudos encontraram deficiência cognitiva em cada categoria explorada⁷⁻¹⁰, mas, devido à diversidade de baterias usadas, continua a ser uma tarefa difícil estabelecer um padrão característico de deficiência. Os critérios de UHRP destinam-se a evitar as dificuldades decorrentes da natureza inespecífica dos sintomas prodrômicos de psicose que não podem prever quais pacientes desenvolverão psicose franca ou esquizofrenia. Usando essa abordagem, certo número de medições é registrado a fim de focar o nível de risco na amostra

selecionada. Em outras palavras, um sujeito deve cumprir uma série de critérios para ser incluído no grupo de UHRP. Para detectar os indivíduos que são propensos ao desenvolvimento de psicose num tempo futuro, os signos e sintomas são verificados, juntamente com outros fatores de risco, como idade, sendo a adolescência uma marca para a maior incidência de psicose^{11,12}. Outros fatores de risco são o prejuízo funcional e sintomas prodrômicos, que aparecem imediatamente antes do desenvolvimento de psicose franca. Indivíduos que preenchem esses critérios são classificados como de risco ultra-alto de psicose, para distingui-los daqueles que apresentam somente fatores de risco genético. Essa abordagem tornou possível detectar os indivíduos com alto risco de psicose dentro de um prazo relativamente curto (1-2 anos), com taxa de conversão de aproximadamente 40%. São critérios adicionais os seguintes: idade entre 14 e 29 anos, estar frequentando um serviço de saúde ambulatorial para obter uma avaliação psicológica ou psiquiátrica e preencher um de três critérios: a) sintomas psicóticos positivos atenuados no último ano, b) sintomas psicóticos breves limitados intermitentes (BLIPS) com ataques de sintomas psicóticos francos, sintomas psicóticos breves, limitados, intermitentes, com ataques de sintomas psicóticos francos, durando

menos de uma semana e desaparecendo espontaneamente, c) fatores de risco de rasgo e estado; transtorno esquizotípico de personalidade¹³, ou parentes de primeiro grau com transtorno psicótico, e uma redução significativa de 30% no funcionamento social no último ano^{14,15}. Os critérios de UHRP foram replicados em outros estudos, com taxas de conversão entre 10% e 50%¹⁶. Como os pacientes em UHRP têm uma frequência mais baixa do que aqueles com esquizofrenia plenamente desencadeada, o uso de uma bateria-padrão como a MATRICS permitiria a comparação entre amostras pequenas. Deve-se ter em conta, no entanto, que o fundamento científico da bateria MATRICS está baseado em pacientes, e não foi ainda usado extensamente em sujeitos em UHRP¹⁷⁻¹⁹. Os objetivos do presente estudo são, portanto, examinar se a bateria MATRICS vai diferenciar entre indivíduos em UHRP e um grupo controle em termos de áreas afetadas e avaliar as dificuldades técnicas que possam surgir sobre a utilização da bateria MATRICS.

Métodos

Sujeitos

Os sujeitos em risco ultra-alto para desenvolvimento de psicose (UHRP) foram recrutados entre os alunos de três escolas públicas que foram referidos para avaliação em um Serviço Comunitário de Saúde Mental, por causa de distúrbios de comportamento exibidos em classes ou de baixo desempenho acadêmico.

Os critérios de inclusão foram: idade inferior a 21 anos e preencher a bateria de Avaliação Compreensiva do Estado Mental em Risco (CAARMS)²⁰ para a condição de UHRP. Os participantes tiveram que satisfazer os critérios para um de três síndromes prodrômicas, sendo avaliados com a escala CAARMS, com base na presença de: (1) sintomas psicóticos atenuados: (2) sintomas psicóticos breves limitados intermitentes (BLIPS); ou (3) queda de 30% ou mais no funcionamento social, somada à personalidade esquizotípica, ou presença de doença psicótica em parentes de primeiro grau (fatores de risco de rasgo e estado). Foram excluídos os pacientes que cumpriram qualquer dos critérios do eixo I do DSM para transtorno do espectro esquizofrênico, tais como esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno esquizofreniforme ou psicose não especificada. Também se excluíram os pacientes com doenças do sistema nervoso central ou trauma com perda de consciência por mais de 30 minutos, com ou sem sequelas neurológicas ou com QI estimado abaixo de 70. Foi incluído um total de 27 indivíduos em UHRP sem consumo prévio de antipsicóticos.

