ADRIANA DIAS BARBOSA VIZZOTTO

**Estudo randomizado e controlado para avaliar a eficácia da
terapia ocupacional na reabilitação de funções executivas em
pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador Prof. Dr. Helio Elkis

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Vizzotto, Adriana Dias Barbosa

Estudo randomizado e controlado para avaliar a
eficácia da terapia ocupacional na reabilitação de
funções executivas em pacientes com esquizofrenia
resistente ao tratamento / Adriana Dias Barbosa
Vizzotto. -- São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Helio Elkis.

Descritores: 1.Esquizofrenia 2.Terapia
ocupacional 3.Função executiva 4.Funcionalidade
5.Reabilitação 6.Atividades cotidianas 7.Eficácia

USP/FM/DBD-397/18

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico este estudo

A meu pai
José Wenceslau Barbosa
(*In memoriam*).

A minha mãe Sylvia Dias Barbosa.

A meu marido Spartaco Angelo Vizzotto.

A meu filho Mateus Barbosa Vizzotto.

Aos pacientes do PROJESQ.

À Terapia Ocupacional.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Hélio Elkis, meu orientador, por seus ensinamentos, pela sua dedicação e pelo incentivo à pesquisa, e por acreditar no potencial da Terapia Ocupacional.

À Profa. Noomi Katz (Director, Research Institute for Health and Medical Professions, Ono Academic College; Professor Emeritus, School of Occupational Therapy, Hebrew University, Jerusalem, Israel), pelo apoio, incentivo e uso do Manual do Método OGI, gentilmente cedido ao Serviço de Terapia Ocupacional.

A meus pais, José Wenceslau e Sylvia, que, com dedicação e amor, possibilitaram que eu chegasse até aqui, respeitando e valorizando meu percurso profissional.

A meu marido Spartaco Angelo e filho Mateus, que acompanharam com muita paciência e tolerância minhas horas de estudo e nervosismo. Meus amores, obrigada pela compreensão!

Às queridas companheiras de pesquisa, publicações e de profissão: Patricia Cardoso Buchain, Alexandra Martini de Oliveira, e Patricia Cotting Homem de Mello.

Ao Diego Luis Celestino, pela grande contribuição, pela dedicação e pelo companheirismo neste estudo.

Às terapeutas ocupacionais Ana Laura Alcantara Alves e Natalie Torres do Serviço de Terapia Ocupacional do IPQ-HCFMUSP, que acompanharam de perto meu percurso.

Às psicólogas do PROJESQ, Graça Maria R. de Oliveira, Isabel Cristina Napolitano e Elaine Scapaticio Di Sarno, que, com dedicação e profissionalismo, colaboraram com este estudo.

Aos médicos assistentes e residentes do PROJESQ que confiaram no estudo e colaboraram com o encaminhamento dos pacientes.

Aos pacientes e familiares do PROJESQ, que se dispuseram a participar e compartilhar suas experiências neste estudo.

Ao Bernardo que colaborou com as análises estatísticas.

À banca examinadora da qualificação e tese.

Às secretárias Elisa e Isabel da Pós-graduação do Departamento de Psiquiatria

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP, pelo apoio à pesquisa (Processo 2012/01382-1), sem o qual este projeto seria difícil de ser viabilizado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Normalização adotada

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de siglas e abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de quadros

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Etiologia	4
1.2 O diagnóstico	6
1.3 Tratamento	8
1.3.1 Farmacológico	8
1.3.2 Esquizofrenia resistente ao tratamento (ER)	10
1.3.3 Esquizofrenia resistente a clozapina	11
1.4 Dimensão cognitiva.....	11
1.5 Funções executivas	14
1.6 Funcionalidade.....	15
1.7 Intervenções psicossociais	17
1.7.1 Terapia ocupacional (TO)	23
1.7.2 Evidências de eficácia da TO em esquizofrenia	27
1.7.3 Modelos cognitivos de terapia ocupacional	31
1.7.4 Terapia ocupacional na reabilitação de funções executivas de pacientes com esquizofrenia.....	34
2 OBJETIVO DO ESTUDO	38
2.1 Desfecho primário	39
2.1.1 Avaliação das funções executivas.....	39
2.2 Desfechos secundários.....	39
2.2.1 Avaliação da funcionalidade	39
3 HIPÓTESE	40
4 MATERIAL E MÉTODO	42
4.1 Desenho do estudo.....	43

4.1.1 Método de randomização	43
4.1.2 Cegamento	44
4.1.3 Equipe de apoio.....	44
4.1.4 Tamanho da amostra	44
4.1.5 Seleção dos pacientes	45
4.2 Critérios de elegibilidade.....	46
4.2.1 Critérios de inclusão	46
4.2.2 Critérios de exclusão	46
4.3 Medidas de desfecho	46
4.4 Intervenções	49
4.4.1 Grupo experimental (GE) – Grupo OGI	49
4.4.1.1 Manual do <i>Occupational Goal Intervention</i>	50
4.4.1.2 Apresentação para o paciente	51
4.4.1.3 Estrutura do processo e do encontro terapêutico.....	52
4.4.1.4 Informações gerais e orientações para a intervenção.....	56
4.4.2 Grupo-controle (GC) – Atividades Artesanais.....	57
4.4.3 <i>Follow-up</i>	58
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	59
6 RESULTADOS.....	632
7 DISCUSSÃO	78
7.1 Pontos fortes do estudo	81
7.2 Limitações do estudo	82
7.2.1 Comprometimento cognitivo e níveis de escolaridade	82
7.2.2 Vieses do estudo	83
7.2.3 Método OGI versus GMT	84
8 CONCLUSÕES	85
9 ANEXOS	87
10 REFERÊNCIAS.....	113

Listas

SIGLAS E ABREVIATURAS

AVD	Atividades de Vida Diária
ABVD	Atividades Básicas de Vida Diária
AIVD	Atividades Instrumentais de Vida Diária
AAVD	Atividades Avançadas de Vida Diária
AOTA	<i>American Occupational Therapy Association</i>
BADS	<i>Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAT	<i>Cognitive Adaptation Training</i>
CEAPESQ	Centro de Apoio à Pesquisa do Instituto de Psiquiatria
CET	<i>Cognitive Enhancement Therapy</i>
CID	Classificação Internacional de doenças
CIF	Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde
COFFITO	Conselho de Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional
CGI	<i>Clinical Global Impression</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COP-OP	<i>Cognitive Orientation Daily Occupational Performance</i>
CRT	<i>Cognitive Remediation Therapy</i>
DAFS-BR	<i>Direct Assessment of Functional Status</i> – (versão brasileira)
DES	<i>Dysexecutive Syndrome</i>
DP	Desvio Padrão
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ECT	Eletroconvulsoterapia
ES	<i>Effect Size</i> (Tamanho de Efeito)
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana
ER	Esquizofrenia Resistente
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

FE	Função Executiva
GC	Grupo Controle
GE	Grupo Experimental
GBD	<i>Global Burden of Disease Study</i>
GMT	<i>Goal Management Training</i>
IC	Intervalo de confiança
ILSS-BR	Inventário de Habilidade de Vida Independente – versão brasileira
IPAP	<i>International Psychopharmacology Algorithm Project</i>
IPq-HCFMUSP	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
IPT	<i>Integrated Psychological Therapy</i>
MID	<i>Dynamic Interactional Model for Schizophrenia</i>
NET	<i>Neurocognitive Enhancement Therapy</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OGI	<i>Occupational Goal Intervention</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OTPF	<i>Occupational Therapy Practice Framework</i>
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PFE	Programa Frontal Executivo
PORT	<i>Schizophrenia Patient Outcomes Research Team</i>
PROJESQ	Programa de Esquizofrenia
QI	Quociente Intelectual
SPSS®	<i>Statistical Program for Social Sciences</i>
TCC	Terapia Cognitiva Comportamental
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
THS	Treino de Habilidades Sociais
TRS	<i>Treatment Resistant Schizophrenia</i>
TMAP	<i>Texas Medication Algorithm Project</i>
TRRIP	<i>Treatment Response and Resistance in Psychosis</i>
TO	Terapia Ocupacional
WFOT	<i>World Federation Occupational Therapy</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
YLD	<i>Years Lost Due to Disability</i>

FIGURAS

Figura 1 – Diagrama Consort	63
Figura 2 - Médias (DP) da PANSS no <i>baseline</i> , pós-tratamento e <i>follow-up</i>	67
Figura 3 - Médias (DP) do CGI no <i>baseline</i> , pós-tratamento e <i>follow-up</i>	68
Figura 4 – Médias (DP) da BADS total no <i>baseline</i> , pós-tratamento e <i>follow-up</i>	71
Figura 5 – Médias (DP) da DAFS total no <i>baseline</i> , pós-tratamento e <i>follow-up</i>	72
Figura 6 – Médias (DP) da ILSS total no <i>baseline</i> , pós-tratamento e <i>follow-up</i>	73

TABELAS

Tabela 1 -	Cronograma de execução.....	43
Tabela 2 -	Plano de tratamento para os grupos do Método OGI (GE)	50
Tabela 3 -	Diagrama do Método OGI - fases	51
Tabela 4 -	Plano das atividades artesanais (GC).....	58
Tabela 5 -	Dados demográficos da amostra do estudo no <i>baseline</i> (N=54).....	64
Tabela 6-A -	Comparação das médias e desvio padrão nos três tempos do estudo e as respectivas interações ao longo do tempo na PANSS e CGI, covariáveis com escolaridade e Quociente Intelectual (QI).....	65
Tabela 6-B -	Tamanhos de efeitos (ES) e Intervalo de confiança (IC) da PANSS e CGI (monitoramento dos sintomas durante o estudo) nos três tempos do estudo de pacientes do grupo OGI comparado com o grupo controle (GC).	68
Tabela 7-A -	Comparação das médias e desvio padrão nos três tempos do estudo, e as respectivas interações ao longo do tempo de funções executivas (BADS), resultados funcionais (DAFS-BR), autonomia (ILSS-BR) e psicopatologia (PANSS), covariáveis com escolaridade e quociente intelectual (QI) (N=48).....	69
Tabela 7-B -	Tamanhos de efeitos (ES) e intervalo de confiança (IC) das medidas de desfecho primário (BADS) e secundários (DAFS-BR e ILSS-BR) nos três tempos do estudo de pacientes do grupo OGI comparado com o grupo controle (GC).	74
Tabela 8-A	Comparação das médias e desvio padrão nos três tempos do estudo e as respectivas interações ao longo do tempo da cognição (bateria neuropsicológica) covariáveis com escolaridade, e quociente intelectual (QI) (N=48)	75

Tabela 8-B - Tamanhos de efeitos (ES) e intervalo de confiança (IC) da bateria neuropsicológica nos três tempos do estudo de pacientes do grupo OGI comparado com o grupo controle (GC).....	77
--	----

QUADROS

Quadro 1 -	Esquizofrenia - criterios diagnósticos (DSM-5)	7
Quadro 2 -	Estudos de revisão sistemática.....	28
Quadro 3 -	Ensaio clínico: estudos controlados e randomizados	29
Quadro 4 -	Ficha do OGI.....	54

Resumo

Vizzotto ADB. *Estudo randomizado e controlado para avaliar a eficácia da terapia ocupacional na reabilitação de funções executivas em pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

A esquizofrenia é uma das 25 principais causas de incapacidade em todo o mundo. Indivíduos que desenvolvem a doença apresentam prejuízos cognitivos relevantes ao longo da vida. A combinação de tratamentos farmacológico e psicossocial é eficaz na melhora das dimensões psicopatológicas da esquizofrenia, porém a maioria dos pacientes apresenta importantes déficits cognitivos, principalmente em funções executivas (FE) com impacto na funcionalidade, impossibilitando uma vida independente. O método *Occupational Goal Intervention* (OGI) é eficaz na melhora de FE, porém não foi testado em pacientes com esquizofrenia resistente (ER). Realizamos estudo piloto cujos resultados foram descritos na dissertação de mestrado e publicados no periódico *Psychiatry Research*. O presente trabalho inclui o estudo completo com follow-up de 6 meses. **Objetivos:** Trata-se de um ensaio clínico comparando a intervenção de Terapia Ocupacional (TO), baseada no método OGI para a reabilitação de FE, com um grupo-controle de indivíduos com ER. **Método:** O estudo desenvolveu-se em 3 tempos: *baseline*, pós-tratamento e *follow-up*. Cinquenta e quatro pacientes com diagnóstico de ER foram randomizados e distribuídos em dois grupos: experimental e controle (placebo). O grupo experimental recebeu 30 sessões de TO com o método OGI e o grupo controle (GC) recebeu 30 sessões de atividades artesanais de livre escolha, sem intervenção ativa do terapeuta (placebo). As medidas de desfecho primário foram avaliadas pela BADS, e as de desfecho secundário pela DAFS-BR e ILSS-BR. O impacto sobre a cognição foi avaliado por uma bateria neuropsicológica padrão, que mediu as seguintes funções: atenção, fluência verbal, FE, memória e o QI estimado. As escalas PANSS e o CGI foram utilizadas para monitorar a gravidade dos sintomas psicopatológicos. A eficácia foi avaliada nos três tempos do estudo por meio da análise linear de efeitos mistos e obtido o tamanho de efeito por meio do *d* de Cohen. **Resultados:** Observou-se melhora significativa com tamanhos de efeito de médios a altos na BADS total ($d=0,73$), com pequena redução no follow-up ($d=0,69$). Na DAFS-BR total os tamanhos de efeito foram médios ($d=0,58$) porém não se sustentou no follow-up ($d=0,39$). Os resultados de tamanhos de efeito na ILSS-BR total foi alto ($d=1,09$) e com aumento de melhora clínica no follow-up ($d=1,19$). Não foram observadas mudanças nas funções cognitivas avaliadas pela bateria neuropsicológica. **Conclusão:** o método OGI mostrou-se eficaz na melhora da maioria das FE relacionadas à capacidade de controle inibitório, planejamento, resolução de problemas e flexibilidade mental de pacientes com ER quando comparado ao placebo, melhora esta que foi mantida 6 meses de seguimento.

Descritores; esquizofrenia; terapia ocupacional; função executiva; funcionalidade; reabilitação; atividades cotidianas; eficácia

Abstract

Vizzotto ADB. Randomized and controlled trial to evaluate the efficacy of occupational therapy in the rehabilitation of executive functions in patients with treatment-resistant schizophrenia [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Schizophrenia is one of the top 25 causes of disability worldwide. Individuals who develop the disease have relevant cognitive impairments over a long period of time. The combination of pharmacological and psychosocial treatments is effective in improving the psychopathological dimensions of schizophrenia, but the majority of patients present significant cognitive deficits, especially in executive functions (EF) with an impact on functionality, making life independent. The Occupational Goal Intervention (OGI) method is effective in improving EF but has not been tested in patients with resistant schizophrenia (RE). We conducted a pilot study whose results were described in the master's thesis and published in the journal *Psychiatry Research*. The present study includes the complete 6-month follow-up study. **Objectives:** This is a clinical trial comparing Occupational Therapy (OT), based on the OGI method for the rehabilitation of EF, with a control group of individuals with RE. **Method:** The study was developed in 3 stages: baseline, post-treatment, and follow-up. Fifty-four patients diagnosed with RE were randomized and divided into two groups: experimental and control (placebo). The experimental group received 30 OT sessions with the OGI method and the control group received 30 sessions of free-choice craft activities without active therapist intervention (placebo). Primary outcome measures were evaluated by the BADS and secondary endpoints by DAFS-BR and ILSS-BR. The impact on cognition was assessed by a standard neuropsychological battery, which measured the following functions: attention, verbal fluency, EF, memory, and estimated IQ. PANSS scales and CGI were used to monitor the severity of psychopathological symptoms. Efficacy was assessed in the three study times by means of the linear analysis of mixed effects and the effect size obtained by means of Cohen. **Results:** A significant improvement was observed with mean to high effect sizes in the total BADS ($d = 0.73$), with a small reduction in follow-up ($d = 0.69$). In **DAFS-BR** total effect sizes were medium ($d = 0.58$) but did not sustained at the follow-up ($d = 0.39$). The results of effect sizes in the **total ILSS-BR** were high ($d = 1.09$) and with an increase in clinical follow-up at follow-up ($d = 1.19$). No changes were observed in the cognitive functions evaluated by the neuropsychological battery. **Conclusion:** the OGI method proved to be effective in improving the majority of EF related to inhibitory control capacity, planning, problem-solving, and mental flexibility of RE patients when compared to placebo, which was maintained 6 months after follow-up.

Descriptors; schizophrenia; occupational therapy; executive function; functionality; rehabilitation; activities of daily living; efficacy

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico cuja prevalência na população mundial gira em torno de 1% e situa-se entre as principais causas de incapacidade funcional. A sintomatologia é complexa e por isto costuma-se classificar os sintomas de acordo com as seguintes dimensões: 1- positiva, caracterizada por delírios e alucinações; 2- de desorganização do pensamento e da conduta; 3- negativa, cujos sintomas característicos são o embotamento afetivo, o retraimento social, a anedonia e a diminuição da iniciativa e energia; 4- do humor, tais como depressão e excitação maníaca e 5- cognitiva caracteriza pela perda da capacidade de abstração, comprometimento da memória e das FE (Kahn et al., 2015).

O início da doença embora, muitas vezes, não reconhecido como tal, é referido como a fase prodrômica (que ocorre antes da manifestação do primeiro episódio psicótico) e consiste em um declínio no funcionamento cognitivo e social que, geralmente, ocorre na adolescência ou no início da vida adulta. É uma doença crônica e incapacitante que leva o indivíduo a sérios prejuízos em múltiplos domínios da vida diária, incluindo a habilidade para manter relacionamentos sociais, manter-se empregado e ter uma vida independente. Este déficit persiste após os pacientes alcançarem a remissão dos sintomas psicóticos (Mueser; McGurk, 2004; Howes; Murry, 2014; Kahn et al., 2015).

As consequências de esquizofrenia podem variar desde a recuperação completa até a necessidade crônica de cuidados e, em média, a expectativa de vida das pessoas com o transtorno é reduzida em 20 anos em comparação com a população em geral (Laursen; Nordentoft; Mortensen, 2014).

Pessoas com esquizofrenia têm, em média, uma vida curta em relação ao resto da população. Na revisão sistemática de McGrath et al. (2008), a taxa de mortalidade padronizada foi 2,6, sendo o suicídio a principal causa no início

da doença e alterações cardiovasculares nas fases mais avançadas. Além dos pacientes com esquizofrenia terem um estilo de vida pouco saudável, por ser comum o uso excessivo de cigarros e a obesidade advindos do uso de antipsicóticos que contribuem para a síndrome metabólica, diabetes e excesso de mortes cardiovasculares e respiratórias como principais causas (Kahn et al., 2015).

Em 2013, a esquizofrenia foi classificada entre as 25 principais doenças causadoras de incapacidade em todo o mundo (Vos et al., 2013), embora sua baixa prevalência ao longo da vida (mediana de 4,4 por 1.000 pessoas) e uma prevalência pontual que varia entre 2,6 e 6,7 por 1.000 pessoas (Saha et al., 2005).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que os custos diretos da esquizofrenia em países do Ocidente variam entre 1,6% para 2,6% do total de gastos com saúde que, por sua vez, representam entre 7% e 12% do Produto Interno Bruto (PIB) (Barbato, 1998). Na revisão sistemática de Chong et al. (2016), com 56 artigos incluídos, os resultados mostraram que o custo anual para a população de esquizofrenia no países varia entre 94 milhões e 102 bilhões de dólares. Custos indiretos contribuíram para 50% - 85% de total de custos associados à esquizofrenia. O peso econômico da esquizofrenia foi estimado para variar de 0,02% para 1,65% do PIB. Nos Estados Unidos da América (EUA), o ônus econômico da esquizofrenia é mais de 60 bilhões de dólares por ano.

No Brasil, de acordo com o estudo Global de Sobrecarga das Doenças (*GBD – Global Burden of Disease Study, 2016*) entre 1990 – 2016, a esquizofrenia ocupou o ranking 24º lugar (1990) e foi para o 18º lugar (2016), sendo a média de 80,2 anos de vida por incapacidade (*YLDs – years lost due to disability*), mostrando o alto grau de comprometimento que a doença apresenta (*GBD 2016 Brazil Collaborators*).

No Brasil, a recaída da esquizofrenia gerou R\$ 1.07 bilhão de custos econômicos em 2013, e cada paciente com recaída apresentou um gasto médio de R\$ 12.108,00. Os principais custos são: custos de saúde pública

são de R\$254.971.103,00 (24%), custos de saúde privada R\$467.644,00 (43%) e custos indiretos (desempregados, morte prematura e outros) R\$ 351.603,935,00 (33%). Este cenário mostra que o impacto da esquizofrenia no Brasil é bastante significativo (Tay-Teo et al., 2014).

A enorme sobrecarga econômica na esquizofrenia mostra a inadequada prestação de serviços de saúde a esses pacientes em todo mundo. Políticas públicas de saúde precisam ser reavaliadas para uma melhor realocação de recursos e o desenvolvimento de mais pesquisas para reduzir os custos da doença e diminuição da sobrecarga sobre a saúde do indivíduo com esquizofrenia, para a família/cuidadores e à sociedade (Chong et al., 2016).