Os sujeitos controles foram recrutados entre voluntários saudáveis com lesões esportivas menores frequentadores de um centro de reabilitação física. O MINI 5.0 foi administrado aos controles para detectar outros transtornos psiquiátricos e foram excluídos em caso de resposta positiva a qualquer das perguntas de triagem²¹⁻²³. Pacientes e controles foram pareados em idade, sexo e anos de instrução. Depois de dar uma descrição completa do estudo aos sujeitos, foi obtido o consentimento informado escrito de pacientes e controles, ou de seus pais, no caso de adolescentes abaixo da idade legal. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética para investigação em sujeitos humanos.

Métodos

Os pacientes foram entrevistados pelos pesquisadores, psicólogos clínicos e psiquiatras, que tiveram acesso aos dados clínicos relevantes e aos arquivos de informações das famílias dos pacientes proporcionados pelos médicos tratantes. Todos os participantes completaram a entrevista clínica estruturada para transtornos do eixo I do DSM-IV (SCID-I)²⁴ para excluir o diagnóstico de psicose. Os entrevistadores participaram regularmente de reuniões para estabelecer um consenso para o diagnóstico clínico e foram liderados por um psiquiatra treinado em investigação clínica. O valor médio de *kappa* para o diagnóstico de psicose durante as reuniões de consenso foi de 0,81. Os pacientes com diagnóstico de psicose foram excluídos da pesquisa. Os pacientes e controles também completaram a Escala de Inteligência Wechsler para Adultos III²⁵, a escala SIPS (Entrevista Estruturada para Síndromes Prodrômicas)²⁶ para se avaliar o risco de transição para psicose;

a adequação e o *coping* sociais foram avaliados por meio da GAF (Avaliação Global das Funções)²⁷, e da Escala de Funcionamento Social (SFS)²⁸. Essa é uma medida amplamente utilizada, autopreenchida, com confiabilidade e validade estabelecida, desenhada para avaliar as áreas críticas do funcionamento social que poderiam ser necessárias para manter o ajuste na comunidade. A escala contém 79 itens cobrindo os comportamentos sociais básicos e habilidades cuja presença e frequência de ocorrência são informadas. Essa escala inclui subescalas, com pontuação distribuída continuamente para: a) retirada social, b) desempenho e competência nas atividades de vida diária e c) função ocupacional. Escores mais altos indicam maior nível de funcionamento social. A avaliação neurocognitiva foi realizada por psicólogos clínicos com treinamento em testes neuropsicológicos padronizados. A bateria cognitiva MATRICS visa avaliar os déficits-chave isolados do espectro esquizofrênico, usando testes selecionados com finalidade específica, com alto valor de teste-reteste, boa correlação com os resultados funcionais e bem tolerados pelos pacientes. A bateria geralmente é concluída no prazo de uma hora e meia de sessão e abrange os seguintes sete domínios: 1) Velocidade de processamento: 1-a) fluência da categoria²⁹, 1-b) codificação de símbolos³⁰ e 1-c) *Trail Making A*³¹; 2) Atenção/vigilância: Teste de Desempenho Contínuo, Pares Idênticos (CPT-PI)³²; 3) Memória de trabalho³³ com: 3-a) *span* da letra e número e 3-b) *span* espacial (*Wechsler Memory Scale III*)³⁴; 