1.1 Etiologia

Embora haja muitos estudos na área, a causa da esquizofrenia ainda é desconhecida. A hipótese mais provável são os resultados de uma interação complexa entre fatores de risco genéticos e ambientais que influenciam o desenvolvimento cerebral inicial e a trajetória de adaptação biológica às experiências de vida (Howes; Murray, 2014). Parentes de indivíduos com esquizofrenia têm um risco maior (parentes de primeiro grau) de desenvolver a doença do que a população em geral (Mueser; McGurk, 2004). Por exemplo, quem tem um irmão com esquizofrenia, o risco de desenvolver a doença é 10% e 18% para quem tem um gêmeo dizigótico e quase 50% para quem tem um gêmeo monozigótico (Sullivan et al., 2003). Em vários estudos com gêmeos, observou-se que o risco da esquizofrenia está relacionado com a presença da doença em pais biológicos, e não no caso de pais saudáveis que adotaram o indivíduo com esquizofrenia.

Alterações relacionadas ao neurodesenvolvimento e à neurodegeneração (interação de fatores biológicos e psicossociais) podem ter influência no desenvolvimento da esquizofrenia, representando fatores de risco (Elkis, 2011). Mulheres que apresentam dificuldades durante a fase

gestacional e complicações de parto (pré e perinatais), assim como alterações neuropatológicas, hipóxia perinatal, alterações discretas de exame neurológico no neonato sugerem possíveis sinais em crianças com uma vulnerabilidade genética para a doença (Rapoport et al., 2005). A desnutrição materna pode ser também um fator de risco, quando há deficiência de vitamina D ou ácido fólico durante os meses de inverno, entretanto, nenhuma das explicações para esse fenômeno foi firmemente estabelecida, mas há indícios que afetam a conectividade neural do cérebro em desenvolvimento (Kahn et al., 2015). Outros fatores relevantes são o prejuízo na adaptação psicossocial durante a infância e a adolescência, que pacientes com esquizofrenia, frequentemente, apresentam neste período da vida (dificuldade de comunicação e relacionamento interpessoal) e condições ambientais adversas, como pobreza e abuso de substâncias (Elkis, 2011).

Alguns estudos descrevem alterações nos lobos frontal, temporal e parietal, e uma desordem de conectividade, que envolve circuitos cortical e subcortical, além de dilatação do sistema ventricular (Pantelis; Maruff, 2002; Bozikas et al., 2006). Alterações como cérebro e crânio menores (redução de 5% a 8% do peso cerebral), alargamento dos sulcos e fissuras corticais, atrofia do cerebelo (alargamento dos sulcos do vérmis, aumento do quarto ventrículo e das cisternas cerebelares), assimetria dos hemisférios cerebrais, alterações nos gânglios da base e um espessamento do corpo caloso, que podem estar presentes nos pacientes com esquizofrenia.

Estudos *post-mortem* de pacientes que receberam o diagnóstico de esquizofrenia mostram que os cérebros desses indivíduos têm anormalidades celulares grosseiras; mas estes achados não foram ainda confirmados por investigações rigorosas, indicando que a patologia cerebral não é apenas uma característica da esquizofrenia. Os neurotransmissores dopamina, glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA), como mecanismos patogénéticos, foram avaliados também como controversos (Harrison; Weinberger, 2005; Khan et al., 2015).

1.2 O diagnóstico

O diagnóstico da esquizofrenia é clínico, deve-se realizar uma anamnese detalhada do paciente, incluindo o estado psicopatológico atual, histórico, personalidade pré-mórbida, antecedentes pessoais e familiares (clínicos e familiares). Os exames laboratoriais e de imagem são necessários para descartar causas orgânicas e a presença de sintomas psicóticos (Elkis et al., 2011).

Atualmente, os principais sistemas utilizados para o diagnóstico de esquizofrenia são o da Classificação Internacional de Doenças (CID-11), e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5). A CID-11 cuja classificação estatística foi recentemente publicada, mas não a versão definitiva (WHO, 2018) já sinaliza para algumas mudanças em relação à CID-10 (OMS, 1993): com introdução do conceito de dimensões, muito semelhantes aquelas definidas pela DSM-5.

O DSM-5 abandonou a divisão da esquizofrenia em subtipos anteriormente denominadas de: paranoide, desorganizada, catatônica indiferenciada e residual. No DSM-5, o capítulo Espectro da Esquizofrenia e outros Transtornos Psicóticos inclui o diagnóstico de esquizofrenia. Este transtorno é definido por alterações em um ou mais dos cinco domínios: delírios, alucinações, pensamento (discurso) desorganizado, comportamento motor grosseiramente desorganizado ou anormal (incluindo catatonia) e sintomas negativos. O Quadro 1 descreve um resumo dos critérios diagnósticos da esquizofrenia de acordo com o DSM-5.

Quadro 1 - Esquizofrenia - Critérios diagnósticos (DSM-5)

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	
A-	Sintomas característicos: dois dos seguintes, sendo um deles (1) (2) (3) (1) Delírios (2) Alucinações (3) Discurso desorganizado (4) Comportamento desorganizado ou catatônico (5) Sintomas negativos (diminuição da expressão emocional, avolição)
B-	Disfunção Social/Ocupacional: Deteriorização das funções <ul style="list-style-type: none">• Trabalho• Relações interpessoais• Cuidados pessoais
C-	Duração: Sinais contínuos de perturbação por 6 meses <ul style="list-style-type: none">• Inclui 1 mês de sintomas A, antecedidos ou precedidos por sintomas prodrômicos ou residuais.
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	
D-	Transtorno do humor (transtorno esquizoafetivo)
E-	Substâncias? Condição Médica Geral
	Autismo e transtornos globais do desenvolvimento

Fonte: Adaptado do DSM-5.

Para avaliar os sintomas da esquizofrenia, foram criadas escalas de avaliação, sendo a mais utilizada atualmente a *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (Kay et al., 1987). As dimensões psicopatológicas da PANSS representam uma boa maneira de sintetizar o que hoje se entende como dimensões psicopatológicas da esquizofrenia.

1.3 Tratamento

1.3.1 Farmacológico

A base do tratamento da esquizofrenia é farmacológica, e a não adesão ao tratamento medicamentoso leva a maioria dos casos para um quadro caracterizado por uma profunda deterioração do psiquismo (Huber et al., 1980). O uso de antipsicótico é essencial no arsenal terapêutico da esquizofrenia; sendo classificados em: convencionais, “típicos” ou primeira geração (e.g. haloperidol) e “atípicos” ou segunda geração (risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona, entre outros). Os antipsicóticos típicos estão associados à melhora dos sintomas psicóticos ou positivos, tais como: delírios e alucinações, porém seu uso está associado ao surgimento de sintomas parkinsonianos agudos ou crônicos (distonias, discinesias tardias, etc.), bem como sintomas negativos e depressivos. Já os antipsicóticos atípicos caracterizam-se pela baixa incidência de sintomas extrapiramidais (Mueser; McGurk, 2004). As evidências mostram que o tratamento farmacológico, sobretudo com os antipsicóticos atípicos, reduz sintomas positivos e previne recaídas, mas não tem o mesmo impacto nos prejuízos cognitivos e funcionais (Penades et al., 2006).

O uso de algoritmos e diretrizes baseados em evidências está sendo, cada vez mais, utilizado para tomada de decisões no tratamento da esquizofrenia. Os principais algoritmos são o TMAP – *Texas Medication Algorithm Project* (Moore et al., 2007) e o *International Psychopharmacology Algorithm Project* – IPAP (Tandon et al., 2008), e as diretrizes publicadas na *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (Falkai et al., 2006), da Associação Americana de Psiquiatria (Lehman; Lieberman et al., 2004), do *National Institute for Health and Clinical Excellence* - NICE do Reino Unido (Rawlins, 2004) e do *Schizophrenia Patient Outcomes Research Team* – PORT (Dixon et al., 2010).

Atualmente, o IPAP é recomendado pela Organização Mundial da Saúde, e considera a monoterapia antipsicótica como tratamento de primeira linha e o uso de clozapina para pacientes com ER. No Projesq – Programa de

Esquizofrenia do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (IPq-HCFMUSP), os pacientes são tratados de acordo com o algoritmo do IPAP (www.ipap.org) que estabelece que, após a falha de dois tratamentos completos, de cerca de 6 semanas cada um, com antipsicóticos de primeira ou segunda geração, o paciente é considerado resistente e elegível para tratamento com clozapina, que é o único antipsicótico indicado para esta condição (Elkis; Meltzer, 2007; Werneck et al., 2011).

Conforme o algoritmo I do IPAP, deve-se tratar com antipsicótico de segunda geração ou, caso não esteja disponível, um antipsicótico de primeira geração em doses adequadas, pelo período de 4 a 6 semanas. Se o paciente responder ao primeiro, será considerado responsivo e deverá permanecer tomando o antipsicótico como tratamento de manutenção, mas, caso não responda, deverá tentar um segundo antipsicótico por mais 4 a 6 semanas. Na ausência de resposta terapêutica adequada a estas duas tentativas, o paciente será considerado resistente e, nesse caso, o terceiro antipsicótico a ser administrado deverá ser, necessariamente, a clozapina, que pode alcançar a dose máxima de até 900 mg/dia, sempre em monoterapia. Caso não ocorra resposta adequada à clozapina, o paciente é respondedor parcial, e estratégias de potencialização do medicamento poderão ser tentadas. Os respondedores parciais à clozapina são conhecidos com super-resistentes ou atualmente resistentes a clozapina (Howes et al., 2017).

Durante o tratamento do paciente com esquizofrenia, devem ser considerados aspectos como: risco de suicídio, sintomas catatônicos, agitação ou violência, não adesão ao tratamento, sintomas depressivos, abusos de substâncias e efeitos colaterais dos antipsicóticos. Para estas intercorrências, medidas específicas podem ser tomadas com a introdução de outros medicamentos apropriados que não sejam antipsicóticos para remissão dos sintomas (Elkis, 2011).

1.3.2 Esquizofrenia resistente ao tratamento (ER)

Um grupo de pesquisadores foi formado (2014-2016) para estabelecer critérios de consenso para padronizar a definição de resistência ao tratamento o – *Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP)*. O objetivo foi desenvolver critérios para auxiliar o desenho do estudo e facilitar a comparação de resultados de diferentes estudos (Howes et al., 2017). Uma das recomendações do consenso foi o uso da terminologia – “*treatment resistant schizophrenia*” (TRS). Duas recomendações foram feitas: 1. que os domínios de sintomas usados para definir resistência sejam explicitados; 2. que os domínios sejam especificados usando as subespecificadoras “positiva”, “negativa” ou “cognitiva”. Aproximadamente, 20%-30% dos pacientes com esquizofrenia não apresentam uma resposta satisfatória ao tratamento com antipsicóticos (Elkis, 2007).

A clozapina é um antipsicótico considerado padrão-ouro para o tratamento da ER (Chakos et al., 2001). É eficaz em cerca de 70% dos pacientes com ER, levando, em muitos casos, a uma completa remissão dos sintomas psicóticos. Em estudos clínicos, a resposta ao tratamento antipsicótico é avaliada por meio de escalas de avaliação psicopatológica, sendo a mais utilizada a PANSS (Kay; Opler, 1987). O paciente deve ser considerado respondedor quando sua pontuação na escala diminui em 50%, desde o início do tratamento com antipsicótico. No caso de pacientes resistentes, a diminuição de 25% pode ser considerada significativa (Elkis, 2011). Algumas considerações em relação ao conceito de ER devem ser ressaltadas:

- a) O conceito de ER está associado ao conceito de resposta e não ao de cronicidade da doença;
- b) A ER não deve ser confundida com falta de adesão ao tratamento uma vez que pacientes com esquizofrenia apresentam taxas de abandono no primeiro ano de tratamento que atingem cerca de 50% (Rosa et al., 2005).

Alguns cuidados devem ser tomados antes de iniciar o tratamento com a clozapina, devem ser feitos exames físico, laboratorial e eletrocardiográfico. A clozapina pode causar a granulocitose para 0,03% (Schulte, 2006).

O tratamento mais eficiente para pacientes com esquizofrenia e, particularmente aqueles com ER, consiste na combinação de tratamento farmacológico e intervenções psicossociais (Lauriello et al., 1999; Buchain et al., 2003; Pfammatter et al., 2006; Reeder et al., 2006, Turner et al., 2014, Vizzotto et al., 2016).

1.3.3 Esquizofrenia resistente à clozapina

A ER à clozapina ou super-resistente caracteriza-se quando o paciente não responde ao tratamento com a clozapina. As evidências mostram a superioridade da clozapina para o tratamento da ER ou respondedores parciais, mas cerca de 30% dos pacientes que são tratados com clozapina não respondem completamente, permanecendo com sintomas psicóticos residuais (Louzã Neto; Elkis, 2007); nestes casos, é indicado associar algum tratamento de potencialização da clozapina (Elkis, 2011). O tratamento medicamentoso de maior evidência científica de eficácia é a associação de clozapina com a lamotrigina. Outras opções que podem ser associadas à clozapina são o uso de eletroconvulsoterapia (ECT), Estimulação Magnética Transcraniana (EMTr) e Terapia Cognitiva Comportamental (TCC) (Rosa et al., 2007; Barretto et al., 2009; Chanpattana; Sackeim, 2010).

1.4 Dimensão cognitiva

A cognição pode ser definida como um conjunto de capacidades que habilitam os seres humanos a desempenhar uma série de atividades no âmbito pessoal, social e ocupacional, tais como: concentrar-se na leitura de um livro, aprender novas informações, solucionar problemas, realizar escolhas, manter uma conversa, entre outras (Monteiro; Louzã, 2007).

O impacto dos déficits cognitivos na esquizofrenia são reconhecidos desde a primeira descrição da doença por Emil Kraepelin, em 1896, que denominou de “Demência Precoce”. Kraepelin observou pacientes jovens que, após um período psicótico, sofriam um “enfraquecimento psíquico”. Na última edição do seu tratado, Kraepelin descreveu todos os sintomas que hoje se observam na esquizofrenia (Kraepelin, 1919). Relatou duas grandes síndromes que caracterizariam a demência precoce: “O enfraquecimento das atividades emocionais que formam as molas propulsoras da volição” e “A perda da unidade interna das atividades do intelecto, emoção e volição” (Kraepelin, 1919).

Em 1908, Eugen Bleuler cunhou o termo “Esquizofrenia” ou “Esquizofrenias” (em razão dos subtipos), não se opunha ao conceito demência precoce, mas, a um aperfeiçoamento de duas variáveis: a precocidade na idade de início do quadro e sobretudo, uma ênfase não no processo evolutivo (eventualmente demencial), mas de alguns sintomas que seriam denominados fundamentais para o diagnóstico. Bleuler considerava o déficit volitivo um sintoma associado a déficits cognitivos relacionados à disfunção do lobo frontal (Elkis, 2000).

Os estudos estimam que, aproximadamente, 80% dos indivíduos com esquizofrenia apresentam déficits cognitivos significativos quando comparados a pessoas saudáveis e estes déficits podem afetar até 98% quando considerado o funcionamento pré-mórbido (Green et al., 2000; Fioravanti et al., 2012). Os déficits cognitivos estão diretamente ligados a prejuízos funcionais impossibilitando os indivíduos com esquizofrenia de ter uma vida independente e um adequado desempenho em atividades de vida diária (Green; Harvey, 2014).

Uma metanálise mostrou que, quando comparados com controles normais, pacientes com esquizofrenia apresentam comprometimento em várias áreas de cognição, tais como: memória, atenção, FE e linguagem; sendo importante ressaltar que o Quociente de Inteligência (QI) é menor que o de indivíduos saudáveis, e estudos de base populacional mostraram que o

baixo QI na fase pré-mórbida já apresenta um risco aumentado do indivíduo desenvolver esquizofrenia (Fioravanti et al., 2012; Hedman et al., 2013).

McGurk e colaboradores (2007) em uma metanálise reuniram 26 ensaios clínicos randomizados (1.151 indivíduos) para avaliar a eficácia das intervenções cognitivas na melhora dos domínios cognitivos prejudicados na esquizofrenia. Estudos apontam algumas considerações a serem observadas na dimensão da cognição que não se restringem somente a uma deterioração da inteligência avaliada pela medida de QI, mas a outras funções cognitivas (Tandon et al., 2009):

- O comprometimento cognitivo é altamente prevalente em pacientes com esquizofrenia, em comparação com indivíduos saudáveis;
- As funções cognitivas que sofrem maior impacto são: memória episódica, velocidade de processamento, fluência verbal, FE e memória de trabalho;
- Os déficits cognitivos já estão presentes na fase pré-mórbida e persistem por meio do curso da esquizofrenia, com pouca melhora no decorrer do tratamento medicamentoso;
- Não se observam diferenças significativas na melhora dos déficits cognitivos entre a primeira e segunda geração de antipsicóticos;
- Um padrão de comprometimento cognitivo em menor grau é encontrado em familiares não psicóticos, o que, provavelmente, se relaciona com a predisposição genética do paciente; e
- O comprometimento cognitivo é um preditor de resultados sociais e profissionais insatisfatórios com grande prejuízo na cognição social.

Para avaliação de déficits cognitivos, os estudos mostram uma variedade de testes neuropsicológicos e funcionais, e abordagens que acabam por produzir resultados diversos, impedindo uma avaliação mais padronizada para a população com esquizofrenia.

1.5 Funções executivas

FE são processos cognitivos complexos que incluem a iniciativa, o planejamento, a flexibilidade cognitiva e a tomada de decisões, e permitem a uma pessoa engajar-se em um comportamento independente, orientado a um objetivo que atenda aos interesses do indivíduo (Lezak, 1995). As FE são requisitadas quando há um plano de ação e uma sequência de etapas e respostas que devem ser completadas (Neubern, 2018). Sendo assim, o planejamento, a programação, a iniciativa e perseverança são FE, e as operações cognitivas que orientam e regulam as demais funções fazem parte do desempenho motor. Hierarquicamente, são superiores na sequência da execução das tarefas de vida diária, que incluem a capacidade de formular objetivos, para iniciar o comportamento, para prever as consequências de ações, planejar e organizar o comportamento de acordo com sequências lógicas e em relação a espaço e tempo, sequência de tópicos ou lógica, e para monitorar e adaptar o comportamento para atender a uma tarefa específica ou contexto (Cicerone et al., 2000). Luria (1966) denominou como déficits em FE a *Frontal Lobe Syndrome* que, atualmente, é conhecida como *Dysexecutive Syndrome* (DES). A DES trata-se de um conjunto de sintomas do paciente que se apresenta apático, inflexível e incapaz de iniciar qualquer atividade, a não ser recebendo instruções; faz atividades de forma rotineira, mas não consegue lidar com situações novas e apresenta dificuldade de organizar-se para começar qualquer tarefa, além de prejuízos de memória e atenção (Grieve, 2005).

Cicerone et al. (2006) classificam o termo FE em quatro domínios:

- a) FE cognitivas associadas ao controle e ao direcionamento de ações por meio de planejamento, monitoração, ativação e inibição da memória operacional, envolvendo o córtex pré-frontal dorsolateral;

- b) Funções comportamentais autorregulatórias, relacionadas à busca de recompensa e regulação do comportamento, envolvendo o córtex pré-frontal ventral;
- c) Funções de regulação das ativações, responsáveis pela modulação da estimulação do comportamento associadas à apatia ou abulia envolvendo a região medial; e
- d) Processos metacognitivos, tais como personalidade, cognição social e autocrítica envolvendo os polos frontais, sobretudo no hemisfério direito.

Tais conceitos possibilitam a integração de aspectos cognitivos e comportamentais na definição de FE, e relacionam sistemas anatômicos distintos no córtex pré-frontal (Miotto, 2012), trazendo uma compreensão mais clara dos fenômenos observados e relacionados com a disfunção executiva que os pacientes com esquizofrenia apresentam.

FE são os domínios fortemente prejudicados em pacientes com esquizofrenia e os fortes preditores de resultados funcionais a longo prazo, tais como o desempenho nas atividades de vida diária, do que os sintomas positivos e negativos (Krabbendam et al., 1999; Velligan et al., 2000; Palmer et al., 2009; Josman et al., 2009; Addington et al., 2010). Tais déficits são hoje conceituados como a Síndrome Negativa da Esquizofrenia (Crow; Johnstone, 1980). Na esquizofrenia, a importância da preservação ou reabilitação do funcionamento executivo está associada ao bom funcionamento social e ocupacional desses indivíduos.

1.6 Funcionalidade

A funcionalidade é o resultado do desempenho em diversas atividades que compõem ocupações de significado e/ou necessidade para cada indivíduo. Tais atividades são chamadas de Atividades de Vida Diária (AVD) que podem ser das mais simples até as mais complexas, que demandam

habilidades físicas, cognitivas, comportamentais e sociais (Neubern, 2018). As AVD são divididas em: Atividades Básicas de Vida Diária (ABVD) e estão relacionadas às atividades de autocuidado (higiene, alimentação e vestuário) necessárias para a automanutenção do indivíduo; Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD) são as mais complexas, fundamentais para a vida independente, como cuidados na casa, preparo de refeições, manejo do dinheiro, uso do telefone para se comunicar, cuidado com o outro, cuidar da própria saúde, uso de transporte, etc (AOTA, 2014). Já as AAVD são relacionadas aos mais altos níveis de funcionalidade de um indivíduo. Estas atividades envolvem os mais altos níveis de aprendizagem e são influenciadas por habilidades físicas, cognitivas, emocionais e sociais mais complexas (Dias, 2011). Alguns exemplos destas atividades são: *atividades de lazer* - assistir à TV, praticar atividades físicas, dirigir automóvel, preparar refeições para amigos, praticar esportes, realizar atividades manuais, praticar jardinagem, ler livros/jornais, realizar passatempos, pescar, tocar instrumento musical, viajar, preencher formulários ou realizar atividades intelectuais; *atividades sociais*: participar de atividades políticas, manter contatos sociais diversos, fazer chamadas telefônicas, frequentar restaurantes, participar de eventos sociais, participar de grupos sociais ou religiosos, relacionar-se com amigos e familiares, visitar amigos ou parentes; *atividades produtivas*: prestação de serviços comunitários, trabalhar, exercer voluntariado, praticar atividades religiosas e solidárias.

Funcionalidade, conforme a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF), aprovada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é ampla e envolve diferentes funções e estruturas do organismo, a atividade e a participação em ambiente socioambiental. É um conceito que indica como uma atividade é executada no cotidiano, no seu ambiente habitual, repercutindo no envolvimento do indivíduo nas situações de vida (Mello, 2018). Conforme a OMS (2003), a capacidade funcional é o aspecto fundamental no conceito de independência, que facilita as atividades cotidianas.

O desempenho ocupacional nas AVD é indicador relevante para avaliar a funcionalidade de um indivíduo. Já a incapacidade funcional é entendida pela presença de dificuldades no desempenho de certas atividades da vida cotidiana ou mesmo pela impossibilidade de desempenhá-las (Rosa et al., 2003). Funcionalidade e incapacidade são consideradas uma interação dinâmica entre os estados de saúde (doenças, distúrbios, lesões, traumas, etc.) e os fatores contextuais relacionados ao ambiente. Conforme o estado da capacidade/incapacidade, pode-se encontrar condições inter-relacionadas de independência/dependência e de autonomia (Mello, 2018).

Portanto, o conceito de funcionalidade em pacientes com esquizofrenia está relacionado diretamente a seu desempenho ocupacional e à capacidade funcional para realização das atividades rotineiras e não rotineiras do cotidiano. O estado cognitivo ou funcional do paciente com esquizofrenia é prioridade em programas de reabilitação (Silverstein, 2000; Liberman; Kopelowicz, 2002; Webb; Tandon, 2009; Aubin et al., 2009; Cicerone, 2012).

1.7 Intervenções psicossociais

Já está bem estabelecido que os tratamentos psicossociais melhoram a evolução da esquizofrenia. O número de evidências a respeito do uso de intervenções psicossociais combinadas com tratamento farmacológico para pacientes com esquizofrenia aumentou nos últimos anos. Uma metanálise de estudos clínicos das diversas modalidades de intervenções psicossociais comparadas ao placebo ou "*befriending*" (conversar ou fazer amigos) mostrou um tamanho de efeito de 0,42 de TCC na melhora de sintomas positivos, de 0,27 do Treino de Habilidades Sociais (THS) na redução de sintomas negativos. Por outro lado, a Psicoeducação mostrou tamanho de efeito de 0,23 na melhora de sintomas positivos, mas, a TCC, a THS e a Remediação Cognitiva não mostraram resultados robustos para os sintomas gerais da esquizofrenia (Turner et al., 2014).

A TCC vem se mostrando efetiva na redução dos sintomas positivos e dos benefícios adicionais nas taxas de recaídas (Barretto et al., 2009; Dickerson; Lehman, 2011). As técnicas de TCC ajudam pacientes a identificar e corrigir pensamentos e interpretações errôneas de experiências que atendem à raiz do comportamento aberrante. Normalmente, pacientes com esquizofrenia têm vieses de processamento de informação e déficits no raciocínio abstrato e na flexibilidade cognitiva que podem contribuir para a manutenção de crenças delirantes. O TCC tem como objetivo tentar modificar esses processos e desafiar as crenças subjacentes a delírio, alucinações e sintomas negativos. O THS aborda o funcionamento social de forma sistemática ensinando novas habilidades interpessoais, tais como iniciar uma conversa e expressar sentimentos, usando estratégias de aprendizado, como modelagem, troca de papéis e tarefas de casa. O THS vem sendo o foco de extensão de pesquisas e o resultado de vários estudos controlados indica que há uma melhora significativa no funcionamento social dos pacientes com ER (Liberman et al., 1998). Os programas de psicoeducação familiar vêm sendo desenvolvidos para reduzir a carga do cuidado e o estresse familiar, e para melhorar o gerenciamento da esquizofrenia. A metanálise de Pitschel-Walz et al. (2001), evidenciou que programas de psicoeducação de longo prazo são efetivos na redução nas taxas de recaídas e hospitalizações de, aproximadamente, 60%.

Atualmente, uma das intervenções psicossociais em discussão na literatura científica de esquizofrenia é a reabilitação cognitiva/neuropsicológica, presente em vários programas de reabilitação, que se apresenta de diferentes formas no que diz respeito às suas bases teóricas, seus métodos, objetivos e resultados. A palavra “reabilitar” significa “tornar apto novamente”, mas, muitas vezes, não é possível o retorno ao padrão de funcionamento e comportamento anterior à doença e, também, consiste na recuperação das habilidades cognitivas. Green et al. (2000) descrevem que a realização de qualquer atividade do dia a dia requer uma combinação de muitas habilidades cognitivas. Quadros neuropsiquiátricos, como a

esquizofrenia, podem apresentar benefícios com a reabilitação cognitiva que, em alguns casos, o objetivo é retardar o avanço da doença.

Velligan et al. (2006) examinaram oito abordagens baseadas em evidências em reabilitação cognitiva listadas em 2005 e que, atualmente, encontram-se na versão 2.0 (2007) – *Training Grid Outlining Best Practices for Recovery and Improved Outcomes for People with Serious Mental Illness*, desenvolvida pelo Comitê da Associação Psicológica Americana para os avanços da prática profissional.

As principais abordagens de reabilitação cognitiva são:

1. Terapia Psicológica Integrada (*Integrated Psychological Therapy – IPT*). Desenvolvida por Spaulding et al. (1999), os pacientes são dispostos em subprogramas em uma ordem hierárquica, de acordo com a complexidade da função. Inclui treinamento de abstração, organização conceitual, percepção básica e habilidades de comunicação. Grupos de 5-7 pacientes, 30-60 min. 3x por semana;
2. Terapia de Reforço Cognitivo (*Cognitive Enhancement Therapy – CET*). Desenvolvido por Hogarty e Flesher (1999), a ênfase do treinamento é mudar de processamento cognitivo concreto da informação para uma abstração espontânea de temas sociais. Os dois principais componentes do treinamento são: 1. exercícios cognitivos computadorizados que focam a atenção, memória e resolução de problemas; 2. treinamento da cognição social. As sessões computadorizadas são conduzidas em duplas com o terapeuta, que incluem uma revisão da tarefa de casa, e tópicos de psicoeducação. Os participantes recebem 75 horas de treinamento computadorizado em atenção, memória e exercícios de resolução de problemas, e 56 sessões de 1h50 por semana de treinamento em cognição social;
3. Terapia de Reforço Neurocognitivo (*Neurocognitive Enhancement Therapy – NET*). Desenvolvida por Bell e Bryson (2007), é similar ao CET no treino cognitivo computadorizado, com o diferencial que

foca na reabilitação de trabalho. O treinamento começa com exercícios simples até níveis mais complexos. Os exercícios focam na atenção, memória e FE. Os outros componentes do NET incluem um retorno quinzenal baseado nos resultados de uma avaliação de trabalho;

4. Terapia de Remediação Cognitiva (*Cognitive Remediation Therapy*). A intervenção consiste em aumentar a metacognição em pessoas com esquizofrenia. Desenvolvida por Delahunty e Morice (1993), vem sendo bastante utilizada por Wykes et al. (2011). O programa de treino tem como alvo os déficits nos processos executivos cognitivos e consiste em três módulos: flexibilidade cognitiva, memória de trabalho e planejamento. Este programa enfatiza os métodos de ensino e usa a aprendizagem processual, princípios da aprendizagem sem erros. O programa usa papel e lápis para o treinamento. É uma série de exercícios graduados em nível de dificuldade, começando com exercícios simples e indo, progressivamente, para os mais complexos;
5. Abordagem Neuropsicológica Educacional para Reabilitação (*Neuropsychological Educational Approach to Rehabilitation*). Desenvolvida por Medalia et al. (2002), ensina técnicas para promover motivação intrínseca e tarefas de engajamento. O treinamento envolve a participação de exercícios cognitivos em computador que são projetados para serem envolventes, agradáveis e intrinsecamente motivadores, e que exigem o recrutamento de diversas habilidades cognitivas dentro de um formato contextualizado;
6. Treinamento do Processo de Atenção (*Attention Process Training*). Desenvolvido por Sohlberg e Mateer (1987), quatro áreas da atenção são as metas para o treino: atenção sustentada, atenção seletiva, dividida e alternada. Quatro diferentes tipos de materiais são usados: tarefas de cancelamento auditiva e visual,

controle mental e tarefas da vida diária. Os treinamentos são exercícios distribuídos em hierarquia de dificuldade;

7. Modelagem da atenção (*Attention Shaping*). Desenvolvida por Silverstein (2000), a modelagem envolve diferentes reforços de sucessivas aproximações rumo a um comportamento-alvo. O comportamento que se aproxima do alvo desejado é reforçado; comportamentos indesejados não são. Inicialmente, o treinamento foca no comportamento que tem uma alta probabilidade de ocorrer dentro do repertório comportamental existente do indivíduo;
8. Abordagens compensatórias:
 - a) Aprendizagem sem Erros (*Errorless Learning*), desenvolvida por Kern et al. (2002). A Aprendizagem sem Erros é uma abordagem de treinamento baseada na crença teórica que a ocorrência de erros afeta a aprendizagem de modo adverso em certos grupos com déficits neurológicos. Esta abordagem faz uso de processos de memória implícita que podem estar relativamente privados em pacientes com esquizofrenia em comparação aos processos de memória explícita;
 - b) Treino de Adaptação Cognitiva (*Cognitive Adaptation Training – CAT*) desenvolvido por Velligan et al. (2000). O CAT é uma abordagem compensatória que usa suportes ambientais e adaptações, tais como sinais, listas de checagem, recipientes de medicação com alarmes e a organização de pertences para a sequência de comportamentos-alvo, tais como tomar medicação e cuidar da casa;
9. Habilidades de Pensamento para Programa de Trabalho (*Thinking Skills for Work*). Programa de remediação cognitiva desenvolvido McGurk (2010), designado para melhorar os resultados relacionados ao mercado de trabalho de pessoas com transtornos mentais graves. O programa fornece suporte (emprego assistido) e inclui quatro componentes: a) avaliação cognitiva e do histórico

do trabalho; b) 24 sessões de exercícios de treinamento cognitivo, usando *Cogpack* 6.0 (software); c) planejamento colaborativo de busca de emprego; d) consulta de apoio ao trabalho (consultoria de um profissional da reabilitação) para abordar quaisquer problemas relacionados ao trabalho.

As abordagens citadas têm como objetivo a melhora de vários domínios cognitivos com pacientes com esquizofrenia. Um dos principais métodos é o de remediação cognitiva, que tem como meta mecanismos subjacentes que podem ser a causa do déficit cognitivo (Morice; Delahunty, 1996; Wylkes et al., 2007; Medalia; Freilich, 2008; Medalia; Choi, 2009). Os métodos de remediação cognitiva são variados; alguns são administrados individualmente (Delahunty et al., 1993; Wylkes et al., 2007), com a utilização de exercícios com lápis e papel (Wylkes et al., 2007) ou em computadores (Spaulding et al., 1999; Medalia et al., 2002; Hodge et al., 2010).

A metanálise de McGurk et al. (2007) reuniu 26 ensaios clínicos randomizados (1.151 indivíduos) e avaliou os efeitos do tratamento cognitivo no desempenho cognitivo e funcionamento psicossocial de portadores de esquizofrenia. A duração média dos programas de reabilitação cognitiva foi 12 semanas, as intervenções foram o treinamento de domínios cognitivos e funcionamento psicossocial. Houve muitas variações nos resultados: métodos variados, idade dos pacientes e o fato de receberem tratamento psiquiátrico conjuntamente. Conclui-se que a remediação cognitiva tem um impacto favorável em pacientes com esquizofrenia, quando combinada com o tratamento farmacológico. Outros estudos com reabilitação cognitiva foram realizados, mas com amostras pequenas e elevada taxa de abandono dos participantes da pesquisa.

Abrisqueta-Gomez (2012) acredita que o campo da pesquisa em reabilitação cognitiva em pacientes com esquizofrenia aponta para a necessidade de olhar além da cognição, já que os déficits de motivação precisam ser mais bem explorados, motivos pelos quais os pacientes não aderem aos tratamentos e mostram níveis tão marcados de prejuízo social.

Defende uma abordagem mais abrangente (multidisciplinar) e holística no tratamento dessa população.

A reabilitação cognitiva surgiu da reabilitação do funcionamento cognitivo de indivíduos vítimas de lesões cerebrais. O termo foi descrito por Diller, em 1976 (Diller, 2005), pela primeira vez, e chamado de Programa de Reabilitação Cognitiva. Eram treinos cognitivos, com o objetivo de corrigir os déficits cognitivos subjacentes aos problemas cognitivos. O tratamento reforçava o componente danificado e os resultados eram avaliados por bateria neuropsicológica. Os resultados não eram suficientes para respostas funcionais dos pacientes. Apenas no final da década de 1980, o foco estava voltado para execução de metas funcionais com o ensino de tarefas de atividades básicas, instrumentais e avançadas de vida diária (Abrisqueta-Gomez, 2012) . Entre os tratamentos de reabilitação cognitiva, destaca-se, também, a Terapia Ocupacional (TO).

1.7.1 Terapia Ocupacional (TO)

A TO iniciou-se como profissão nos Estados Unidos da América em 1917 (1ª Guerra Mundial), para atender pacientes psiquiátricos e na reabilitação de soldados incapacitados. A profissão sofreu influências das teorias médicas e psicológicas para atuar, e várias sistematizações metodológicas quanto à seleção e ao emprego das atividades de acordo com o grau de incapacidade do doente. Na Inglaterra e em outros países, a profissão estabeleceu-se tardiamente (2ª Guerra Mundial) e, no Brasil, apenas em 1957 (Medeiros, 2010).

No período entre 1942 e 1960, surge o Movimento da Reabilitação e a TO passa a atuar fortemente nos aspectos especificamente funcionais dos indivíduos. A partir desta concepção, a clínica da TO expande-se além do ambiente hospitalar, estendendo-se para o ambiente doméstico, de trabalho e espaços sociais dos pacientes em reabilitação (Medeiros, 2010).

De acordo com a *World Federation Occupational Therapy* (WFOT, 2012), a TO é uma profissão da saúde centrada no cliente, preocupada em

promover a saúde e bem-estar por meio da ocupação. As ocupações referem-se às atividades cotidianas que as pessoas realizam como indivíduos, em seu meio familiar e na comunidade para ocupar o tempo e dar significado e propósito à vida. O principal objetivo da TO é permitir que as pessoas participem das atividades da vida cotidiana. A clínica da TO compreende abordagens baseadas em programas de atividades ocupacionais com enfoque cognitivo, perceptivo, sensorial, motor, funcional, laborativo, afetivo e social (Cazeiro et al., 2011). A prática da TO significa o uso terapêutico das atividades (ocupações) com indivíduos ou grupos com o propósito da participação em papéis e situações em casa, na escola, no trabalho, na comunidade e em outros contextos (Roley et al., 2008). As atividades devem ser coordenadas de acordo com o processo terapêutico do indivíduo e são propostas com base em critérios de avaliação com eixo referencial, pessoal, familiar, coletivo e social.

A intervenção da TO é vista como um processo de utilização de uma ampla variedade de estratégias deliberadas centradas na pessoa, que estimulam o desenvolvimento ou o uso de recursos de que se dispõe para obter um bom desempenho ocupacional (Katz et al., 2011). O termo desempenho ocupacional, muito utilizado na literatura da TO, significa uma interação entre a *pessoa-ocupação e o ambiente*. Estes três elementos são centrais na TO e os terapeutas ocupacionais utilizam-no para descrever a função de um indivíduo que interage com o ambiente enquanto realiza atividades essenciais, significativas e de participação no cotidiano (Katz et al., 2011).

A ênfase no desempenho ocupacional requer que a TO empregue estratégias para que o indivíduo perceba suas limitações e dificuldades de desempenhar tarefas, tais como: de autocuidado, manutenção da casa, sono, recreação e lazer (Baum; Law, 1997). Esta abordagem é denominada de *top-down*, isto é, porque ela começa pela atuação do indivíduo de modo a entender como os fatores fisiológicos, psicológicos e cognitivos, neurocomportamentais e espirituais podem estar interferindo ou apoiando o desempenho, e identifica os fatores ambientais que podem servir como facilitadores ou barreiras ao desempenho (Katz et al., 2011).

Por meio da avaliação da capacidade cognitiva de uma pessoa e na execução das tarefas do cotidiano, é possível detectar os pontos fortes, as limitações e os desafios do desempenho, enquanto o indivíduo tem a possibilidade de aprender habilidades e estratégias ambientais que podem apoiá-lo em seu cotidiano (Burgess et al., 2006). A organização dos processos cognitivos tem um papel importante na aquisição e no desempenho de habilidades.

O conceito de funcionalidade na literatura da TO está relacionado ao desempenho ocupacional e à capacidade funcional (Mello; Mancini, 2007). A funcionalidade engloba a capacidade do indivíduo executar as atividades que compõem seu cotidiano, e capacidade funcional envolve a manutenção de habilidades físicas e mentais que foram desenvolvidas ao longo da vida do indivíduo e a capacidade para executar as ocupações e papéis requeridos pela vida diária (Hagedorn, 1999).

Para a análise da funcionalidade em TO, são necessários a avaliação da capacidade funcional e o desempenho ocupacional para o estabelecimento de um raciocínio clínico para a intervenção de TO (Katz; Hartman-Maeir, 2005). A intervenção da TO trabalha dentro de estruturas derivadas de modelos teóricos de prática e das teorias da ocupação humana, com o propósito de reunir e organizar informações, avaliar as capacidades e habilidades do indivíduo, com a proposta de envolvê-lo em suas ocupações necessárias e desejo próprio nos contextos em que estas ocorrem (Grieve; Gnanasekaran, 2008).

A CIF, em relação à TO, dentro de sua estrutura, inclui as atividades humanas, tarefas e papéis que, convencionalmente, são de domínio profissional dos terapeutas ocupacionais (Grieve; Gnanasekaran, 2008). Embora a CIF apresente uma multiplicidade de variações possíveis do estado humano, não é capaz de incorporar a especificidade de cada área da saúde. No caso da TO, a Estrutura da Prática de Terapia Ocupacional (*The Occupational Therapy Practice Framework – OTPF- versão atualizada 2014*), produzida pela *American Occupational Therapy Association*, especifica a necessidade de analisar atividades em termos de suas propriedades e demandas sobre o indivíduo, assim

como a capacidade dele para realizar uma atividade. Portanto, habilidades do desempenho (percepto-sensoriais, práxicas e motoras, regulação emocional, cognitivas, entre outras), padrões do desempenho (hábitos, rotinas, papéis, rituais) e demandas da atividade (demandas do espaço e sociais, sequência, tempo, entre outros) são componentes do funcionamento humano e impõem-se sobre as demandas da CIF (Grieve; Gnanasekaran, 2010). Todavia, os conceitos incorporados à CIF a tornam complementar e compatível a TO, sendo, atualmente, referência na literatura internacional e na prática dos terapeutas ocupacionais. No Brasil, o Conselho de Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO – Resolução nº 370/2009) recomenda o uso da CIF como ferramenta: estatística, de pesquisa, clínica, de política social e pedagógica.

Partindo desta concepção, o papel do terapeuta ocupacional, no processo de reabilitação cognitiva de pacientes neuropsiquiátricos, especificamente pacientes com esquizofrenia, é avaliar as dimensões cognitivas e funcionais, por meio de protocolos e baterias de avaliações que possibilitem captar os prejuízos do desempenho ocupacional e fornecer um diagnóstico funcional.

A esquizofrenia é considerada uma das populações-alvo da TO, em razão das condições crônicas de saúde e dos prejuízos cognitivos e funcionais relevantes que apresentam de realizar, participar e adaptar-se às atividades do cotidiano, tais como de higiene pessoal, comer, vestir-se, comunicar-se, realizar atividades domésticas, fazer compras, assistir à TV, entre outras, que se tornam cada vez mais prejudicadas à medida em que a doença evolui (Buchain et al., 2003; Semkovska et al., 2004; Josman et al., 2009; Katz; Keren, 2011; Vizzotto et al., 2016).

Na prática da TO, observam-se algumas semelhanças relacionadas à deterioração da doença entre esquizofrenia e Alzheimer no que diz respeito a perdas cognitivas e funcionais. Ferrari (2001) ressalta que um ponto relevante a ser considerado pelo terapeuta ocupacional é perceber e correlacionar a perda cognitiva com o declínio das habilidades funcionais (por exemplo: o

indivíduo pode apresentar uma deficiência cognitiva grave, mas preserva bem as habilidades para realização das atividades da vida diária). Conclui-se que a perda funcional não necessariamente está ligada à perda cognitiva. Cabe ressaltar a importância de detectar dificuldades encontradas pelos pacientes em executar as tarefas funcionais relacionadas à ABVD, AIVD e AAVD.

1.7.2 Evidências de eficácia da TO em esquizofrenia

O *Centre for Evidence Based Medicine* (2012) descreve que os mais altos níveis de evidência são as revisões sistemáticas (1A) e estudos controlados randomizados (1B). Considerando a grande lacuna de evidências na área da TO em Saúde Mental, especificamente em pacientes com ER, o presente estudo tem como propósito contribuir para a avaliação da eficácia da TO na reabilitação de FE nesta população. Há poucas evidências de eficácia da TO na área de saúde mental e esquizofrenia em particular (Pfammatter et al., 2006).