4) Aprendizagem verbal usando o *Hopkins Verbal Learning Test, revisado*³⁵; 5) Aprendizagem visual: Teste Breve de Memória Visuoespacial, revisado³⁶; 6) Raciocínio e resolução de problemas: labirintos [*Neuropsychological Assessment Battery (NAB)*]³⁷; 7) Cognição social: Teste de Inteligência Emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT), subteste de manejo de emoções³⁸. MATRICS está disponível numa tradução em espanhol da América do Sul, mas sua validação ainda não foi realizada para a população argentina³⁹. Também foi administrada uma avaliação de QI usando uma forma abreviada de WAIS-III⁴⁰⁻⁴². A forma abreviada de WAIS pode ser administrada em 30 minutos e atende à demanda de uma medida rápida e confiável de inteligência no contexto de investigação da psicose. A forma abreviada de WAIS foi padronizada e oferece os três resultados tradicionais: verbal, desempenho e a escala total da IQ. O WAIS abreviado utilizado neste estudo, e que melhor prediz a escala completa de QI, é integrado pelos seguintes testes: semelhanças (compreensão verbal), completamento das figuras (organização perceptual), *span* de dígitos (memória de trabalho) e codificação de símbolo e dígito (velocidade de processamento). A escala completa de QI pode ser obtida dividindo-se a soma dos quatro testes por quatro e multiplicando o resultado por 11. Isso é equivalente a multiplicar a adição de produtos escalares por 2,75. A pontuação obtida é transferida à escala correspondente para obter o QI total. Os dados foram analisados utilizando o pacote estatístico SPSS (versão 16.0). Foi utilizado teste *t* de Student de duas caudas para comparações entre os grupos de dados contínuos, qui-quadrado para comparações entre os grupos de dados categóricos e coeficiente *r* de Pearson para correlações. O desvio-padrão foi calculado transformando os escores brutos dos testes em escores *z*, com base na média e desvio-padrão do grupo controle, para permitir comparações entre diferentes medidas em ambos os grupos. O valor médio de *z* no grupo controle foi tomado como a linha zero e DP = 1 para todos os testes avaliados. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,001$. Nos domínios da memória de trabalho e velocidade de processamento, nos quais maiores escores apontam para maior comprometimento, os valores foram revertidos para que os escores mais altos sempre indicassem melhor desempenho cognitivo. A nota de corte para considerar deficiência neurocognitiva mínima foi fixada em 1,5 DP abaixo da média do grupo controle, e uma nota de corte de 2 DP abaixo da média no grupo controle foi associada com insuficiência completamente desenvolvida. De acordo com as notas de corte, os assuntos em UHRP foram classificados como tendo déficit cognitivo mínimo com escores abaixo de 1 DP, afetando até três domínios, e disfunção cognitiva grave, com pontuação abaixo de 2 DP, afetando até sete domínios, em comparação com controles saudáveis. Foi utilizada análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida por testes *post hoc* de Tukey e comparações de Newman-Keuls entre os grupos, para revelar as diferenças entre os três grupos com alto risco de psicose (a) sintomas psicóticos atenuados, b) sintomas psicóticos

breves limitados intermitentes (BLIPS) e c) fatores de risco de rasgo e estado]. Foi realizada análise multivariada de covariância (ANCOVA) para avaliar o comprometimento cognitivo generalizado *versus* específico e ajustar escores dos testes MATRICS ao QI.

Resultados

A tabela 1 apresenta os dados e o perfil clínico dos sujeitos em UHRP e controles.

A tabela 2 mostra os escores brutos em UHRP e controles em testes individuais de MATRICS. Os sujeitos em UHRP tiveram mais

prejuízos do que os controles na maioria das medidas. As diferenças foram maiores em fluência categorial, Teste de Desempenho Contínuo, memória visuoespacial e labirintos, refletindo o compromisso nos domínios de aprendizagem verbal e visual e de memória de trabalho. Em geral, o desempenho dos indivíduos em UHRP foi entre 0,5 e 1,7 DP abaixo dos controles. Quase 67% dos UHRP tiveram um compromisso em até três domínios, com um corte de 1 DP, e em até sete domínios, com um corte de 2 DP (48% com insuficiência modesta e 19% com deficiência grave), em comparação com 14% de controles (com insuficiência modesta em até três domínios, e nenhum com deficiência grave).

Tabela 1. Características dos pacientes e controles

Características	UHRP (n = 27)	Controle (n = 38)	Teste estatístico
Idade (anos), média (DP) [rank]	17,4 (4,32) [12-20]	18,2 (3,52) [13-21]	$t = -0,42$ ns
Educação (anos), média (DP) [rank]	6,21 (2,21) [4-10]	7,73 (2,81) [4-11]	$t = -1,73$ ns
Sexo n (%)			
Homem	22 (81)	31 (81)	$\chi^2 = 0,00$ ns
Mulher	5 (19)	7 (19)	$\chi^2 = 0,00$ ns
Mão dominante n (%)			
– Esquerda	4 (15)	6 (16)	$\chi^2 = 0,00$ ns
– Direita	23 (85)	32 (84)	$\chi^2 = 0,00$ ns
Personalidade esquizotípica n (%)	3 (11)	0	
Psicose em parente de primeiro grau n (%)	4 (14)	0	
GAF média (DP) [rank]	44,23 (8,39) [18-80]	87,4 (4,57) [81-92]	$t = 0,11 < .001$
SFS média (DP)			
– isolamento social	8,22 (2,10)	9,12 (1,02)	
– relações	5,10 (1,37)	6,33 (1,98)	
– atividades sociais	19,7 (4,21)	22,4 (2,75)	
– atividade de recreação	9,63 (2,34)	10,2 (2,31)	
– independência /competência	2,16 (,24)	3,25 (,45)	
– emprego	4,51 (1,84)	4,99 (1,29)	
– competência	29,2 (5,17)	32,2 (4,98)	
– geral	96,36 (21,79) [78-106]	99,98 (14,52) [89-116]	$t = 0,34 < .001$
WAIS média (DP) [rank]	102,7 (17,83) [72-135]	107,31 (13,1) [81-138]	$t = -1,71$ ns
CAARMS n (%)			
Sintomas psicóticos atenuados	17 (63)	0	
Sintomas psicóticos breves, limitados e intermitentes	3 (11)	0	
Estado e características que são fatores de risco	7 (26)	0	

GAF: Avaliação Global das Funções; SFS: Escala de Funcionamento Social; WAIS: Bateria completa da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (versão abreviada); CAARMS: Avaliação Cognitiva para Estados Mentais de Risco.

Tabela 2. Diferenças nos escores neuropsicológicos entre os pacientes UHRP e controles

	UHRP	Controles	<i>t</i>	<i>P</i>
	Média DP	Média DP		
WAIS versão abreviada	42,4 (7,6)	65,2 (8,2)	-3,21	,003
Vocabulário	35,3 (4,9)	45,9 (9,6)	-3,41	,002
Similaridades	41,9 (6,1)	57,2 (6,22)	-3,91	<,001
Cubos	40,6 (7,9)	49,6 (5,2)	-2,18	,005
Formas	23,1 (4,2)	39,7 (3,7)	-4,60	<,001
Fluência categórica	15,2 (4,7)	26,2 (5,2)	-5,15	<,001
Codificação de símbolos	41,5 (8,8)	65,3 (7,2)	-5,29	<,001
Trail Making Test A	61,4 (12,8)	31,1 (7,9)	1,97	,005
CPT-IP	0,8 (0,2)	3,2 (0,9)	-3,19	<,001
Teste de letras e números	9,7 (2,4)	16,6 (3,2)	-5,21	<,001
Span de reconhecimento espacial total	12,6 (3,1)	19,5 (3,7)	-7,28	<,001
HVLT-R total	20,6 (4,2)	29,4 (5,17)	-5,19	<,001
BVMT-R	21,7 (5,1)	28,7 (4,83)	-6,28	<,001
Mazes (NAB) total	14,2 (7,1)	19,8 (5,21)	-3,82	,007
EIT(MSC)	68,2 (12,6)	97,3 (14,83)	-7,27	,004

WAIS: versão abreviada da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos; HVLT-R: Teste de aprendizado verbal de Hopkins – revisado; BVMT-R: Teste curto de memória visuoespacial – Revisado; Mazes (NAB): Bateria de Avaliação Neuropsicológica; EITMSC: Teste de inteligência emocional de Mayer-Salovey-Caruso, Teste de desempenho contínuo, Pares Idênticos.

A figura 1 mostra os escores z dos testes MATRICS. Uma diferença clara entre os dois grupos aparece no perfil de desempenho. As análises foram repetidas para explicar as diferenças que podem ser devidas à influência de QI, usando ANCOVA para detectar o tamanho da influência do QI nos resultados dos testes. Após essas análises, as diferenças nos resultados para ambos os grupos permaneceram idênticas, sendo independente de QI em cada uma das medidas neurocognitivas (F 1,3-32,2, P ,000-,031), com a única exceção da velocidade de processamento [fluência verbal categórica (F = 2,7, P = .08) e *Trail Making Test A* (F = 0,9, P = ,39)].