Dois estudos randomizados controlados em pacientes com ER foram realizados no Projesq do IPq-HCFMUSP, o de Buchain et al., 2003 e Vizzotto et al., 2016, sendo o primeiro estudo o pioneiro e foi incluído nas revisões sistemáticas de Bullock e Bannigan, 2011, e de Gibson et al., 2011, publicadas em uma das principais revistas da área da TO, o *American Journal of Occupational Therapy*. Estes autores apontam para a necessidade de mais estudos na área da TO em saúde mental, baseados em evidências.

Os dados dos Quadros 2 e 3 mostram uma revisão sistemática da TO dos principais estudos dos bancos de dados, especialmente o *OTseeker*, que é um banco de dados bibliográficos de TO, Cochrane e PubMed.

As seguintes revisões sistemáticas e ensaios clínicos foram encontrados, conforme quadros abaixo:

Quadro 2 - Estudos de revisão sistemática

Autores /Ano	Título	Resultados
Gibson et al., 2011	Intervenções de Terapia Ocupacional para a recuperação nas áreas de integração comunitária e papéis de vida normativos para adultos com doença mental grave: uma revisão sistemática.	<p>A revisão inclui intervenções nas atividades, ocupações, padrões de desempenho e aspectos do contexto do meio ambiente do cliente.</p> <p>As evidências da efetividade da TO em treinamento social é de moderada para forte.</p> <p>Em AVD para melhora do desempenho ocupacional é moderada.</p> <p>A intervenção da TO no contexto natural é mais benéfico do que na clínica, não é conclusiva.</p>
Bullock e Bannigan, 2011	A eficácia do grupo de atividades em saúde mental comunitária: uma revisão sistemática.	<p>A eficácia do grupo de atividades em saúde mental em ambiente comunitário não é clara e amplamente utilizada por TO. Após a busca de 136 artigos para esta revisão, apenas três preencheram os critérios de inclusão. Mais estudos baseados em evidências (ensaios clínicos randomizados) devem ser realizados com urgência para avaliar a eficácia de atividades realizadas em grupos na comunidade.</p>

Quadro 3 - Ensaios clínicos: estudos controlados e randomizados

Autores/Ano	Títulos	Resultados
Wykes et al., 1999	Efeitos da remediação neurocognitiva no processo executivo em pacientes com esquizofrenia.	Os pacientes receberam remediação cognitiva <i>versus</i> TO (controle). A melhora da cognição ocorreu em ambas as intervenções. Os pacientes do grupo de remediação cognitiva tiveram ganho em testes de flexibilidade cognitiva e nos subgrupos de memória. Não houve melhora em funcionamento social e sintomas gerais da esquizofrenia. A remediação cognitiva melhorou a autoestima dos pacientes.
Buchain et al., 2003	Estudo controlado e randomizado de Terapia Ocupacional em pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento. .	O cálculo de tamanho de efeito mostrou que o grupo experimental beneficiou-se da intervenção da TO ao longo de todo período de observação. A melhora medida pela Escala de Observação Interativa de Terapia Ocupacional (EOITO) ocorreu em relacionamento interpessoal e na execução de atividades.
Hadas-Lidor et al., 2001	A efetividade da Intervenção Cognitiva Dinâmica na reabilitação de clientes com esquizofrenia.	Foram comparados dois grupos: TO baseada na Intervenção Cognitiva Dinâmica (<i>versus</i> TO tradicional). As medidas de desfecho foram: baterias neuropsicológicas e avaliações funcionais. Os resultados mostraram diferenças significativas a favor do grupo experimental em quase todos os testes cognitivos. Não houve diferenças no questionário de AIVD e na escala de autoconceito.
Duncombe, 2004	Comparando a aprendizagem de cozinhar em casa e na clínica para pessoas com esquizofrenia.	O objetivo deste estudo foi comparar a aprendizagem de uma habilidade funcional (aulas de culinária) em dois contextos: domiciliar e na clínica. Os participantes de ambos os grupos tiveram pontuação significativamente maior na <i>Kitchen Task Assessment – Modified</i> (KTA-M) após as aulas de culinária. Não houve diferenças estatisticamente significativa entre os dois grupos com base onde ocorreu o aprendizado.
Josman et al., 2009	O uso da realidade virtual para avaliar o funcionamento executivo entre pessoas com esquizofrenia: um estudo de validação.	Diferenças significativas no desempenho entre o grupo experimental e controle foram detectados no <i>Virtual Action Plan - Supermarket</i> (VAP-S) que simula atividades de vida real e no <i>Behavioral Assessment of Dysexecutive Syndrome</i> (BADS). Houve uma correlação negativa significativa entre o nível dos sinais negativos e desempenho geral na BADS e na maioria das medidas do VAP-S. Os resultados deste estudo apoiam o uso do VAP-S para avaliar EF entre as pessoas com esquizofrenia.
Cook et al., 2009	Terapia Ocupacional para pessoas com condições psicóticas em espaços comunitários: um estudo piloto randomizado e controlado.	Os escores de ambos os grupos na Escala de Funcionalidade social e a PANSS mostraram melhora significativa em 12 meses. A diferença média global da escala de Funcionalidade Social a favor da TO foi de -2,33, $p=0,020$ e para o controle (tratamento usual) 6,17 $p=0,023$. Na PANSS a diferença de média foi de -16,25, $p= <0,001$ e para o tratamento usual foi 6,17, $p= 0,023$. Não houve diferenças entre os dois grupos em nenhuma das medidas de resultados. Após 12 meses, o grupo de TO mostrou melhora clinicamente significante que não foi aparente no grupo controle. Outras 30 pessoas que receberam TO reduziram sintomas negativos de 18 (64%) para 13 (46%), $p= 0.055$.

continua

Quadro 3 - Ensaios clínicos: estudos controlados e randomizados

conclusão

Autores/Ano	Títulos	Resultados
Katz e Keren, 2011	A efetividade do OGI para pacientes com esquizofrenia.	Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos no pré-teste e pós-teste, mas diferenças significativas dentro dos grupos antes e após a intervenção de moderada a alto tamanhos de efeito. O OGI apresentou melhora em relação a todas as medidas de funções executivas, atividades e participação. A maioria das realizações dos participantes foi mantida no follow-up.
Hoshii et al., 2013	Atividades de livre escolha pelo sujeito em TO para a melhora de sintomas psiquiátricos de pacientes internados com esquizofrenia crônica: um ensaio clínico controlado.	Os pacientes receberam 6 meses de TO (59 pacientes), participando de atividades de livre escolha ou atividades propostas pelo TO com base nas recomendações de tratamento e consentimento do paciente. A PANSS e GAF foram utilizados para avaliar os sintomas psiquiátricos e o funcionamento psicossocial, respectivamente. Após 6 meses de TO, os escores das medidas de desfecho melhoraram significativamente no grupo de atividade de livre em comparação com o grupo de atividades propostas pelo TO.
Foruzandeh e Pavin, 2013	Terapia Ocupacional para pacientes com esquizofrenia crônica: Um estudo piloto randomizado e controlado.	Pacientes com esquizofrenia (n=60) foram randomizados e distribuídos em grupo de TO e controle (N= 30, 18horas/semana e foram avaliados em dois tempos (baseline e pós-tratamento). Os resultados mostraram melhora significativa de acordo com a escalas SANS e SAPS (sintomas positivos e negativos) em relação ao grupo controle, indicando que TO combinado com medicação pode melhorar sintomas da esquizofrenia.
Vizzotto et al., 2016	Estudo piloto randomizado e controlado do método OGI para melhora de funcionamento executivo em pacientes com esquizofrenia resistente.	Pacientes com (n=25) foram randomizados e distribuídos em dois grupos: método OGI (experimental) e atividades artesanais (controle). O método OGI foi estatisticamente significativo e efetivo para a melhora de FE medida pela BADS, funcionalidade medida pela DAFS-BR no pós-tratamento. A melhora no desempenho ocupacional nas AVD foi observada também pelas famílias medida pelo Inventário ILLS-BR.
Shimada et al., 2018	Estudo multicêntrico randomizado e controlado de Terapia Ocupacional para pacientes com esquizofrenia no Japão.	O programa de TO individualizado somado ao grupo de TO (IOT+GOT) em comparação GOT sozinho. A combinação IOT+GOT mostrou efetividade na melhora do funcionamento cognitivo, sintomas psicopatológicos e funcionamento social) de pacientes agudos.

1.7.3 Modelos cognitivos de terapia ocupacional

Os principais modelos de reabilitação cognitiva em TO visam a melhorar a participação das pessoas com prejuízos cognitivos em suas tarefas diárias e melhorar sua cognição social. Os modelos podem ser classificados em:

1. Modelo Interativo Dinâmico da Reabilitação Cognitiva (*Dynamic Interactional Model to Cognitive Rehabilitation*) desenvolvido por Toglia, (2005) – A abordagem considera a capacidade da pessoa usar estratégias, de monitorar seu desempenho e seu potencial de aprender. Os indivíduos precisam compreender, organizar, assimilar e integrar novas informações às experiências anteriores; a adaptação envolve o uso de informações que foram adquiridas anteriormente para planejar e estruturar o comportamento para que seja possível atingir objetivos. Neste contexto, a cognição, não é dividida em sub-habilidades: como a atenção, a memória, a organização ou o raciocínio. Ela muda na interação com o ambiente. Uma mesma atividade pode requerer diferentes quantidades de processamento dependendo de como é realizada;
2. Modelo Interativo Dinâmico na Esquizofrenia (*Dynamic Interactional Model for Schizophrenia – MID*) foi adaptado do modelo de Toglia (2005) por Josman (2014), trata-se do potencial de aprendizagem, analisa estratégias e estilos individuais de processamento e fornece diretrizes importantes para o tratamento. A avaliação de rastreamento cognitivo é necessária para a informação exata dos déficits. Os resultados da avaliação definem a linha de base do desempenho do paciente. Os três componentes do MID que são integrados: (1) verificação da consciência, (2) fornecimento de pistas e classificação da tarefa e (3) investigação de estratégias. A principal contribuição do MID é que, na conclusão do processo de avaliação, o terapeuta pode fornecer respostas às seguintes três perguntas: (1) o desempenho pode ser facilitado ou

alterado? (2) Quais condições melhoram ou diminuem os sintomas do paciente? (3) Qual é o potencial de aprendizado do paciente? Os terapeutas ocupacionais utilizam-se do MID para avaliar o desempenho ocupacional do paciente com esquizofrenia em seu contexto ambiental;

3. Abordagem de Retreinamento Neurofuncional (*Neurofunctional Approach*) desenvolvido por Giles (2005) – Desenvolvimento de hábitos e rotinas por meio do treinamento de habilidades do mundo real com a finalidade de desenvolver o automatismo comportamental. O objetivo é manter um cronograma que possa se tornar rotineiro, realizando as mesmas atividades, na mesma sequência, todos os dias. As capacidades cognitivas não são o alvo, mas precisam ser consideradas. Esta abordagem é aplicada em pacientes com prejuízos cognitivos graves;
4. Orientação Cognitiva para o Desempenho Ocupacional Diário – COP-OP (*Cognitive Orientation Daily Occupational Performance*) desenvolvido por Polatajko e Mandich (2005) – É uma abordagem para a solução de problemas, centrada na pessoa e baseada no desempenho que possibilita a aquisição de habilidades por meio de um processo de uso de estratégias e de descoberta guiada. A estratégia para a resolução de problemas é usada no CO-OP: Objetivo, Plano, Realização, Checagem. Depois que o indivíduo escolhe um objetivo que deseja atingir ou uma habilidade que quer aprender, o terapeuta ocupacional ajuda-o e orienta-o no uso da estratégia objetivo-plano-realização-chechagem. O COP-OP está baseado no aprendizado que reconhece que, a partir de uma interação com o ambiente, poderão surgir novas habilidades, sendo o terapeuta ocupacional o propiciador deste espaço de aprendizagem;
5. Abordagem de Tratamento Multicontextual (*Multicontext Treatment Approach*) desenvolvida por Toglia (2005) – concentra-se na

aquisição de estratégias de processamento desenvolvidas para superar áreas com déficits cognitivos. Estas estratégias são descobertas pelos pacientes e são explicitamente definidas durante a intervenção e, posteriormente, praticadas em uma variedade de contextos, desde as atividades simples até as mais complexas. Esta abordagem é apropriada para pacientes com déficits cognitivos de mínimos a moderados, que apresentam áreas preservadas de domínios cognitivos. A abordagem requer um certo nível de consciência do déficit cognitivo e suas implicações a fim de entender a importância da estratégia e aplicá-la na vida diária. O *Goal Management Trainning* (GMT), desenvolvido por Levine et al. (2000), é um exemplo de abordagem de aquisição de estratégias para pacientes com déficits de FE, que envolvem o treinamento no processo de definição de metas, planejamento, avaliação de desempenho e correção em uma variedade de tarefas. O *Occupational Goal Intervention* (OGI), desenvolvido por Keren et al. (2009), é uma estratégia de treinamento para melhorar FE em pessoas com esquizofrenia e foi adaptado para ser utilizado em TO.

Os modelos cognitivos da TO são amplamente utilizados na reabilitação de quadros neurológicos graves, mas, nos últimos anos, tais modelos estão sendo adaptados para reabilitar portadores de transtornos neuropsiquiátricos, sobretudo em quadros que apresentam uma deterioração cognitiva significativa (esquizofrenia, demência, transtorno bipolar, entre outros) que comprometem a participação do indivíduo no cotidiano. Estudos baseados em evidências consideram que pacientes com esquizofrenia apresentam déficits cognitivos, especificamente em FE (Krabbandam et al., 1999; Mueser et al., 2004; Velligan et al., 2006). É o que Kraepelin (1919) observou como dificuldades na volição e denominou de “a perda das molas propulsoras da vontade” (Elkis, 2000). O que é visto são indivíduos com dificuldades para formular objetivos, planejar para alcançá-los e executar os seus planos. Os pacientes com esquizofrenia, para realizarem atividades

voltadas a um objetivo, para se autocorrigir, tomar decisões, usar a capacidade de julgamento e fazer escolhas adequadas devem acessar seus processos cognitivos de nível superior para superar os desafios ao longo da vida (Lezak, 1995).

No presente estudo, a reabilitação cognitiva, especificamente de FE em pacientes com esquizofrenia, é abordada por meio da intervenção da TO baseada no método de metacognição (*Occupational Goal Intervention* - OGI) para realização de AVD.

1.7.4 Terapia ocupacional na reabilitação de funções executivas de pacientes com esquizofrenia

O princípio da reabilitação de FE em pacientes com esquizofrenia é fornecer estratégias de planejamento, resolução de problemas e autocorreção. Isso requer do paciente *pensar no planejamento*, iniciá-lo, *implementá-lo e examinar e regular seu próprio desempenho* (Katz et al., 2011). São demandas de uma tarefa que devem ser graduadas, de acordo com o grau de estrutura e *feedback* fornecidos para permitir uma gradual melhora (Toglia; Cermak, 2009).

Sohlberg e Mateer (1987) delinearam uma abordagem de tratamento baseado em vários princípios gerais que são fundamentais para realização de uma tarefa:

- *Planejamento da tarefa*: melhorar a habilidade para formular e organizar as etapas necessárias para desempenhar a tarefa na própria sequência;
- *Desempenho da tarefa*: melhorar a iniciativa e a habilidade para o desempenho da tarefa, de acordo com o que foi planejado;
- *Gerenciamento do tempo*: modificar o comportamento, de acordo com a restrição do tempo;
- *Estimulação do tempo*: melhorar a habilidade para estimar o tempo, especialmente enquanto desempenha uma tarefa;

- *Monitorar o desempenho*: melhorar a habilidade para julgar o desempenho, para identificar erros e se autorregular; e
- *Estratégias metacognitivas*: uso de estratégias de autodireção e autorregulação para melhorar prejuízos no planejamento, na resolução de problemas e na impulsividade.

O treinamento metacognitivo ou autoinstrucional foca na autorregulação do comportamento por meio da implementação de estratégias. O *Goal Management Training* (GMT) é um exemplo de treinamento metacognitivo (Levine et al., 2000), em que as etapas para o desempenho de uma tarefa são explicitadas e praticadas. O GMT é baseado na teoria de Duncan (1995) que acredita que pacientes com disfunção no lobo frontal podem apresentar um comportamento desorganizado, que é atribuído pelos prejuízos apresentados. Listas de metas são usadas no GMT para impor coerência no comportamento controlado por inibição ou ativação de ações do indivíduo que promovem a realização ou não de uma tarefa. Em caso de não realização da tarefa, a repetição das ações pode ser solicitada até que o objetivo seja alcançado. Levine et al. (2000) desenvolveram uma estrutura de programa envolvendo cinco etapas:

- a) *Parar e pensar no que irá fazer e como;*
- b) *Definir a tarefa;*
- c) *Listar as etapas da tarefa a serem realizadas;*
- d) *Aprender a tarefa (codificação das metas e submetas); e*
- e) *Verificar a tarefa.*

Cada uma destas etapas corresponde a um importante aspecto do comportamento dirigido para a meta. É um processo de manutenção da consciência das metas. No estudo de Levine et al. (2000), o GMT foi comparado (n=15) com um programa de treinamento de habilidade motora (n=15) para examinar pacientes com traumatismo craniocéfálico com alguns anos de trauma. Encontraram uma melhora no desempenho do grupo GMT (tarefas de papel e lápis). Uma outra investigação do GMT foi examinar o desempenho de

cinco mulheres, 5 meses depois de um episódio de meningoencefalite, que realizaram uma tarefa mais elaborada (preparação de uma refeição) e o GMT mostrou ser efetivo. O GMT foi modificado para uso com idosos saudáveis e também mostrou efetividade (Levine et al., 2007).

Baseados no GMT, Keren e Katz (2009) desenvolveram um método para melhorar os déficits FE, o *Occupational Goal Intervention* (OGI), que é adaptado do programa GMT. O OGI é um método que a ação é representada e controlada com uma hierarquia de metas. É um tratamento direcionado para oferecer ao indivíduo habilidades necessárias para que metas de um atividade e/ou ocupação sejam executadas de forma eficiente. O objetivo deste método é construir um plano de atividades, fazer uma lista do que é necessário, passo a passo, para alcançar uma meta, para mantê-las e recordá-las na mente, e para regular e monitorar o desempenho. O intuito da lista de objetivos é impor coerência no comportamento, controlando a ativação ou inibição de ações que promovam ou impeçam a conclusão da tarefa (Katz; Hartman-Maeir, 2005). O OGI centra-se na estratégia de aprendizagem de atividades e tarefas diárias.

O estudo de Katz e Keren (2011) verificou a efetividade do Método OGI comparado com o Programa Frontal Executivo (PFE) em um grupo controle. O desenho foi quase experimental com 18 participantes (20-38 anos) que foram randomizados e distribuídos nos três grupos. Os pacientes com esquizofrenia receberam 18 sessões em um período entre 6 e 8 semanas. Foram avaliados no pré-tratamento (T0), pós-tratamento (T1) e *follow-up* 6 meses depois (T2). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nos resultados de pré-teste e pós-teste. Todavia, foram verificadas diferenças significativas de pré e pós-intervenção nos grupos de tamanhos de efeito de moderado a alto. O grupo que usou o OGI mostrou uma melhora relativamente mais alta em todas as medidas de FE, atividades e participação. Os ganhos foram mantidos no T2, tais achados fornecem suporte inicial para a efetividade do OGI para pacientes com esquizofrenia.

Assim, de acordo com a revisão apresentada, há poucos trabalhos que testaram a eficácia da TO em pacientes com ER sendo que o estudo

controlado e randomizado realizado por Buchain et al. (2003) mostrou que a intervenção de TO promoveu uma melhora nas relações interpessoais e execução de atividades em pacientes com esquizofrenia, que a melhora ocorrida no desempenho das atividades pode trazer benefícios para estudos futuros da eficácia da TO sobre déficits cognitivos, especificamente, FE. Baseado na melhora no desempenho ocupacional observado no estudo de Buchain et al. (2003), desenhamos o estudo atual com objetivo de testar eficácia do método OGI em pacientes especificamente com ER.

O protocolo deste estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP, em 10 de junho de 2011, sob o Protocolo nº0781/10, recebeu verba da Fapesp (processo 2012/01382-1) e está registrado no *Clinical Trials Gov* (NCT01879956). O estudo piloto foi publicado (Vizzotto et al., 2016) e mostrou que o método OGI comparado com um grupo controle (atividades artesanais) foi efetivo para melhora de FE medidas pela BADS, aspectos funcionais medidos pela DAFS-BR e ILSS-BR (versão familiar) no pós-tratamento com tamanhos de efeito de médio a alto BADS total ($d=0,87$), DAFS-BR ($d=0,68$) e ILSS-BR ($d=1,82$) e os efeitos de interação só ocorreram na ILSS-BR ($p= 0,009$). Não houve diferenças significativas medidas pela bateria neuropsicológica.

O objetivo desta tese de doutorado foi apresentar os resultados do estudo completo nos três tempos do estudo (*baseline*, pós-tratamento e *follow-up*).

2 Objetivo do Estudo

2 OBJETIVO DO ESTUDO

2.1 Desfecho primário

2.1.1 Avaliação das FE

O objetivo deste estudo foi testar a hipótese de que a TO é eficaz na melhora de FE por meio de um estudo randomizado controlado, comparando a intervenção da TO baseada no método OGI com um GC (atividades artesanais) de pacientes com ER.

2.2 Desfechos secundários

2.2.1 Avaliação da funcionalidade

- Avaliar a melhora no desempenho ocupacional nas ABVD, AIVD e AAVD;
- Avaliar a melhora dos domínios cognitivos em geral.

3 Hipótese

3 HIPÓTESE

As hipóteses testadas foram:

H_0 = GE mostra-se igualmente eficaz ao GC na melhora de funcionamento executivo em pacientes com ER;

H_1 = GE apresenta mais eficaz que o CG na melhora do funcionamento executivo em pacientes com ER.

4 Material e Método

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Desenho do estudo

Este é um estudo randomizado, controlado, simples-cego em pacientes com ER e com prejuízos cognitivos, especificamente FE. O estudo foi realizado com pacientes do ambulatório do PROJESQ e atendidos no Serviço de TO do IPQ-HCFMUSP. Foi composto por um período de seleção, três visitas para avaliações no *baseline* (T0), um período de tratamento de 30 sessões, duas vezes por semana (15 semanas), seguido de uma nova avaliação no pós-tratamento (T1) e *follow-up*, após 6 meses (T2). A **Tabela 1** mostra o cronograma do estudo.

Tabela 1 – Cronograma de execução

Avaliações	T0 Visit a 1	T0 Visit a 2	T0 Visit a 3	GE x GC 30 sessões	T1 Visit a 4	T1 Visit a 5	T1 Visit a 6	T2 Visit a 7	T2 Visit a 8	T2 Visit a 9
TCLE	X									
PANSS		X			X			X		
CGI		X			X			X		
ILSS-BR	X					X			X	
DAFS-BR	X					X			X	
BADS		X					X			X
NEURO			X				X			X

4.1.1 Método de Randomização

Os pacientes foram randomizados para o GE ou GC a partir de uma lista gerada por um programa de randomização (*randomization.com*). A lista com os respectivos códigos foi elaborada por uma pessoa não envolvida no projeto de pesquisa.

4.1.2 Cegamento

Os pacientes e os familiares com ER receberam esclarecimentos através da leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) sobre os detalhes do projeto e, uma vez incluídos na pesquisa, foram encaminhados para os *raters* (avaliadores) cegos, isto é, que avaliaram a psicopatologia, bateria cognitiva e funcional, sem conhecimento do grupo (experimental ou controle) para o qual o paciente foi alocado.

4.1.3 Equipe de apoio

Contou-se com quatro terapeutas ocupacionais, sendo a terapeuta ocupacional executante responsável pela condução do GE, outro terapeuta ocupacional pela condução do GC e dois terapeutas ocupacionais responsáveis pela aplicação das avaliações de funcionalidade. A avaliação neuropsicológica foi realizada por dois neuropsicólogos e um psicólogo treinado para aplicação PANSS (escala de avaliação da gravidade psicopatológica na esquizofrenia). A CGI foi de acordo com a impressão clínica dos terapeutas ocupacionais durante a intervenção.

4.1.4 Tamanho da amostra

Neste estudo, o cálculo do tamanho da amostra levado em consideração seguiu o seguinte padrão:

- a) Nível de significância (α) de 0,05;
- b) Poder do teste ($1-\beta$) = 80%;
- c) Média e desvio-padrão da BADS (obtidos no estudo de Krabbendam et al. (1999), foi, respectivamente, 17,6 e 3,3);

Considerando um tamanho efeito de 0,9 para a diferença das escalas entre os grupos, um nível de significância de 5% e um poder de 80%, foi necessário uma **amostra de, no mínimo, 40 pacientes** (20 em cada grupo) para obter significância estatística.

Este cálculo foi obtido por meio da seguinte fórmula:

$$N \cong \frac{2 \times (z_{1-\alpha/2} + z_{\beta})^2}{ES^2} = \frac{2 \times (1,96 + 0,8416)^2}{0,9^2} = 19,4 \cong 20$$

Onde: **Z** é o quantil de uma distribuição normal padrão, **α** é o nível de significância e **β** é o poder do teste, e **ES (effect size)** é o **tamanho de efeito esperado**. Levando em consideração os “**dropout**”, o estudo contou com o total de 48 pacientes.

4.1.5 Seleção dos pacientes

Inicialmente, 60 pacientes foram convidados a participar do estudo. Destes, 54 aceitaram participar e assinaram o TCLE, e preencheram os critérios inclusão. Após o início do estudo, ocorreram abandonos (*dropouts*) de dois do GE e 4 do GC. Dois pacientes (GE) desistiram por não conseguirem comparecer semanalmente às sessões, outros três pacientes por falta de adesão ao tratamento psicossocial (GC) e um paciente por apresentar sintomas delirantes persistentes que impediam sua presença nas sessões (GE).

Os pacientes concluíram o estudo após 30 sessões dos GE e GC (T1) e um seguimento destes pacientes de 6 meses (*follow-up*); 26 pacientes do GE e 22 pacientes do GC.

4.2 Critérios de elegibilidade

4.2.1 Critérios de inclusão

- a) pacientes com diagnóstico de esquizofrenia pela DSM IV-TR (APA,2002), de ambos os sexos, idade entre 18 e 55 anos;
- b) TCLE assinado;
- c) escolaridade mínima: 5 anos (Ensino Fundamental I);
- e) pacientes estáveis com uso de clozapina há ano, e que não foram internados recentemente (3 meses).

4.2.2 Critérios de exclusão

- a) comorbidade diagnóstica de dependência de substância ou outros quadros psiquiátricos do Eixo I;
- b) histórico de traumatismo craniencefálico e/ou outros problemas neurológicos;
- c) história de déficit intelectual;
- d) pacientes que passaram por outros tratamentos psicossociais durante o estudo.

4.3 Medidas de desfecho

As seguintes medidas de desfecho foram utilizadas:

- a) **Avaliação das FE: *Behavioral Assessment of Dysexecutive Syndrome (BADS)*.** A BADS consiste em seis subtestes, com um escore máximo de 24 pontos e avalia os seguintes domínios: controle inibitório e monitoramento do comportamento, planejamento, resolução de problemas e

flexibilidade mental (Wilson et al., 1996). Uma classificação global é obtida: prejudicada, limítrofe, média baixa, média, média alta, superior e muito superior. Esta bateria foi utilizada em alguns estudos (Evans et al., 1997; Krabbendam et al., 1999; Jelicic et al., 2001, Simon et al., 2003, Katz et al., 2007; Katz, Keren, 2011) para avaliar FE em pacientes com esquizofrenia. Embora não tenha sido validada no Brasil para pacientes com esquizofrenia, o uso da BADS mostrou-se sensível para detectar déficits de FE e discriminar diferenças de desempenho entre doenças de Alzheimer e comprometimento cognitivo leve (Canali et al., 2011).

b) Avaliação da funcionalidade: *Direct Assessment of Functional Status* – DAFS-BR. A DAFS-BR avalia a funcionalidade do paciente. Composta por seis domínios, tendo cada subdomínio pontuação diferente (maior pontuação indicando um melhor desempenho), totalizando um total de 106 pontos e um ponto de corte de 96 separando pacientes normais de funcionamento prejudicado em termos da funcionalidade (Pereira et al., 2009).

c) Avaliação das ABVD e AIVD: Inventário de Habilidades de Vida Independente – ILSS-BR. A ILSS-BR possui 86 itens que avaliam a autonomia de pacientes crônicos em nove áreas (alimentação, cuidados pessoais, atividades domésticas, preparo e armazenamento de alimentos, saúde, lazer, administração do dinheiro, transporte e emprego) da vida cotidiana, em termos da frequência com que eles apresentam as habilidades básicas para funcionar de forma independente na comunidade. Os escores variam de zero a quatro. A pontuação zero significa o grau mais baixo de autonomia, e a pontuação quatro, o mais elevado. Este inventário é aplicado no familiar ou cuidador responsável pelo paciente (Bandeira et al., 2003).

d) A avaliação neuropsicológica é composta pelos seguintes instrumentos:

- **Trail Making Test - A e B** – avalia a capacidade de alternar a atenção sobre dois estímulos concorrentes (Spreen, 1998);
- **Digit Span** – avalia a capacidade de amplitude atencional (Spreen, 1998);
- **Stroop Color-Test** – avalia a capacidade de controle inibitório (Spreen, 1998);
- **Wisconsin Card Sorting Test** – avalia a flexibilidade mental, atenção sustentada e a capacidade de formação de conceitos (Heaton et al., 2005);
- **Figura Complexa de Rey – copia**- avalia a capacidade de organização visuoespacial e planejamento (Rey, 1999);
- **Fluência Verbal – FAS** – avalia fluência verbal (Montiel, 2005);
- **Tapping Visual (Spatial Span)** – avaliar as habilidades de memória e organização visuoespaciais (Wechsler, 1997).
- **Eficiência intelectual estimada (Escala Wechsler de Inteligência Abreviada – WASI)** - Subtestes Vocabulário e Matrízes – avaliam a medida estimada da eficiência intelectual dos sujeitos (Wechsler, 2014).

e) Monitoramento dos sintomas psicopatológicos:

- **Escala das Síndromes Positivas e Negativas – PANSS.** Este instrumento é o mais utilizado para avaliação psicopatológica da esquizofrenia e foi empregado com o objetivo de monitorar a interferência da gravidade dos sintomas da esquizofrenia durante o estudo e possibilitar uma maior homogeneização da amostra. Trata-se de uma escala constituída de 30 itens, divididos em subescalas positiva, negativa e geral. A avaliação é feita por meio de informações

obtidas pelo clínico, familiar e por uma entrevista clínica que dura entre 30 e 40 minutos (Chaves; Shirakawa, 2000). Esta escala foi traduzida e adaptada para a população brasileira por Vessoni (1993);

- **Impressão Clínica Global (CGI):** avaliação subjetiva do grau de gravidade da doença (Guy, 1976).

4.4 Intervenções

Nos grupos GE e GC, as intervenções foram realizadas em turmas (A, B, C, D, E) de quatro a cinco indivíduos realizando um total de 30 sessões e quatro tarefas que foram sugeridas para realização no domicílio (tarefas de casa) dos indivíduos com ER. São duas sessões semanais de 1 hora e 30 minutos em horários e dias preestabelecidos. As intervenções grupais aconteceram na sala de TO do Serviço de TO do IPq-HCFMUSP. Foi estabelecido um contrato inicial idêntico para os grupos (experimental e controle) que consistia na necessidade de constância, caso contrário, três faltas consecutivas ou alternadas, determinavam o desligamento do indivíduo no estudo.

4.4.1 Grupo Experimental (GE) – Método OGI

As atividades foram realizadas em grupo (GE) e as tarefas aplicadas foram as ABVD que são as relacionadas ao autocuidado; e as AIVD que são as relacionadas às atividades domésticas, uso de objetos pessoais, locomoção, entre outras. As sessões foram desempenhadas em tempo real, na sala da TO adaptada com materiais e equipamentos específicos de ABVD e AIVD, e em outros espaços externos (supermercado, cafeteria, em domicílio, espaço cultural, entre outros. Os dados da **Tabela 2** descrevem o plano de tratamento destes grupos.

Tabela 2 - Plano de tratamento para os grupos do Método OGI (GE)

Semana	Módulo	Atividades
1° a 2°	Apresentação do grupo. Orientação psicoeducativa: Quais são os prejuízos no funcionamento executivo causados pela esquizofrenia? O que é a TO baseada no método OGI?	Detalhes sobre o tratamento, em que consiste a TO e contrato terapêutico (todos os participantes recebem o conteúdo das aulas). O terapeuta ocupacional expõe o tema e abre para discussão em grupo.
3° a 14°	Tarefas funcionais de ABVD, AIVD e AAVD desempenhadas em tempo real durante as sessões de TO, atividades externas e tarefas de casa.	Grupos de TO baseada no método OGI. Uso do Diagrama e ficha do OGI.
15°	Encerramento das sessões e avaliação do tratamento.	Avaliação dos pacientes e do terapeuta em relação ao tratamento.

4.4.1.1 *Manual do Occupational Goal Intervention (OGI)*¹

O Método OGI é direcionado para os déficits de FE, a fim de que as habilidades necessárias para o estabelecimento de metas sejam executadas de forma eficiente. Isto é, *construir um plano de atividade, estabelecer metas, fazer uma lista do que precisa ser feito, passo a passo, para alcançar a meta, para manter as metas na mente e recordá-las, para regular e monitorar o desempenho*. O intuito da lista de objetivo é impor coerência no comportamento, controlando a ativação ou inibição de ações que promovam ou impeçam a conclusão da tarefa (Katz; Keren, 2011). Os dados da **Tabela 3** descrevem as fases (diagrama) do método OGI.

¹Versão traduzida do Manual do OGI fornecido pela autora Noomi Katz e traduzido pelo Serviço de Terapia Ocupacional do IPQ-HCFMUSP.

Tabela 3 – Diagrama do Método OGI – fases

FASE I	<u>Pare e pense!</u> Orientar e alertar para a tarefa. Discussão inicial de interesses e de tarefas que a pessoa quer trabalhar; aumentar a consciência para as atividades significativas individuais que irão direcionar a escolha de tarefas, e a discussão sobre os principais problemas e dificuldades que afetam o desempenho.
FASE II	<u>Definir a tarefa principal, definir uma meta.</u> Definir o objetivo específico. Esta fase inclui a escolha, definição e estabelecimento de metas.
FASE III	<u>Planejamento:</u> Listar e dividir as metas em submetas. Definir as etapas para alcançar a meta. Recordar o processo, etapas e materiais necessários. Estimativa de duração do desempenho. Aprenda as etapas de codificação e as retenha; memorize o processo.
FASE IV	<u>Fazer, executar a tarefa.</u>
FASE V	<u>Monitoramento</u> Verificar e avaliar os resultados e o processo. Comparar o resultado com a meta definida. Que tipo de problemas/dificuldades você encontrou? Quais os fatores que promoveram e interromperam a realização da meta (realização de tarefas)? Existem formas alternativas para a realização da tarefa?

4.4.1.2 Apresentação para o paciente

Terapeuta: *"Durante as próximas semanas, iremos aprender a utilizar o método OGI para diferentes atividades de acordo com seus interesses. Você (paciente) irá decidir quais são os objetivos e o tipo de atividade, de acordo com as áreas que são importantes para você".*

Quando o terapeuta avalia o nível cognitivo básico do paciente e descobre que ele é baixo, ele deve demonstrar o método, além da explicação verbal.

4.4.1.3 Estrutura do processo e do encontro terapêutico

4.4.1.3.1 Estratégia de apresentação

A estratégia inclui diversas etapas: objetivo, planejamento, desempenho e monitoramento. Durante as primeiras sessões, o terapeuta irá apresentar as fases do método e, em seguida, pedir ao paciente para especificar quais são os passos, de acordo com o método OGI. Se o paciente não se lembrar, o terapeuta irá ajudar, mas será dada assistência aos poucos, por meio de questões dirigidas a fim de incentivá-lo a se lembrar e fazer esforços para encontrar a resposta sozinho.

4.4.1.3.2 Orientação & Esclarecimento

Nesta etapa, o terapeuta irá esclarecer ao paciente quais parecem ser suas áreas problemáticas no desempenho ocupacional. O terapeuta irá pedir ao paciente para identificar atividades que ele gostaria de exercer, ou que ele perceba que se espera que ele execute. Depois que o paciente traz à tona suas queixas, o terapeuta vai ajudar a esclarecê-las com perguntas específicas e direcionadas.

4.4.1.3.3 Definição e fixação de um objetivo

- Decidir sobre o tipo de atividade que deseja executar.
- Depois de identificar as atividades, o terapeuta irá pedir ao paciente para definir o objetivo que deseja alcançar hoje.
- A meta deve ser definida de uma forma que seja possível monitorar e avaliar o resultado.

4.4.1.3.4 Fase de planejamento

- O paciente irá descrever quais passos são necessários para alcançar a meta. **(Forneça pistas por meio de questões norteadoras, tais como: “Quais os materiais e ferramentas são necessários para executar?”, “O que deve ser feito?”, e “O que precisa ser feito primeiro?”);**
- Escrita: O paciente irá escrever os passos indicados na página do programa de atividade **(as etapas podem ser escritas durante a discussão e descrição dos passos pelo cliente);** e
- Aprender: O paciente deverá aprender as etapas do programa memorizando o processo.

O paciente faz uso de uma ficha e o diagrama do OGI para descrever sua meta do dia e plano de atividades de atividades. Os dados do **Quadro 4** descrevem a ficha do OGI.

Quadro 4 – Ficha do OGI**PLANO DA ATIVIDADE – FICHA DO OGI****1ª. Parte – Pare e Pense**

Meta do dia: _____

Vou conseguir a meta do dia? () totalmente () parcialmente () não vou conseguir

Acredito que a nota de meu desempenho será:

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Comentários:

2ª Parte

A- Planeje: As etapas da meta do dia são:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____

Tempo estimado para concluir meta do dia: _____

B-) Decore as etapas

3ª Parte - Execute a tarefa

4ª Parte - Avalie seu desempenho

Alcansei minha meta do dia?

() totalmente () parcialmente () não realizei

O que eu fiz: _____

Dificuldades/problemas apresentados _____

O que eu gostaria de fazer diferente da próxima vez?

OBSERVAÇÕES: _____

4.4.1.3.5 Estágio de desempenho

O paciente irá executar a tarefa de acordo com o plano. A lista dos passos está localizada próxima a ele, para que ele seja capaz de olhá-la quando necessário. Você pode adicionar uma página na qual o paciente marque seu progresso durante a execução. Se ele tiver comentários, deverá escrevê-los nesta página.

Durante o desempenho da tarefa pelo paciente, o terapeuta observa e escreve comentários, como padrões de trabalho, sequência de passos, manipulação de problemas, solução de problemas, comportamentos proeminentes, etc.

4.4.1.3.6 Monitoramento e avaliação de desempenho

Discutir e escrever os pontos do resumo do desempenho da atividade "Verificar a forma".

- 1) Reconstrução do desempenho: ***“O que aconteceu?” e “O que você fez?”*** (se necessário prestar assistência, questionar: ***“Qual foi a primeira coisa que você fez?”***, ***“Como você começou?”***, ***“O que você fez depois?”***. Se a reconstrução não for exata, compare com a observação do terapeuta;
- 2) Avaliações de desempenho: ***Até que ponto eu tenho alcançado o objetivo?***
 - I. ***Não consegui,***
 - II. ***Eu consegui parcialmente,***
 - III. ***Consegui,***
 - IV. ***O que eu fiz bem?***
 - V. ***O que você fez que promoveu o objetivo? Quais foram os problemas ou dificuldades?***

VI. ***O que você aprendeu com essa experiência? O que você faria diferente da próxima vez? Você quer mudar alguma coisa na próxima vez?***

A. Há passos que você esqueceu ou fez em uma ordem errada?

B. Você pretende adicionar ou alterar os passos do trabalho?

C. Você quer mudar o ritmo de trabalho?

D. Existe uma necessidade de prestar atenção em algo que você não tinha notado antes?

E. Se houver mais uma forma de completar a tarefa, qual é?

VII. O que você aprendeu sobre seu desempenho?

VIII. Houve comportamentos proeminentes, como distração frequente, manifestações ruidosas, etc., que podem ser mencionados e discutidos.

4.4.1.4 Informações gerais e orientações para a intervenção

4.4.1.4.1 Estratégia de apresentação

Quando o terapeuta avalia o paciente de nível cognitivo básico e percebe que ele está no nível mais baixo da escala, ele deverá demonstrar o método, além da explicação verbal.

As tarefas escolhidas deverão ser graduadas em dificuldade e complexidade, de acordo com o progresso do cliente. A tarefa mais simples, com apenas alguns passos, será a do início.

O paciente é um participante ativo. Ele vai definir, caracterizar e especificar a área, as dificuldades e vai determinar (decidir) qual tarefa é mais importante para ele. O terapeuta irá pedir questões abertas e objetivas. Recomenda-se usar perguntas abertas que incentivem o cliente a falar.

Duração da sessão: cerca de uma hora e meia.

4.4.1.4.2 Estágio de desempenho

No estágio de desempenho, o terapeuta pode ajudar, fazendo perguntas objetivas, dando instruções e direção de formas diferentes.

O nível de detalhes do programa e sua construção depende do estado do paciente, de suas habilidades e da gravidade de suas dificuldades. Quanto pior a situação do cliente, mais o programa deverá ser estruturado e detalhado. A tarefa será simples, com alguns pequenos passos, que pode ser feita dentro de um período relativamente curto. É recomendado escolher tarefas que façam parte do tratamento e, gradualmente, passar a deveres e tarefas que serão executadas na vida diária do cliente para promover a inclusão e a transferência do desempenho.

A aplicação do processo executivo é realizada em todas as reuniões. É importante praticar e repetir o método em cada sessão a fim de assimilá-lo. O método pode ser combinado com os exercícios e "*dever de casa*". Na fase de controle, o terapeuta irá adicionar sua contribuição sobre o modo de desempenho, mais opções para o enfrentamento, etc.

4.4.2 Grupo-controle (GC) – Atividades Artesanais

Denominado de grupo de atividades artesanais, o procedimento a foi o uso de materiais artesanais (pintura, desenho, telas, madeira e outros) e a proposta foi o paciente realizar atividades de livre escolha, sem interferência do terapeuta ocupacional, isto é, não se utilizou nenhum referencial teórico para condução desses grupos. O terapeuta está presente apenas para observar como os pacientes organizam-se para a execução das atividades artesanais. A **Tabela 4** descreve as atividades artesanais.

Tabela 4 – Plano das atividades artesanais (GC)

Semana	Módulo	Atividades
1º	Apresentação do grupo	Apresentação pessoal dos membros do grupo e explanação dos objetivos do grupo (esclarecimento de regras e horário dos grupos).
2º	Atividades artesanais	Apresentação dos materiais e realização das atividades artesanais de livre escolha de cada membro do grupo.
3º-14º	Sessões de atividades artesanais e tarefas artesanais para realização em casa	Realização de atividades artesanais.
15º	Sessão de atividades artesanais e encerramento	Discussão final e encerramento das sessões.