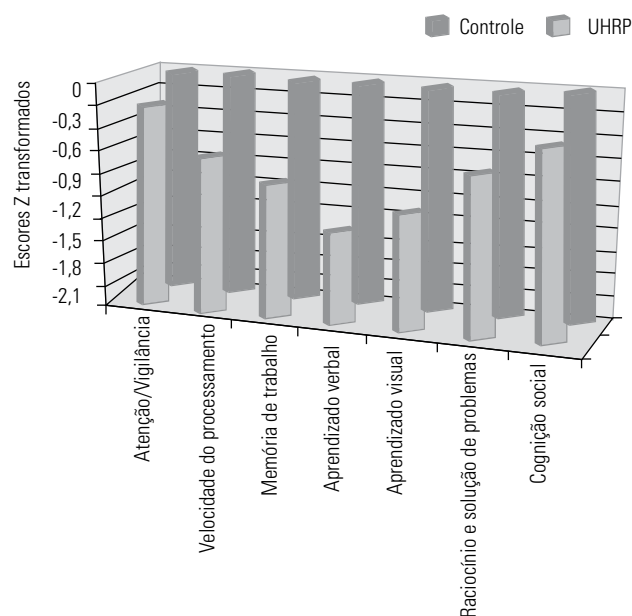


Figura 1. Diferenças no perfil de desempenho entre os pacientes UHRP e controles.

Discussão

Os dados mostram que MATRICS é útil para distinguir entre UHRP e controles saudáveis em domínios cognitivos, com exceção da função executiva. Parece existir uma continuidade no funcionamento neuropsicológico, evidenciada com a constatação de 19% dos UHRP com comprometimento grave, 48%, com prejuízo mínimo e 37%, sem prejuízo em absoluto, sugerindo que o risco de desenvolver psicose em indivíduos em UHRP como os apresentados neste estudo pode coexistir com algum nível de cognição funcionalmente preservada, embora com algum grau de comprometimento emocional e social. A pequena correlação entre inteligência emocional e *Trail Making Test A* pode ser explicada pelo fato de que os processos de manutenção e mudança de *set*, explorada em funções executivas, estão longe do domínio social e do emocional, que, por sua vez, estão mais relacionados com a tomada de decisões em contextos reais⁴³. Por outro lado, não existe diferença estatisticamente significativa entre a disfunção neuropsicológica nos três tipos de UHRP medidos com o CAARMS. A dificuldade em quatro domínios principais explorados nos indivíduos em UHRP (função executiva, memória de trabalho, aprendizagem verbal e visual) aponta para um dano nas áreas frontal e temporal esquerdas e no hipocampo no estado pré-clínico dos indivíduos com alto risco de desenvolvimento de psicose, de acordo com estudos anteriores, mas que não utilizaram MATRICS para avaliar os déficits neuropsicológicos⁴⁴. Velocidade de processamento e resolução de problemas estão menos comprometidas, o que pode ser explicado pelo fato de que esses domínios são normalmente pre-

servados em jovens. Além disso, o *Trail Making Test* utilizado para medir o funcionamento executivo não leva em conta as habilidades verbais, sendo menos sensível a alterações nessa área. As diferenças entre controles e UHRP na cognição social, medida com *Emotional Intelligence Test* (EIT-MSC), tiveram um tamanho menor do que em outros domínios, que pode ser pelo fato de que os indivíduos em UHRP desenvolvem estratégias para lidar com situações sociais, mas tendem a ser menos eficaz em ambientes reais, por causa de comportamentos impulsivos que são difíceis de parar. Outros estudos⁵⁻⁷ descobriram que os resultados foram influenciados pelas habilidades intelectuais gerais e características demográficas, mas isso não foi replicado no presente estudo, já que o QI e os dados demográficos não puderam dar conta das diferenças entre os sujeitos em UHRP e os controles. Em oposição a alguns estudos⁸, não foi encontrada uma disfunção executiva antecipada, que foi menos afetada do que a memória verbal e memória de trabalho. A inteligência emocional foi preservada⁹, embora outros estudos tenham encontrado um funcionamento interpessoal comprometido. MATRICS foi originalmente concebido para avaliar transtornos do espectro da esquizofrenia; algumas das instruções e vinhetas usadas para ilustrar tarefas de inteligência emocional poderiam ser relativamente simples para os indivíduos em UHRP, limitando o número de opções nas eleições de respostas, e representam um efeito teto. Um limite dessa investigação é a pequena amostra de sujeitos, além da dificuldade imposta pelo uso de QI como um fator de comparação entre os grupos. Como UHRP não tem psicose franca, pode ser possível que o seu QI estivesse mais preservado do que em fases posteriores da doença. Outros limites deste estudo foram a falta de normas padronizadas para aplicação de MATRICS em outras populações clínicas além de esquizofrênicos e a ausência de estudos de validação na população argentina.