4.4.3 *Follow-up*

Após o término de ambos os grupos (T1) e a reavaliação das medidas de desfecho, os pacientes serão mantidos apenas em seguimento psiquiátrico, sem outras intervenções psicossociais; depois de 6 meses (T2), as medidas de desfecho serão reaplicadas. Após 6 meses os pacientes serão reavaliados.

5 Análise Estatística

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram analisadas por meio do cálculo de proporções e as variáveis contínuas por meio das estimativas de média e de desvio padrão.

As médias e o desvio-padrão dos dados demográficos e das características clínicas do estudo no baseline foram comparados, utilizando os testes *Chi-square*, *t* de *Student* e exato de *Fisher*. Já a comparação das médias e do desvio-padrão nos três tempos do estudo (*baseline*, pós-tratamento e *follow-up*) foi analisada pelo método estatístico de Análise Linear dos Efeitos Mistos, tendo como covariantes o QI e a escolaridade em anos de estudo. Este tipo de análise equivale a chamada Análise por Intenção de Tratar (*Intention to Treat Analysis- ITT*) no que se refere a questão dos dados perdidos durante o estudo no caso (*missing values*) i.e. abandono do tratamento.

A eficácia das medidas de desfecho foi avaliada, utilizando-se como tamanho de efeito (ES) o *d* de Cohen, que foi calculado subtraindo-se a média do grupo de tratamento menos a média do grupo-controle, dividida pelo desvio-padrão. O *d* Cohen foi interpretado da maneira usual, isto é, com valores de, aproximadamente, 0,2 indicando pequenos efeitos, aqueles entre 0,4-0,6 indicam efeitos médios e aqueles acima de 0,8 indicam efeitos grandes (**Fórmula 1**) (Cohen, 1998). O nível de significância foi fixado em 5%. As análises estatísticas foram realizadas com o Pacote Estatístico para as Ciências Sociais, versão 22.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Fórmula 1

<p style="text-align: center;">d de Cohen</p> $d = \frac{\mu E - \mu C}{Dp \text{ agrupado E e C}}$
--

Legenda da fórmula e ES: μE = média do GE.

μC = média do GC.

Dp agrupado: $\sqrt{[(nE-1) (dpE)^2 + (nC-1) (dp C)^2 / nE + nC - 2]}$.

n = tamanho da amostra.

ES: $\approx 0,2$ = pequeno, $\approx 0,5$ = médio $\approx 0,8$ = grande.

6 Resultados

5 RESULTADOS

Apresentamos abaixo (**Figura 1**) o fluxograma do estudo (Diagrama Consort), nos três tempos do estudo (*baseline*, pós-tratamento e *follow-up*).

Figura 1 - Diagrama Consort

A tabela 5 apresenta os dados demográficos dos grupos de intervenção (OGI) e controle.

Tabela 5 - Dados demográficos da amostra do estudo no *baseline* (N= 54)

Características	OGI (n= 28)	Grupo Controle (n= 26)	Valor -p
Gênero , n (%)			0,381 ^a
Masculino	21 (75,0)	22 (84,6)	
Feminino	7 (25,0)	4 (15,4)	
Estado Civil, n (%)			0,491 ^b
Solteiro	25 (89,3)	26 (100,0)	
Casado	2 (7,1)	-	
Divorciado	1 (3,6)	-	
Ocupação, n (%)			0,326 ^b
Estudante	1 (3,6)	2 (7,7)	
Empregado	-	-	
Desempregado	18 (64,3)	14 (53,8)	
Aposentado	5 (17,9)	9 (34,6)	
Auxílio Saúde	4 (14,3)	1 (3,8)	
Idade (anos), média (DP)	38,04 (8,49)	37,35 (8,55)	0,767 ^c
Escolaridade (anos), média (DP)	11,50 (2,96)	10,04 (2,69)	0,064 ^c
Quociente Intelectual (QI), média (DP)	79,79 (14,87)	75,00 (10,90)	0,192 ^c
Idade de início da doença (anos), média (DP)	20,54 (3,28)	19,50 (4,48)	0,335 ^c
Número de hospitalização, média (DP)	1,96 (1,17)	2,65 (2,06)	0,142 ^c
Dose de clozapina (mg/dia), média (SD)	374,11 (226,02)	298,08 (230,43)	0,227 ^c

NOTA: OGI = *occupational goal intervention*; $p \leq 0.05$.

^a Teste Chi-square

^b Teste exato de Fisher

^c Teste Student

A seguir são apresentadas os resultados das análises estatísticas segundo dois tipos de tabela:

Tipo A- contém a Análise Linear ao longo dos 3 tempos do estudo, por meio do método de *Mixed Models*. Nelas são apresentadas as médias e desvios padrão de cada uma das variáveis analisadas, as interações produzidas e os respectivos

efeitos das covariadas (escolaridade e QI). Na sequência são apresentados os gráficos ilustrativos deste tipo de análise.

Tipo B- análise do ES expressa por meio do *d* de Cohen onde são apresentadas as médias e desvios padrão e respectivos intervalos de confiança.

Os resultados estatisticamente significantes estão realçados em negrito.

Tabela 6 A - Comparação das médias e desvio padrão nos três tempos do estudo e as respectivas interações ao longo do tempo na PANSS e CGI, covariáveis: com escolaridade e Quociente Intelectual (QI)

NOTA: PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; OGI= Occupational Goal Intervention; CGI = Clinical Global

MONITORA- MENTO DOS SINTOMAS	BASELINE	PÓS- TRATAMENT O	FOLLOW- UP	Valor-p		COVARIÁVEIS		
PANSS	Média (DP)	Média(DP)	Média(DP)	Grup o	Tempo	Interação	QI	Escolaridade
Positiva				0,47	0,02	0,61	0,68	0,37
Grupo controle	17,73(5,50)	16,82(5,62)	15,82(5,40)					
Grupo OGI	18,64(5,44)	16,77(5,70)	16,04(4,67)					
Negativa				0,41	0,01	0,44	0,00	0,67
Grupo controle	20,69(8,55)	19,14(9,09)	18,36(9,76)					
Grupo OGI	18,36(7,80)	17,77(7,43)	15,15(5,97)					
Geral				0,54	0,01	0,04	0,03	0,97
Grupo controle	40,15(9,98)	36,05(11,24)	39,18(13,11)					
OGI	38,00(10,87)	36,00(8,02)	33,85(8,06)					
Total				0,65	0,00	0,23	0,02	0,92
Grupo controle	78,58(20,38)	72,05(23,74)	73,36(26,03)					
Grupo OGI	74,96(21,82)	70,19(17,96)	65,04(16,65)					
CGI				0,10	0,00	0,00	0,40	0,10
Grupo controle	4,38(1,13)	3,27(1,24)	3,59(1,26)					
Grupo OGI	4,21(1,42)	2,31(0,92)	2,62(1,23)					

Impression; QI= Quociente Intelectual ; DP=desvio padrão; $p \leq 0,05$.

Monitoramento dos sintomas	GRUPOS	TEMPO		
		T0	T1	T2
PANSS	Grupo-controle	78,58	72,05	73,36
Total	Grupo OGI	74,96	70,19	65,04

p tempo= **0,00**;

p interação= 0,23

Figura 2 - Médias (DP) da PANSS no *baseline*, pós-tratamento e *follow-up*

Monitoramento dos sintomas	GRUPOS	TEMPO		
		T0	T1	T2
CGI	Grupo-controle	4,38	3,27	3,59
	Grupo OGI	4,21	2,31	2,62

p tempo= 0,00
p interação=0,00

Figura 3 - Médias (DP) do CGI no baseline, pós-tratamento e *follow-up*

Tabela 6 B - Tamanhos de efeitos (ES) e Intervalo de confiança (IC) da PANSS e CGI (monitoramento dos sintomas durante o estudo) nos três tempos do estudo de pacientes do grupo OGI comparado com o grupo-controle (GC)

Monit. dos sintomas	BASELINE					PÓS-TRATAMENTO					FOLLOW-UP				
	OGI N=28	GC N=26	ES	IC		OGI N= 26	GC N=22	ES	IC		OGI N= 26	GC N=22	ES	IC	
PANNS				Menor	Maior				Menor	Maior				Menor	Maior
Positiva	18,64(5,44)	17,81(5,64)	0,15	-0,39	0,68	16,50(5,86)	16,24(5,56)	0,05	-0,59	0,68	15,95(5,09)	15,53(5,42)	0,08	-0,55	0,71
Negativa	18,36(7,81)	20,73(8,59)	-0,29	-0,82	0,25	17,45(7,85)	18,59(8,14)	-0,14	-0,77	0,49	15,18(5,97)	18,41(9,82)	-0,41	-1,04	0,24
Geral	38,00(10,87)	40,27(10,17)	-0,22	-0,75	0,32	35,45(8,39)	35,71(12,02)	-0,02	-0,66	0,61	33,36(8,04)	37,65(12,70)	-0,42	-1,05	0,23
TOTAL	74,96(21,83)	78,81(20,75)	-0,18	-0,71	0,36	69,00(18,91)	70,59(24,43)	-0,07	-0,71	0,56	64,50(17,25)	71,59(25,97)	-0,33	-0,96	0,31
CGI	4,21(1,42)	4,38(1,13)	-0,13	-0,66	0,40	2,36(1,04)	3,41(1,12)	-0,97	-1,62	0,28	2,36(1,04)	3,41(1,12)	-0,97	-1,62	-0,28

NOTA: PANSS = *Positive and Negative Syndrome Scale*; OGI= *Occupational Goal Intervention*; CGI = *Clinical Global Impression*; QI= *Quociente de Inteligência*; EF= *Effect Size*; IC= *Intervalo de confiança*;GC= grupo controle.

Tabela 7 A - Comparação das médias e desvio padrão nos três tempos do estudo, e as respectivas interações ao longo do tempo de funções executivas (BADS), resultados funcionais (DAFS-BR), autonomia (ILSS-BR) e psicopatologia (PANSS), covariáveis com escolaridade e quociente intelectual (QI) (N=48)

MEDIDAS DE DESFECHO	BASELIN E	PÓS- TRATAMENTO	FOLLOW- UP	Valor-p			COVARIÁVEIS	
	Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	Grupo	Tempo	Interaçã o	QI	Escolaridade
BADS. I TROCA DE CARTAS				0,19	0,05	0,06	0,00	0,72
GRUPO CONTROLE	1,40(1,38)	1,45(1,43)	1,45(1,53)					
GRUPO OGI	1,71(1,56)	1,76(1,58)	2,65(1,29)					
BADS II PROGRAMA DE AÇÃO				0,05	0,00	0,93	0,00	0,33
GRUPO CONTROLE	2,28(1,56)	2,72(1,48)	2,86(1,48)					
GRUPO OGI	2,89(1,31)	3,46(1,24)	3,65(0,79)					
BADS III BUSCA DA CHAVE				0,50	0,42	0,40	0,02	0,43
GRUPO CONTROLE	0,96(1,36)	0,72(1,12)	0,95(1,09)					
GRUPO OGI	1,10(1,31)	1,46(1,44)	1,57(1,33)					
BADS V MAPA DO ZOOLOGICO				0,30	0,04	0,99	0,09	0,29
GRUPO-CONTROLE	1,20(1,08)	1,31(1,08)	0,90(1,10)					
GRUPO OGI	1,60(1,10)	1,69(1,12)	1,30(1,04)					
BADS VI SEIS ELEMENTOS				0,65	0,51	0,73	0,04	0,39
GRUPO CONTROLE	2,20(1,47)	2,36(1,04)	2,27(1,12)					
GRUPO OGI	2,35(0,98)	2,57(1,02)	2,69(0,67)					
BADS TOTAL				0,05	0,07	0,79	0,00	0,51
GRUPO CONTROLE	8,68(5,04)	9,63(4,74)	9,36(4,89)					
GRUPO OGI	11,42(4,91))	12,46(4,57)	12,73(3,68)					
DAFS-BR. I O.TEMPORAL				0,18	0,00	0,00	0,32	0,44
GRUPO CONTROLE	13,20(4,32)	14,72(3,41)	14,18(3,74)					
GRUPO OGI	15,50(1,29)	15,61(1,26)	15,42(1,06)					
DAFS-BR. II COMUNICAÇÃO				0,24	0,85	0,61	0,00	0,06
GRUPO CONTROLE	11,72(4,27)	11,40(3,62)	11,54(3,55)					
GRUPO OGI	13,07(2,24)	13,53(1,81)	13,11(2,62)					
DAFS-BR. III HAB. P/ LIDAR C/ DINHEIRO				0,36	0,10	0,77	0,04	0,0
GRUPO-CONTROLE	17,64(7,18)	18,77(6,97)	17,90(6,12)					
GRUPO OGI	21,35(6,08)	21,88(5,60)	20,80(6,97)					
DAFS-BR. IV HABILIDADE P/ COMPRAS				0,64	0,00	0,88	0,00	0,54
GRUPO CONTROLE	12,36(3,32)	13,86(3,68)	14,22(3,32)					
GRUPO OGI	13,50(3,13)	14,61(2,54)	14,84(2,86)					
DAFS-BR. V VESTIR-SE/HIGIENE				0,14	0,93	0,52	0,59	0,45
GRUPO CONTROLE	12,56(1,29)	12,40(1,59))	12,54(1,18))					
GRUPO OGI	12,89(0,56)	13,00(0,00))	12,96(0,19))					

continua

Tabela 7A - Comparação das médias e desvio padrão nos três tempos do estudo, e as respectivas interações ao longo do tempo de funções executivas (BADS), resultados funcionais (DAFS-BR), autonomia (ILSS-BR) e psicopatologia (PANSS), covariáveis com escolaridade e quociente intelectual (QI) (N=48)

MEDIDAS DE DESFECHO	BASELINE Média (DP)	PÓS- TRATAMENTO Média (DP)	FOLLOW- UP Média (DP)	Valor-p			COVARIÁVEIS		conclusão
				Grupo	Tempo	Interação	QI	Escolaridade	
DAFS-BR. VI- ALIMENTAR- SE				0,22	0,03	0,64	0,99	0,03	
GRUPO-CONTROLE	10,00(0,00)	10,13(0,63)	9,81(0,58)						
GRUPO OGI	10,00(0,00)	10,00(0,00)	9,84(0,78)						
DAFS-BR. TOTAL				0,17	0,00	0,58	0,00	0,03	
GRUPO CONTROLE	77,08(16,41)	81,13(15,62)	80,40(14,59)						
GRUPO OGI	86,00(9,62)	88,76(8,11)	86,92(10,92)						
ILSS-BR. ALIMENTAÇÃO				0,16	0,53	0,06	0,67	0,12	
GRUPO CONTROLE	2,84(0,83)	2,64(0,72)	2,64(0,60)						
GRUPO OGI	2,91(0,67)	3,16(0,57)	3,08(0,63)						
ILSS-BR. CUIDADOS PESSOAIS				0,04	0,25	0,20	0,11	0,23	
GRUPO CONTROLE	2,86(0,96)	2,66(0,89)	2,54(1,03)						
GRUPO OGI	3,14(0,64)	3,32(0,51)	3,21(0,56)						
ILSS-BR. ATIV.DOMÉSTICAS				0,28	0,78	0,05	0,07	0,04	
GRUPO CONTROLE	2,11(1,01)	1,86(1,06)	1,80(1,13)						
GRUPO OGI	2,17(1,05)	2,49(0,71)	2,57(0,91)						
ILSS-BR. PREP.ARMZ.ALIMENTOS				0,00	0,05	0,06	0,03	0,16	
GRUPO-CONTROLE	2,04(1,05)	2,08(1,04)	1,90(1,23)						
GRUPO OGI	2,67(0,84)	3,18(0,46)	3,10(0,55)						
ILSS-BR: SAÚDE				0,05	0,20	0,45	0,06	0,20	
GRUPO CONTROLE	2,38(0,84)	2,44(0,90)	2,32(0,77)						
GRUPO OGI	2,70(0,83)	2,94(0,61)	3,01(0,68)						
ILSS-BR. ADMINISTRAÇÃO DO DINHEIRO				0,00	0,50	0,16	0,01	0,06	
GRUPO CONTROLE	1,70(1,07)	1,62(0,96)	1,58(1,03)						
GRUPO OGI	2,21(0,81)	2,58(0,76)	2,54(0,83)						
ILSS-BR. TRANSPORTE				0,07	0,05	0,26	0,15	0,09	
GRUPO-CONTROLE	2,35(1,00)	2,32(0,97)	2,02(1,14)						
GRUPO OGI	2,69(0,83)	2,99(0,75)	2,82(0,74)						
ILSS-BR: LAZER				0,07	0,00	0,07	0,01	0,18	
GRUPO CONTROLE	1,41(0,60)	1,55(0,68)	1,50(0,73)						
GRUPO OGI	1,55(0,77)	2,13(0,74)	2,12(0,83)						
ILSS-BR. EMPREGO				0,85	0,13		0,45	0,72	
GRUPO CONTROLE	-	-	1,83(0,24)						
GRUPO OGI	2,00(0,86)	1,75(1,08)	1,60(0,71)						
ILSS-BR. TOTAL				0,00	0,01	0,01	0,01	0,04	
GRUPO CONTROLE	2,20(0,74)	2,13(0,69)	2,03(0,75)	2,20	0,74				
GRUPO OGI	2,47(0,55)	2,83(0,36)	2,76(0,52)	2,47	0,55				

NOTA: GC=grupo controle; DP= desvio padrão; QI= Quociente de Inteligência; $p \leq 0,005$.

MEDIDA DE DESFECHO	GRUPOS	TEMPO		
		T0	T1	T2
BADs TOTAL	Grupo-controle	8,68	9,64	9,36
	Grupo OGI	11,43	12,46	12,73

p tempo= 0,07
p interação= 0,79

Figura 4 - Médias (DP) da BADs total no *baseline*, pós-tratamento e *follow-up*

MEDIDA DE DESFECHO	GRUPOS	TEMPO		
		T0	T1	T2
DAFS TOTAL	Grupo-controle	77,08	81,14	80,41
	Grupo OGI	86,00	88,77	86,92

p tempo= 0,00

p interação = 0,58

Figura 5 - Médias (DP) da DAFS total no *baseline*, pós-tratamento e *follow-up*

MEDIDA DE DESFECHO	GRUPOS	TEMPO		
		T0	T1	T2
ILSS-BR	Grupo-controle	2,21	2,14	2,04
TOTAL	Grupo OGI	2,48	2,84	2,76

p grupo= 0,00
p tempo= 0,01
p interação= **0,01**

Figura 6 - Médias (DP) da ILSS total no *baseline*, pós-tratamento e *follow-up*

Tabela 7 B - Tamanhos de efeitos (ES) e intervalo de confiança (IC) das medidas de desfecho primário (BADs) e secundários (DAFS-BR e ILSS-BR) nos três tempos do estudo de pacientes do grupo OGI comparado com o grupo-controle (GC)

Medidas de desfecho	BASELINE					PÓS-TRATAMENTO					FOLLOW-UP				
	OGI N= 28	GC N=26	ES	IC		OGI N= 26	GC N= 22	ES	IC		OGI N=26	GC N= 22	ES	IC	
				menor	maior				menor	maior				menor	maior
BADS 1	1,71(1,56)	1,40(1,38)	0,21	-0,33	0,75	1,86(1,64)	1,12(1,27)	0,50	-0,15	1,13	2,68(1,32)	1,35(1,50)	0,95	0,26	1,59
BADS 2	2,89(1,31)	2,28(1,57)	0,43	-0,13	0,96	3,36(1,33)	2,71(1,49)	0,47	-0,18	1,10	3,64(0,85)	2,94(1,39)	0,62	-0,04	1,26
BADS 3	1,11(1,31)	0,96(1,37)	0,11	-0,43	0,65	1,55(1,53)	0,53(1,07)	0,75	0,08	1,39	1,50(1,41)	0,88(1,11)	0,48	-0,17	1,11
BADS 5	1,61(1,10)	1,20(1,08)	0,37	-0,18	0,91	1,64(1,18)	1,18(0,95)	0,42	-0,22	1,05	1,27(1,12)	1,12(1,14)	0,29	-0,35	0,92
BADS 6	2,36(0,99)	2,20(1,47)	0,13	-0,42	0,66	2,41(0,96)	2,41(1,00)	0,00	-0,64	0,63	2,64(0,73)	0,73(1,11)	0,31	-0,33	0,94
TOTAL	11,43(4,92)	8,68(5,05)	0,55	-0,01	1,09	12,27(4,84)	9,00(3,970)	0,73	0,06	1,37	12,50(3,86)	3,86(4,60)	0,69	0,03	1,33
DAFS I	15,21(1,91)	13,20(4,32)	0,62	0,05	1,16	15,55(1,37)	15,18(2,13)	0,21	-0,43	0,84	15,45(1,10)	14,71(2,23)	0,44	-0,20	1,08
DAFS II	13,04(2,27)	11,72(4,28)	0,39	-0,16	0,93	13,64(1,84)	11,76(3,63)	0,68	0,01	1,31	13,18(2,74)	11,59(3,54)	0,50	-0,14	1,14
DAFS III	21,11(6,24)	17,64(7,18)	0,52	-0,04	1,06	22,32(5,37)	19,65(6,52)	0,45	-0,20	1,08	20,73(6,86)	19,29(5,77)	0,22	-0,42	0,85
DAFS IV	13,43(3,07)	12,36(3,33)	0,33	-0,21	0,87	14,45(2,70)	14,00(3,30)	0,15	-0,48	0,78	14,91(3,08)	14,18(2,98)	0,24	-0,40	0,87
DAFS V	12,89(0,57)	12,56(1,29)	0,34	-0,21	0,88	13,00(0,00)	12,41(1,70)	0,53	-0,13	1,16	12,95(0,21)	12,41(1,330)	0,60	-0,05	1,25
DAFS VI	10,00(0,00)	10,00(0,00)	-	-	-	10,00(0,00)	10,00(0,00)	-	-	-	9,82(0,85)	9,76(0,660)	0,07	-0,57	0,70
Total	85,36(10,01)	77,08(16,42)	0,62	0,06	1,16	89,09(8,25)	82,76(13,48)	0,58	-0,07	1,22	86,95(11,19)	82,18(12,97)	0,39	-0,25	1,03
ILLS I	2,92(0,67)	2,84(0,83)	0,10	-0,44	0,63	3,15(0,61)	2,81(0,72)	0,51	-0,13	1,15	3,07(0,68)	2,77(0,48)	0,48	-0,17	1,12
ILLS II	3,15(0,64)	2,86(0,96)	0,35	-0,19	0,88	3,32(0,54)	2,60(0,96)	0,94	0,27	1,61	3,21(0,60)	2,49(1,06)	0,86	0,18	1,50
ILLS III	2,18(1,06)	2,12(1,02)	0,06	-0,48	0,59	2,48(0,76)	1,77(1,08)	0,76	0,10	1,41	2,64(0,95)	1,68(1,04)	0,98	0,28	1,63
ILLS IV	2,68(1,84)	2,04(1,05)	0,67	0,11	1,21	3,15(0,48)	2,13(1,02)	1,31	0,61	2,00	3,10(0,59)	1,88(1,19)	1,37	0,63	2,05
ILLS V	2,70(0,83)	2,38(0,85)	0,38	-0,17	0,91	2,90(0,63)	2,52(0,88)	0,50	-0,15	1,14	3,05(0,69)	2,27(0,75)	1,08	0,37	1,75
ILLS VI	2,21(0,82)	1,70(1,08)	0,54	-0,01	1,07	2,53(0,81)	1,65(0,98)	0,97	0,30	1,64	2,56(0,86)	1,45(1,09)	1,15	0,43	1,82
ILLS VII	2,69(0,84)	2,35(1,00)	0,37	-0,17	0,90	2,92(0,78)	2,44(0,0,86)	0,58	-0,07	1,22	2,72(0,75)	2,03(1,10)	0,75	0,08	1,39
ILLS VIII	1,56(0,77)	1,42(0,61)	0,20	-0,33	0,74	2,11(0,74)	1,67(0,72)	0,58	-0,06	1,23	2,06(0,89)	1,35(0,65)	0,89	0,21	1,53
ILSS IX	2,00(0,87)	-	1,63	-	-	1,76(1,09)	-	0,75	-	-	1,60(0,72)	1,83(0,24)	-0,36	-1,99	1,42
TOTAL	2,48(0,55)	2,21(0,75)	0,41	-0,13	0,95	2,80(0,38)	2,20(0,70)	1,09	0,42	1,77	2,75(0,56)	2,00(0,72)	1,19	0,48	1,85

NOTA: BADs1= troca de cartas; BADs 2= programa de ação; BADs 3= busca da chave; BADs 5= mapa do zoológico; BADs 6= seis elementos; DAFS I= orientação temporal; DAFS II= comunicação; DAFS III= habilidade para lidar com o dinheiro; DAFS IV= habilidade para fazer compras; DAFS V= vestir-se e higiene; DAFS VI= alimentar-se; ILSS-BR I alimentação; ILSS-BR II=cuidados pessoais; ILSS-BR III= atividades domésticas; ILSS-BR IV= preparação e armazenamento de alimentos; ILSS-BR V = saúde; ILSS-BR VI = administração do dinheiro; ILSS-BR VII= transporte; ILSS-BR VIII= lazer; ILSS-BR IX= emprego; ES= *effect size*; IC= intervalo de confiança.

Tabela 8 A - Comparação das médias e desvio padrão nos três tempos do estudo e as respectivas interações ao longo do tempo da cognição (bateria neuropsicológica) covariáveis com escolaridade, e quociente intelectual (QI) (N=48)

	T0	T1	T2	Valor-p				
	Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	Grupo	Tempo	Interação	QI	Escolaridade
TRAIL.A				0,73	0,07	0,36	0,38	0,20
Grupo controle	87,08(84,34)	110,33(158,92)	68,62(69,06)					
Grupo OGI	58,52(40,06)	69,32(69,72)	47,45(25,92)					
TRAIL.B				0,60	0,60	0,57	0,28	0,38
Grupo controle	189,59(144,70)	227,79(299,75)	233,12(354,86)					
Grupo OGI	150,70(100,70)	133,81(50,44)	133,40(79,86)					
STROOP.1T				0,06	0,09	0,07	0,84	0,03
Grupo controle	30,02(15,21)	23,36(14,93)	28,10(12,83)					
Grupo OGI	28,08(13,39)	25,78(12,08)	24,63(14,45)					
STROOP.2T				0,79	0,23	0,65	0,29	0,34
Grupo controle	36,62(32,71)	29,52(19,57)	35,31(41,49)					
Grupo OGI	29,51(13,52)	28,33(15,17)	28,26(15,70)					
STROOP.3T				0,81	0,04	0,37	0,23	0,68
Grupo controle	59,15(79,47)	44,25(27,75)	61,89(97,00)					
Grupo OGI	42,34(19,03)	41,95(20,99)	37,56(18,44)					
STROOP.1E				0,20	0,32	0,84	0,60	0,20
Grupo controle	0,20(0,50)	0,13(0,50)	0,06(0,24)					
Grupo OGI	0,57(1,85)	0,00(0,00)	0,14(0,47)					
STROOP.2E				0,33	0,63	0,35	0,07	0,11
Grupo controle	1,16(3,83)	0,25(0,77)	0,35(0,61)					
Grupo OGI	0,43(2,08)	0,05(0,21)	0,18(0,59)					
STROOP.3E.				0,20	0,15	0,72	0,20	0,11
Grupo controle	1,56(2,52)	0,69(1,49)	0,47(0,72)					
Grupo OGI	1,68(2,60)	0,73(1,58)	0,86(1,64)					
FLUÊNCIA.F				0,39	0,39	0,63	0,09	0,62
Grupo controle	9,76(4,70)	10,47(5,06)	10,53(4,90)					
Grupo OGI	10,00(4,07)	11,05(4,25)	11,73(3,30)					
FLUÊNCIA.A				0,84	0,22	0,92	0,09	0,76
Grupo controle	9,64(4,15)	9,29(4,77)	9,94(4,71)					
Grupo OGI	10,00(3,75)	9,73(3,89)	10,86(3,63)					

continua

Tabela 8 A - Comparação das médias e desvio padrão nos três tempos do estudo e as respectivas interações ao longo do tempo da cognição (bateria neuropsicológica) covariáveis com escolaridade, e quociente intelectual (QI) (N=48) conclusão

	T0	T1	T2	Valor-p				
	Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	Grupo	Tempo	Interação	QI	Escolaridade
FLUÊNCIA.S.				0,58	0,54	0,63	0,13	0,86
Grupo controle	8,88(4,58)	10,35(5,60)	10,41(4,36)					
Grupo OGI	9,96(3,21)	10,00(3,95)	10,64(3,86)					
FLUÊNCIA.TOTAL.				0,70	0,27	0,95	0,07	0,67
Grupo controle	27,64(12,16)	29,44(14,83)	29,71(13,38)					
Grupo OGI	29,11(10,27)	30,82(10,94)	33,32(9,63)					
WISCONSIN.CORRETAS				0,11	0,01	0,67	0,00	0,49
Grupo controle	1,28(1,14)	1,88(1,22)	1,94(1,12)					
Grupo OGI	1,64(1,03)	1,95(1,29)	2,05(1,21)					
WISCONSIN.ERROS				0,30	0,49	0,37	0,00	0,63
Grupo controle	29,96(12,75)	26,59(10,42)	27,71(8,82)					
Grupo OGI	23,93(9,40)	25,55(9,01)	25,95(7,67)					
DÍGITOS.DIRETOS				0,54	0,43	0,27	0,89	0,52
Grupo Controle	8,12(2,57)	8,06(2,14)	8,00(1,41)					
Grupo OGI	8,64(1,87)	8,05(2,17)	8,68(1,81)					
DÍGITOS.INDIRETOS				0,10	0,21	0,08	0,50	0,24
Grupo controle	3,72(1,97)	4,06(1,78)	4,12(1,93)					
Grupo OGI	4,11(2,04)	3,95(1,46)	4,00(1,60)					
SPATIAL.D: Bruto				0,34	0,12	0,69	0,40	0,11
Grupo controle	6,76(2,96)	6,18(2,86)	6,65(2,83)					
Grupo OGI	6,25(3,01)	6,77(2,22)	9,86(14,06)					
SPATIAL.I: Bruto				0,67	0,01	0,42	0,58	0,01
Grupo controle	4,24(2,05)	3,82(2,04)	4,41(2,32)					
Grupo OGI	4,07(2,36)	4,55(2,02)	4,81(2,40)					
FIGURA.REY.Cópia				0,84	0,28	0,16	0,14	0,15
Grupo controle	21,44(8,66)	19,94(8,38)	22,85(8,85)					
Grupo OGI	24,25(9,03)	24,50(9,77)	23,41(11,62)					
FIGURA.REY.PERCENTIL				0,55	0,93	0,44	0,06	0,63
Grupo controle	19,60(25,74)	17,65(21,66)	22,94(23,65)					
Grupo OGI	24,64(23,33)	33,18(32,86)	82,86(213,17)					

NOTA: T0= *baseline*; T1= pós-tratamento; T2= *follow-up*; DP= desvio padrão; QI= Quociente Intelectual; $p \leq 0,005$.

Tabela 8 B - Tamanhos de efeitos (ES) e intervalo de confiança (IC) da bateria neuropsicológica nos três tempos do estudo de pacientes do grupo OGI comparado com o grupo-controle (GC)

BATERIA NEUROP.	BASELINE					PÓS-TRATAMENTO					FOLLOW-UP				
	OGI N=28	GC N= 26	ES	IC		OGI N= 26	GC N=22	ES	IC		OGI N=26	GC N=22	ES	IC	
				Menor	Maio r				Menor	Maio r				Menor	Maio r
TRAIL A	58,52(40,06)	87,08(84,34)	-0,44	-0,98	0,11	69,32(69,72)	110,33(158,92)	-0,35	-0,98	0,29	47,45(25,92)	68,62(69,06)	-0,43	-1,06	0,22
TRAIL B	150,70(100,7)	189,59(144,70)	-0,32	-0,85	0,23	133,81(50,44)	227,79(299,75)	-0,46	-1,10	0,20	133,40(79,86)	233,12(354,86)	-0,41	-1,04	0,23
STROOP T1	28,08(13,39)	30,02(15,21)	-0,14	-0,67	0,41	25,78(12,06)	23,36(14,93)	0,18	-0,46	0,81	24,63(14,45)	28,10(12,83)	-0,25	-0,88	0,39
STROOP T2	29,51(13,52)	36,62(32,71)	-0,29	-0,83	0,26	28,33(15,17)	29,52(19,57)	-0,07	-0,71	0,58	28,26(15,70)	35,31(41,49)	-0,24	-0,87	0,40
STROOP T3	42,34(19,03)	59,15(79,47)	-0,30	-0,84	0,25	41,95(20,99)	44,25(27,75)	-0,10	-0,74	0,55	37,56(18,48)	61,89(97,00)	-0,37	-1,00	0,27
STROOP E1	0,57(1,85)	0,20(0,50)	0,27	-0,28	0,80	0,00(0,00)	0,13(0,50)	-0,39	-1,03	0,27	0,14(0,47)	0,06(0,24)	0,20	-0,44	0,83
STROOP E2	0,43(2,08)	1,16(3,83)	-0,24	-0,78	0,30	0,05(0,21)	0,25(0,77)	-0,39	-1,03	0,27	0,18(0,59)	0,35(0,61)	-0,29	-0,92	0,35
STROOP E3	1,68(2,60)	1,5(2,5)	0,05	-0,49	0,58	0,73(1,58)	0,69(1,49)	0,03	-0,62	0,67	0,86(1,64)	0,47(0,72)	0,30	-0,35	0,93
FLUÊNCIA F	10,00(4,07)	9,76(4,70)	0,05	-0,49	0,59	11,05(4,25)	10,47(5,06)	0,12	-0,51	0,76	11,73(3,30)	10,53(4,90)	0,29	-0,35	0,92
FLUÊNCIA A	10,00(3,75)	9,64(4,15)	0,09	-0,45	0,63	9,73(3,89)	9,29(4,77)	0,10	-0,53	0,73	10,86(3,63)	9,94(4,71)	0,22	-0,42	0,85
FLUÊNCIA S	9,96(3,21)	8,88(4,58)	0,28	-0,27	0,81	10,00(3,95)	10,35(5,60)	-0,07	-0,71	0,56	10,64(3,86)	10,41(4,36)	0,05	-0,58	0,69
FLUÊNCIA TOTAL	29,11(10,27)	27,64(12,16)	0,13	-0,41	0,67	30,82(10,94)	29,44(14,83)	0,11	-0,54	0,75	33,32(9,63)	29,71(13,38)	0,32	-0,33	0,95
WCST corretas	1,64(1,03)	1,28(1,14)	0,34	-0,21	0,87	1,95(1,29)	1,88(1,22)	0,06	-0,58	0,69	2,05(1,21)	1,94(1,12)	0,09	-0,55	0,73
WCTS ERROS	23,93(9,40)	29,96(12,75)	-0,54	-1,08	0,01	25,55(9,01)	26,59(10,42)	-0,11	-0,74	0,53	25,95(7,67)	27,71(8,82)	-0,21	-0,84	0,43
DÍGITOS diretos	8,64(1,87)	8,12(2,57)	0,23	-0,31	0,77	8,05(2,17)	8,06(2,14)	-0,01	-0,64	0,63	8,68(1,81)	8,00(1,41)	0,41	-0,23	1,04
DÍGITOS indiretos	4,11(2,09)	3,72(1,97)	0,19	-0,35	0,73	3,95(1,46)	4,06(1,78)	-0,06	-0,70	0,57	4,00(1,60)	4,12(1,93)	-0,07	-0,70	0,57
SPATIAL direto	6,25(3,01)	6,76(2,96)	-0,17	-0,71	0,37	6,77(2,22)	6,18(2,86)	0,24	-0,40	0,87	9,86(14,06)	6,65(2,86)	0,30	-0,34	0,93
SPATIAL indiretos	4,07(2,36)	4,24(2,05)	-0,08	-0,61	0,46	4,55(2,02)	3,82(2,04)	0,36	-0,29	0,99	4,81(2,40)	4,41(2,32)	0,17	-0,48	0,81
F.REY cópia	24,25(9,03)	21,44(8,66)	0,32	-0,23	0,86	24,50(9,77)	19,94(8,38)	0,50	-0,16	1,13	23,41(11,62)	22,85(8,85)	0,05	-0,58	0,68
F. REY. percentil	24,64(23,33)	19,60(25,74)	0,21	-0,34	0,74	33,18(32,86)	17,65(21,66)	0,54	-0,11	1,18	82,86 (213,17)	22,94(23,65)	0,38	-0,28	1,01

NOTA: ES= *effect size*; IC= intervalo de confiança; GC= grupo controle.

7 Discussão

7 DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou evidências de que a intervenção de TO baseada no método OGI apresentou eficácia clínica expressa em termos de ES de médios a altos nas medidas de desfecho primário – nas seguintes subtarefas da BADS: troca de cartas ($d=0,50$); programa de ação ($d=0,47$); busca da chave ($d=0,75$); mapa do zoológico ($d=0,42$); BADS total ($d=0,73$) no pós-tratamento ($d=0,73$), com um aumento em certas subtarefas: troca de cartas ($d=0,95$); programa de ação ($d=0,62$); uma pequena redução nas subtarefas: busca da chave ($d=0,48$) e BADS ($d=0,69$) no follow-up, mas mesmo assim mantendo um bom ES. Na análise linear, não foram observados efeitos de interação (grupo x tempo). Estes resultados podem representar melhoras relacionadas à capacidade de controle inibitório, planejamento, resolução de problemas e flexibilidade mental considerados importantes domínios de FE. Pode-se concluir que, em termos do desfecho primário a BADS detectou mudanças no processamento executivo dos pacientes com ER. É importante ressaltar que este é o único estudo que utilizou a BADS para avaliação de FE em pacientes com ER.

Em relação às medidas de desfechos secundários, observa-se que houve ES médio a alto nas seguintes subtarefas da DAFS-BR: comunicação ($d=0,68$); habilidade para lidar com o dinheiro ($d=0,45$); habilidade para compras ($d=0,53$); DAFS-BR TOTAL ($d=0,58$) no pós-tratamento, porém esta melhora sustentou-se apenas nas seguintes subtarefas: orientação ($d=0,44$); na habilidade para compras ($d=0,60$); com redução, mesmo assim, mantendo um bom ES na subtarefa comunicação ($d=0,50$) no follow-up. Na análise linear, obteve-se efeito de interação (grupo x tempo) apenas na subtarefa orientação ($p=0,00$).

O maior impacto de melhora funcional dos sujeitos deste estudo foi observado por meio de informações dadas pelos familiares avaliados pelo **ILSS-BR**. Os resultados de ES na **ILSS-BR total** foram de médios a altos no

pós-tratamento em todos os itens do inventário: alimentação ($d=0,51$); cuidados pessoais ($d=0,94$); atividades domésticas ($d=0,76$); preparação e armazenamento de alimentos ($d=1,31$); manutenção da saúde ($d=0,50$); administração do dinheiro ($d=0,97$); uso do transporte ($d=0,58$); lazer ($d=0,58$); emprego ($d=0,75$) e ILSS-BR total ($d=1,09$) e com o aumento dos ES altos no follow-up nos seguintes itens: atividades domésticas ($d=0,98$); preparação e armazenamento de alimentos ($d=1,37$); manutenção da saúde ($d=1,08$); administração do dinheiro ($d=1,15$); uso do transporte ($d=0,75$); lazer ($d=0,89$) e ILSS-BR total ($d=1,19$). Já os itens alimentação ($d=0,48$); cuidados pessoais ($d=0,86$) não se sustentaram no follow-up, mas mesmo assim os ganhos de efeitos mantiveram-se médio e alto. Concluímos que sob o olhar dos familiares, os pacientes obtiveram uma melhora no desempenho ocupacional nas ABVD, AIVD e AAVD submetidos à intervenção da TO baseada no método OGI.

Já quanto à bateria neuropsicológica padrão utilizada neste estudo, não foram detectadas mudanças significativas, o que pode ser observado pelos ES no pós-tratamento. No entanto, observou-se uma mudança favorecendo o GE no desempenho da Figura de Rey cópia ($d=0,50$) e percentil ($d=0,54$), havendo uma redução de efeito no follow-up de ambos. Na análise linear, os efeitos de interação (grupo x tempo) não foram significativos.

Durante todo estudo, os participantes foram monitorados pela PANSS e o CGI e mostrou que o método foi bem aceito pelos pacientes com redução nos escores da PANSS e melhora clínica no CGI. Houve também um efeito de interação nos sintomas gerais da PANSS ($p=0,04$) e do CGI ($p=0,00$).

A análise de covariância mostrou um efeito do QI e do número de anos de escolaridade em algumas subtarefas e itens das medidas de desfecho primário e secundário, mostrando que os prejuízos cognitivos e a escolaridade influenciaram nos resultados.

7.1 Pontos fortes do estudo

Este é o primeiro estudo que utilizou o método OGI em pacientes com ER. Há poucos estudos baseados em evidências da TO na área da saúde mental, especificamente em pacientes com ER, dificultando uma revisão mais detalhada na literatura científica. Os poucos ensaios randomizados controlados incluíram pacientes com quadros estáveis de esquizofrenia (Tatsumi et al., 2012; Katz; Keren, 2011; Foruzandeh et al., 2013; Hoshii et al., 2013), mas não pacientes com ER, com apenas uma exceção (Buchain et al., 2003).

Os resultados do estudo piloto foram publicados no *Psychiatry Research* (Vizzotto et al., 2016), mostrando a efetividade do método OGI em 25 pacientes. Os resultados finais desta segunda etapa do estudo (*follow-up*) mostraram que a melhora manteve-se em 48 pacientes, não só no pós-tratamento, mas na maioria dos resultados do *follow-up* mostrando um melhora clínica em termos de ES .

Outro aspecto a ser considerado é que os pacientes durante todo o estudo mantiveram-se clinicamente estáveis, fazendo uso da clozapina, sem alterações nas dosagens e sem mudanças significativas em termos de psicopatologia. A adesão ao tratamento foi 89% (54 pacientes) e 11% (6 *dropouts*) demonstrando que os pacientes com ER participaram ativamente de ambos os grupos. Essa adesão ocorreu pelo fato dos pacientes com ER terem aceito as intervenções, favorecendo uma melhora, tanto no GE como no GC. Observa-se também que, em ambos os grupos, os pacientes com ER apresentaram redução nos escores da PANSS e melhora clínica, conforme a CGI.

7.2 Limitações do estudo

7.2.1 Comprometimento cognitivo e níveis de escolaridade

Uma das limitações dos sujeitos da amostra foram os baixos níveis de QI que apresentam. Os pacientes com esquizofrenia têm importantes déficits cognitivos que já estão presentes no início do transtorno e que o desempenho nos testes cognitivos são dois desvios-padrão abaixo do normal (Saying et al., 1994). Não há evidências de que na literatura foram comparados os níveis de QI de pacientes com ER e controles saudáveis (Woodward; Meltzer, 2010) sendo difícil avaliar essa população com outros estudos com uma população semelhante. Diante desta realidade, foram incluídos o QI, bem como a escolaridade, como covariantes na análise.