Conclusão

MATRICES é um instrumento sensível e confiável para detectar deficiências cognitivas em UHRP, permitindo a previsão de áreas mais afetadas nos indivíduos com alto risco de desenvolver psicose. Usá-lo nos primeiros estágios da doença, mesmo quando os sintomas típicos de psicose ainda não estão presentes, possibilitaria começar um programa de reabilitação neurocognitiva, aumentando as habilidades cognitivas e atrasando o primeiro episódio psicótico. Considerando que não há diferenças nos resultados de MATRICS entre os três grupos de estados mentais em risco, os sintomas não parecem desempenhar um papel como fatores agravantes no estado cognitivo, apontando para a existência de uma base comum de alterações cognitivas como um traço endofenotípico em sujeitos em risco ultra-alto de desenvolvimento de psicose.

Referências

- Rhinewine JP, Lencz T, Thaden EP, Cervellione KL, Burdick KE, Henderson I, et al. Neuro-cognitive profile in adolescents with early-onset schizophrenia: clinical correlates. *Biol Psychiatry*. 2005;58:705-12.
- Dickinson D, Iannone VN, Wilk CM, Gold JM. General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004;55:826-33.
- Rund BR, Sundet K, Asbjørnsen A, Egeland J, Landrø NI, Lund A, et al. Neuropsychological test profiles in schizophrenia and non-psychotic depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113:350-9.
- Lencz T, Smith CW, McLaughlin D, Ather A, Nakayama E, Hovey L. Generalized and specific neuro-cognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2006;59(9):863-71.
- Eastvold A, Heaton R, Cadenhead K. Neuro-cognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis. *Schizophr Res*. 2007;93(1):266-77.
- Pukrop R, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Brockhaus-Dumke A, Tendam I, Bechold A, et al. Neurocognitive functioning in subjects at risk for a first episode of psychosis compared with first- and multiple-episode schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006;28(8):1388-407.
- Lappin JM, Morgan KD, Morgan C, Dazzan P, Reichenberg A, Zanelli JW, et al. Duration of untreated psychosis and neuropsychological function in first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2007;95(1):103-10.

8. Frommann I, Pukrop R, Brinkmeyer J, Bechdolf A, Ruhrmann S, Berning J, et al. Neuropsychological profiles in different at-risk states of psychosis: executive control impairment in the early and additional memory dysfunction in the late prodromal state. *Schizophr Bull.* 2011;37(4):861-73.
9. Tara N, Jalbrzikowski M, Bearden C. Exploring predictors of outcome in the psychosis prodrome: implications for early identification and intervention. *Neuropsychol Rev.* 2009;19(3):280-93.
10. Seidman LJ, Giuliano AJ, Meyer EC, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, et al., for the North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS) Group. Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(6):578-88.
11. Louzã MR. Detecção precoce: é possível prevenir a esquizofrenia? *Rev Psiq Clin.* 2007;34(2):169-73.
12. Hafner H, Maurer K, Löffler W, Fätkenheuer B, an der Heiden W, Riecher-Rössler A, et al. The epidemiology of early schizophrenia. Influence of age and gender on onset and early course. *Br J Psychiatry.* 1994;164(23):29-38.
13. Tonelli HA, Alvarez CE, Silva AA. Esquizotipia, habilidades "Teoria da Mente" e vulnerabilidade à psicose: uma revisão sistemática. *Rev Psiq Clín.* 2009;36(6):229-39.
14. Olsen KA, Rosenbaum B. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: review of studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;113:247-72.
15. Yung AR, Buckby JA, Cotton SM, Cosgrave EM, Killackey EJ, Stanford C, et al. Psychotic-like experiences in non-psychotic help seekers: associations with distress, depression and disability. *Schizophr Bull.* 2006;32:352-9.
16. Yung AR, Stanford C, Cosgrave E, Killackey E, Phillips L, Nelson B, et al. Testing the ultra high risk (prodromal) criteria for the prediction of psychosis in a clinical sample of young people. *Schizophr Res.* 2006;84:57-66.
17. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry.* 2008;165:203-13.
18. Green MF, Nuechterlein KH, Kern RS, Baade LE, Fenton WS, Gold JM, et al. Functional co-primary measures for clinical trials in schizophrenia: results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Am J Psychiatry.* 2008;165(2):221-8. Epub 2008 Jan 2.
19. Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF, Baade LE, Fenton WS, Gold JM, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 2: co-norming and standardization. *Am J Psychiatry.* 2008;165:214-20.
20. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry.* 2005;39(11-12):964-71.
21. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan K, et al. The MINI International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry.* 1997;12:224-31.
22. Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(Suppl 20):22-33.
23. Amorim P, Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Sheehan D. DSM-III-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). Concordance and causes for discordance with the CIDI. *Eur Psychiatry.* 1998;13:26-34.
24. First MB, Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M. Structured clinical interview for DSM-IV (SCID-I): User's guide and interview. Research version. Biometrics Research Department. NY: Psychiatric Institute; 2000.
25. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition (WAIS-III). San Antonio: Psychological Corporation; 1997.
26. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Cannon T, Ventura J, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull.* 2003;29:703-15.
27. Hall RC. Global assessment of functioning. *Psychosomatics.* 1995;36:267-27.
28. Birchwood M, Smith J, Cochrane R, Wetton S, Copestake S. The social functioning scale. the development and validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programs with schizophrenic patients. *Br J Psychiatry.* 1990;157:853-9.
29. Loonstra AS, Tarlow AR, Sellers AH. COWAT metanorms across age, education, and gender. *Appl Neuropsychol.* 2001;8(3):161-6.
30. Keefe RSE. Brief Assessment of cognition in schizophrenia. Durham, NC: Duke University. Medical Center; 1999.
31. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958;8:271-6.
32. Cornblatt BA, Risch NJ, Faris G, Friedman D, Erlenmeyer-Kimling L. The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Res.* 1988;26:223-38.
33. Gold JM, Carpenter C, Randolph C, Goldberg TE, Weinberger DR. Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:159-65.
34. Wechsler D. Wechsler Memory Scale. 3rd ed. San Antonio, Tx: The Psychological Corporation; 1997.
35. Brandt J, Benedict RHB. The Hopkins Verbal Learning Test – Revised. Odessa, Fla: Psychological Assessment Resources, Inc; 2001.
36. Benedict RHB. Brief Visuospatial Memory Test – Revised. Odessa, Fla: Psychological Assessment Resources, Inc; 1997.
37. White T, Stern RA. Neuropsychological assessment battery. Lutz, Fla: Psychological Assessment Resources, Inc; 2003.
38. Mayer JD, Salovey P, Caruso DR. Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test. Toronto, ON: MHS Publishers; 2002.
39. Nuechterlein KH, Green MF. MCCB™ MATRICS™ (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) Consensus Cognitive Battery. Versión en español. MHS Inc; 2010.
40. Axelrod BN. Administration duration for the Wechsler Adult Intelligence Scale-III and Wechsler Memory Scale-III. *Arch Clin Neuropsychol.* 2001;16(3):293-301.
41. Blyler CR, Gold JM, Iannone VN, Buchanan RW. Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2000;46:209-15.
42. Fuentes I, Romero M, Dasí C, Ruiz JC. Versión abreviada del WAIS-III para su uso en la evaluación de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. *Psicothema.* 2010;22(2):202-7.
43. Vaskinn A, Sundet K, Friis S, Simonsen C, Birkenaes AB, Jónsdóttir H, et al. Emotion perception and learning potential: mediators between neuro-cognition and social problem-solving in schizophrenia? *J Int Neuropsychol Soc.* 2008;4:279-88.
44. Lencz T, Smith CW, McLaughlin D, Auther A, Nakayama E, Hovey L, et al. Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biological Psychiatry.* 2006;59(9):863-71.