Os instrumentos utilizados para avaliação de FE, tais como a BADS e DAFS-BR que avaliam a funcionalidade, poderiam favorecer melhores resultados, uma vez que só foram validados para a população idosa (Pereira et al., 2010; Canali et al., 2011) mas não para a esquizofrenia. No entanto, a BADS vem sendo amplamente utilizada em estudos para avaliação de FE na esquizofrenia (Evans et al., 1997; Krabbendam et al., 1999; Simon et al., 2003, Katz et al., 2007; Katz; Keren, 2011). Já ILSS-BR foi validada no Brasil para pacientes psiquiátricos graves, mas não especificamente para esquizofrenia (Bandeira et al., 2003). A bateria neuropsicológica, embora largamente utilizada em vários estudos, não era específica para esquizofrenia nem foi capaz de identificar melhorias em termos de funções cognitivas, apesar da clara melhora da funcionalidade experimentada pelos pacientes. Atualmente, a MATRICS (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) (Velligan et al., 2014) é considerada padrão ouro para os estudos relacionados aos prejuízos cognitivos de pacientes com esquizofrenia, mas, quando do início do presente estudo, a equipe não estava suficientemente treinada para sua aplicação.

7.2.2 Vieses do estudo

Possíveis vieses podem ter ocorrido durante o estudo e que poderiam justificar os altos ES, tais como: *O efeito howthorne* - que se refere à tendência dos indivíduos a apresentarem um desempenho melhor apenas em razão do fato de estarem sendo estudados (maior atenção recebida). No entanto a presença de um grupo controle representa uma proteção contra este efeito. O outro chamado *efeito pigmaleão* – também conhecido como efeito de expectativa do experimentador, acreditamos também não ter ocorrido na medida que existe um grupo controle. O efeito placebo segundo Gray (2004): trata-se da expectativa de melhora do paciente combinada com outros efeitos terapêuticos não específicos, que conduzem à melhora. A magnitude do índice de resposta a placebo varia de acordo com o transtorno; é maior na depressão e nos transtornos de ansiedade do que na esquizofrenia. A cegagem do paciente em relação à terapia que está sendo administrada reduz o efeito placebo, embora isso seja bem mais difícil de ser realizado nas intervenções psicossociais do que na terapia com fármacos. (Gray, 2004)

Não há dados da literatura a respeito de efeito placebo em TO e é possível que este efeito tenha influenciado os resultados do presente estudo uma vez que em variáveis de desfecho houve uma melhora do GC. Mesmo que no TCLE tenha sido adequadamente explicitada a diferença de tratamento aos pacientes de ambos os grupos, julgou-se que, em razão de seus prejuízos cognitivos, os mesmos provavelmente não tenham diferenciado claramente a intervenção de não intervenção, o que pode representar na realidade uma vantagem e não uma desvantagem, ou um viés do estudo. De fato, como apontado anteriormente, observou-se também uma melhora do GC em vários desfechos, o que pode ser explicado pelo fato de que atividades artesanais, também são utilizadas na TO em Saúde Mental no Brasil e, portanto, assimiladas como recurso terapêutico.

7.2.3- Método OGI *versus* GMT

Outro aspecto a ser considerado é a compreensão que se tem da diferença do uso método OGI na TO e do GMT, já que a base teórica e os princípios são os mesmos. O método OGI foi adaptado por Katz e Karen (2011) para ser utilizado na realização de atividades funcionais, no *setting* e especificidade técnica e teórica da TO. O OGI foi validado e direcionado para pacientes com esquizofrenia que apresentam déficits de FE que impactem no desempenho das atividades diárias e sua participação na comunidade.

8 Conclusões

8 CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo randomizado e controlado fornecem evidências que o método OGI é eficaz e seguro na melhora das FE em pacientes com ER em comparação com controle (placebo), que foram submetidos a 30 sessões e seguidos por 6 meses, sem intervenção. Os resultados replicaram um estudo menor e pioneiro de Katz e Keren (2011) em pacientes com esquizofrenia não resistente, tratados pelo método OGI.

O nosso estudo piloto mostrou que, quando comparados ao grupo controle, pacientes submetidos tratamento com o método OGI apresentaram melhora significativa nas FE pela BADS, na funcionalidade avaliada pela DAFS, e uma percepção positiva de melhora da funcionalidade observada pelos familiares, quando avaliada pela ILSS-BR (Vizzotto et al., 2016). No presente estudo que inclui seis meses de seguimento sem intervenção, os resultados mantiveram-se na maioria das subtarefas das escalas anteriormente citadas.

Chama atenção a grande adesão ao tratamento tanto por parte dos pacientes como dos controles, com poucas perdas durante o estudo.

Embora tenha sido observado uma diferença estatisticamente significativa em termos da melhora dos sintomas gerais (avaliados pela PANSS) e globais (avaliada pelo CGI) no GE em relação ao controle, os dados do presente estudo não nos permitem concluir que o método OGI seja eficaz no tratamento dos sintomas específicos da esquizofrenia.

Os ensaios clínicos randomizados e controlados são considerados o maior nível de evidência científica e, por isto, os resultados deste estudo fornecem evidências que as intervenções psicossociais, tais como as de TO por meio do método OGI, podem contribuir para o melhora das FE de pacientes com ER.

9 Anexos

9 ANEXOS

Anexo A - Aprovação Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08/06/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0781/10**, intitulado: **"ESTUDO RANDOMIZADO E CONTROLADO PARA AVALIAR A EFICÁCIA DA TERAPIA OCUPACIONAL NA REABILITAÇÃO DE FUNÇÕES EXECUTIVAS EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA"** apresentado pelo Departamento de **PSIQUIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Hélio Elkis**

Pesquisador (a) Executante: **Adriana Dias Barbosa Vizzotto**

CAPPesq, 10 de Junho de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO

Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo B – Aprovação do subprojeto

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0781/10

Título: Estudo randomizado e controlado para avaliar a eficácia da terapia ocupacional na reabilitação de funções executivas em pacientes com esquizofrenia

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Hélio Elkis

Pesquisador Executante: Adriana Dias Barbosa Vizzotto

Disciplina: Psiquiatria

Departamento: PSIQUIATRIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 14/09/2016, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

• Carta datada de 03.08.16 - Solicitação do subprojeto de doutorado "Estudo randomizado e controlado para avaliar a eficácia da terapia ocupacional na reabilitação de funções executivas em pacientes com esquizofrenia refratária" de Adriana Dias Barbosa Vizzotto, sob orientação de Hélio Elkis; Relatório parcial do estudo

CAPPesq, 14 de Setembro de 2016

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DAS FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

- 1. NOME:**
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: **SEXO:** M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO **Nº**..... **APTO:**
BAIRRO.....**CIDADE:**.....
CEP:.....**TELEFONE:**DDD(.....).....
- 2. RESPONSÁVEL LEGAL**
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....**SEXO:** M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:**Nº** **APTO:**
BAIRRO: **CIDADE:**.....
CEP:
TELEFONE: DDD(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

- 1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** **Estudo randomizado e controlado para avaliar a eficácia da terapia ocupacional na reabilitação de funções executivas em pacientes com esquizofrenia refratária**
- 2. PESQUISADOR :** **Prof. Dr. Hélio Elkis**
CARGO/FUNÇÃO: Médico Psiquiatra
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 18266
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Psiquiatria - Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785 3º andar
- Cerqueira Cesar – São Paulo / Telefone: 26616971
- 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**
RISCO MÍNIMO x **RISCO MÉDIO** ☐
RISCO BAIXO ☐ **RISCO MAIOR** ☐
- 4. DURAÇÃO DA PESQUISA :** 15 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Leia cuidadosamente as informações abaixo:

1- Justificativa :

Você está sendo convidado para participar de um estudo que procura ajudar pessoas com doença igual a sua, a esquizofrenia, a melhorar aspectos cognitivos relacionados com a forma do indivíduo organizar-se, ter iniciativa, solucionar problemas e planejar as tarefas do dia-a-dia (funcionamento executivo). Este estudo pretende investigar a eficácia da terapia ocupacional em um maior numero de pacientes que apresentam prejuízos importantes em suas atividades de vida diária e prática (uso do telefone, pagamento de contas, uso da internet, uso de transporte público, etc.) auxiliando no seu tratamento, e, conseqüentemente melhorando sua qualidade de vida.

2- Objetivos da Pesquisa :

O estudo avalia a melhora de pacientes com esquizofrenia em seus aspectos cognitivos relacionados com sua organização, iniciativa, solução de problemas e planejamento das tarefas do dia-a-dia, através da utilização de um programa estruturado (atividades programadas e realizadas por etapas) que serão monitoradas e ensinadas nos grupos de terapia ocupacional. Os grupos acontecerão 2 vezes por semana, 30 sessões de aproximadamente 1:30min. As primeiras sessões serão apresentações em forma de aula para orientar/ensinar os pacientes sobre os prejuízos que a esquizofrenia traz para a vida cotidiana. Em seguida, orientações e a realização de atividades de autocuidados, por exemplo, higiene, alimentação e vestuário, atividades práticas, sociais, educacionais e culturais. Iniciaremos com as atividades mais simples para depois realizarmos as mais complicadas.

Você será sorteado ou para fazer os grupos de terapia ocupacional baseado no programa estruturado acima citado ou para participar do grupo de terapia ocupacional que utilizará atividades artesanais de livre escolha do paciente e que ocorrerá no mesmo local, duas vezes por semana 30 sessões de aproximadamente 1:30 mim. Os pacientes no final deste estudo que não foram sorteados para o grupo de terapia ocupacional baseado no programa estruturado, poderão receber o tratamento no final deste estudo.

3- Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Você será encaminhado para realização de avaliações, antes do início, no final e após 6 meses das sessões de terapia ocupacional. A escala PANSS vai monitorar os sintomas presentes da esquizofrenia, e sua aplicação é de aproximadamente 30min. A bateria BADS

avalia os prejuízos nas atividades que favorecem o indivíduo a organizar-se, planejar-se, ter iniciativa para realizar tarefas e solucionar problemas, sua aplicação é de 30min. A bateria BAFS-BR avalia os prejuízos nas atividades do dia-a-dia, tais como lidar com dinheiro, fazer cálculos simples, uso do telefone, postar uma carta no correio, etc. Sua aplicação é de aproximadamente 30min. As baterias neuropsicológicas avaliarão a atenção, o planejamento, a capacidade de organização, a tomada de decisões, memória e outros aspectos cognitivos importantes do indivíduo que precisam ser diferenciadas uma das outras. A aplicação será de aproximadamente 40min.

A ILSS-BR será aplicada no familiar responsável com objetivo de obter informações sobre como o familiar avalia as atividades que o paciente realiza em seu dia-a-dia. Sua aplicação é de aproximadamente 20min.

4 - Desconfortos e riscos esperados:

Por ser um estudo que vai necessitar da avaliação e análise de alguns dados dos pacientes através da aplicação das avaliações e baterias neuropsicológicas em 3 momentos diferentes da pesquisa, você poderá vir a apresentar certo cansaço por conta desta quantidade de avaliações. Você deverá também vir duas vezes por semana até o Instituto de Psiquiatria para fazer os grupos de terapia ocupacional previstas no estudo; isto pode também trazer algum cansaço.

5- Benefícios para o participante:

Você poderá ao final da pesquisa se beneficiar de uma possível melhora do seu funcionamento executivo, isto é melhorando seu desempenho em uma série de atividades no âmbito pessoal, social e ocupacional. Consequentemente, a partir do ganho destas novas habilidades, você pode apresentar uma melhor qualidade de vida. Mesmo que você não seja sorteado para fazer o grupo de terapia ocupacional baseado no programa estruturado de atividades, você terá a oportunidade de participar do grupo outro de terapia ocupacional que podem também ser interessante para você.

6- Garantia de acesso:

Acesso a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas:

O principal Investigador é o Prof. Dr Hélio Elkis, que pode ser encontrado na Rua Dr. Ovidio Pires de Campos, 785 3º andar sala 11- tel: (11)26616971/7808. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a Ética da Pesquisa, entre em contato com ramais: 16, 17, 18 ou 20. Fax:26616971, e-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

7- É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a continuidade de seu tratamento na Instituição.

8- Direito de Confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

9- Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da Pesquisa, ou de resultados que sejam do conhecimento dos Pesquisadores.

10- Despesas e Compensações:

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do Estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Você receberá auxílio transporte e um lanche durante a sua participação neste estudo.

11- Compromisso do Pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para essa Pesquisa.

12- As informações que forem coletadas nesta Pesquisa não serão utilizadas em outros projetos de pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o **“Estudo randomizado e controlado para avaliar a eficácia da terapia ocupacional na reabilitação de funções executivas em pacientes com esquizofrenia refratária”**.

Eu discuti com o Prof. Dr. Helio Elkis, sobre a minha decisão em participar nesse Estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do Estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanente. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesse serviço

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Anexo D – Aprovação FAPESP

From: <sage@fapesp.br>
Date: 2012/7/31
Subject: [FAPESP] - Divulgação de Resultado de Despacho
To: helkis@usp.br

Prezado(a) Senhor(a):

Ref.: 2012/01382-1

Comunicamos que sua solicitação de auxílio à pesquisa, constante do processo acima referido, foi analisada pela assessoria da FAPESP, tendo sido aprovada.

Cabe-nos informar que alguns dos itens orçamentários solicitados podem não ter sido aprovados, ou aprovados com valores inferiores. Por favor, aguarde o email com as instruções para confirmação de interesse pela concessão.

Para conhecimento do conteúdo do despacho, por favor, acesse o Sistema SAGE (www.fapesp.br/sage), selecionando o item do menu Meus Processos>>Número do Processo e, em Mais Informações, a opção Despacho.

Por favor, para qualquer consulta ou comunicação sobre esta correspondência, use exclusivamente os serviços do "Converse com a FAPESP" em www.fapesp.br/converse.

Atenciosamente,

Carlos Henrique de Brito Cruz
Diretor Científico

Anexo E – Artigo publicado - Estudo piloto

Psychiatry Research 245 (2016) 148–156

Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres

A pilot randomized controlled trial of the Occupational Goal Intervention method for the improvement of executive functioning in patients with treatment-resistant schizophrenia

Adriana D.B. Vizzotto^{a,b,*}, Diego L. Celestino^a, Patricia C. Buchain^a, Alexandra M. Oliveira^a, Graça M.R. Oliveira^{b,c}, Elaine S. Di Sarno^b, Isabel C. Napolitano^b, Helio Elkis^{b,d}

^a Service of Occupational Therapy, Institute of Psychiatry, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

^b Schizophrenia Research Program, Institute of Psychiatry, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

^c Service of Psychology and Neuropsychology, Institute of Psychiatry, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

^d Department and Institute of Psychiatry, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 June 2015

Received in revised form

1 May 2016

Accepted 2 May 2016

Available online 29 July 2016

Keywords:

Executive function

Rehabilitation

Occupational therapy

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic disabling mental disorder that involves impairments in several cognitive domains, especially in executive functions (EF), as well as impairments in functional performance. This is particularly true in patients with Treatment-Resistant Schizophrenia (TRS). The aim of this study was to test the efficacy of the Occupational Goal Intervention (OGI) method for the improvement of EF in patients with TRS. In this randomized, controlled, single-blind pilot study, 25 TRS patients were randomly assigned to attend 30 sessions of either OGI or craft activities (control) over a 15-week period and evaluated by the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) as the primary outcome and the Direct Assessment of Functional Status (DAFS-BR) as well as the Independent Living Skills Survey (ILSS-BR) as secondary outcomes, all adapted for the Brazilian population. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was used for monitoring symptom severity. Results showed significant statistical differences, favoring the OGI group in terms of improvement on the BADS, both in subtests (Action Program and Key Search) and the total score. Improvements in EFs were observed by families in various dimensions as measured by different subtests of the ILSS-BR inventory. The OGI group showed no significant results in secondary outcomes (DAFS-BR) except in terms of improvement of communication skills. Although preliminary, our results indicate that the OGI method is efficacious and effective for patients with TRS.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Schizophrenia is a severe mental disorder associated with personal, social and family burden (Haro et al., 2015). This disorder involves a range of cognitive, behavioural and emotional dysfunctions, which are commonly defined in terms of dimensions of symptomatology, such as psychotic (delusions and hallucinations), disorganization (thought disorders), and negative symptoms (blunted affect, lack of motivation and social withdrawal) as well as cognitive impairments (abstraction, attention, memory and executive functions) (American Psychiatric Association, 2013; Haro et al., 2015). Cognitive impairments are a central feature of schizophrenia that are present before the emergence of psychotic

symptoms and even in first episode patients who have never been treated with antipsychotics (Saykin et al., 1994; Bowie and Harvey, 2006; Fioravanti et al., 2012).

Various studies have found a relationship between cognitive impairment and functional disability in patients with schizophrenia (Green, 1996; Green et al., 2000) manifested by a compromised ability to learn, achieve employment, develop interpersonal relationships and take part in leisure activities (Mueser and McGurk, 2004; Bowie and Harvey, 2006; Shamsi et al., 2011).

Antipsychotics are the mainstay of schizophrenia treatment and are particularly effective for the improvement of psychotic symptoms (Keefe et al., 1999; Werneck et al., 2011). Patients who do not respond to at least two or more treatments with antipsychotics and have persistent psychotic symptoms are classified as having Treatment-Resistant Schizophrenia (TRS) (Elkis, 2007; Elkis and Meltzer, 2007; Englisch and Zink, 2012). These patients account for 30% of all cases of schizophrenia and are eligible to receive treatment with clozapine, which is the gold-standard

* Correspondence to: Instituto de Psiquiatria, Serviço de Terapia Ocupacional, 4º andar, Ala Sul, Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785, Cerqueira César, São Paulo CEP: 05403-010, SP, Brazil.

E-mail address: adrivizzotto@gmail.com (A.D.B. Vizzotto).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.05.011>

0165-1781/© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

antipsychotic therapy for this condition (Elkis, 2007). Patients with TRS are considered the most severe cases of schizophrenia, having high levels of psychotic symptoms and cognitive impairment (Elkis, 2007; Elkis and Meltzer, 2007).

In addition to the use of antipsychotics, psychosocial interventions are essential for the recovery of patients with schizophrenia. Cognitive remediation, combined with vocational rehabilitation, has proven to be effective for the recovery of patients with schizophrenia (Wykes et al., 2011; Fioravanti et al., 2012).

One of the main targets of such programs is the improvement of EFs, which play a major role in cognition. EF refers to an individual's ability to engage successfully in independent, purposive, self-serving behavior (Lezak, 1995; Stuss, 2011). Executive functioning involves processes that are severely compromised in schizophrenia and is considered the strongest predictor of long-term functional impairment in areas such as the performance of basic and instrumental activities of daily living (ADLs and IADLs, respectively), as well as participation in social and professional activities, even outweighing positive and negative symptoms in prognostic value for functional impairment (Velligan et al., 2000; Addington et al., 2010). The rehabilitation of executive functioning is associated with functional improvements as measured by the ability to perform ADLs and IADLs, which require a combination of different cognitive skills (Green, 1996; Green et al., 2000).

Programs targeting executive impairments in schizophrenia typically involve strategies such as planning, problem solving, and self-correction. In these programs, patients are encouraged to think before initiating a task and to develop their abilities for planning, subsequently becoming able to examine their performances and adapt them to the task at hand. The task performance process typically develops in the following sequence: planning; task performance; time management; performance monitoring; and metacognitive strategies, which are defined as the ability to recognize one's own successful cognitive processing (Fleming and Lau, 2014).

The OGI method is a rehabilitation program which targets EF using learning strategies to improve everyday functioning. It is based on the Goal Management Training (GMT) method developed by Levine et al. (2000), originally designed to improve EF in patients with traumatic brain injury. The OGI was adapted as a form of Occupational Therapy (OT) for patients with schizophrenia who have EF deficits that affect daily activities and participation in the community (Katz and Keren, 2011).

The stages of the OGI are displayed in Table 1.

Katz and Keren initially demonstrated the efficacy of the OGI method in schizophrenia in a small randomized controlled trial, in which 18 patients with schizophrenia were allocated to one of three possible interventions: OGI, the frontal executive program (a remedial approach), or an activity training approach aimed at developing specific skills without focusing on EF. Participants engaged in 18 treatment sessions over a period of 6–8 weeks until the end of the intervention. The authors found that the OGI method showed improvements in EF, with medium-to-large effect sizes that persisted for 6 months after the intervention (Katz and Keren, 2011).

Despite the fact that the OGI method has been shown to be effective in patients with schizophrenia, it has never been tested in patients with TRS, who account for one third of all cases of schizophrenia and, as previously mentioned, are considered to be the most severe cases (Elkis and Meltzer, 2007). Therefore, the aim of the present study was to evaluate the efficacy of the OGI method for the improvement of EF in patients with TRS. The secondary objectives were to quantify improvements in functional aspects of independent living (performance of ADLs and IADLs) and in other cognitive functions.

Table 1
Stages of the OGI method^a.

Stage	Steps of the method
1	Stop and think! <ul style="list-style-type: none"> • Orienting and alerting to task. • Initial discussion of interests and tasks the individual wants to work on; raises awareness of individual meaningful activities that will direct the choice of task.
2	Defining the main task. <ul style="list-style-type: none"> • Define the specific goal. This stage includes choice, definition, and goal setting.
3	Listing and partition goal into sub-goals. <ul style="list-style-type: none"> • Setting the steps to achieve the goal. • Recording the process, steps, and required material. • Estimating duration of performance.
4	Learning the steps. <ul style="list-style-type: none"> • Encoding and retention, say the process by heart (sub-goals). • Perform the task.
5	Monitoring. <ul style="list-style-type: none"> • Check and evaluate the outcome and the process. • Compare the outcome with the goal definition. • What kind of problems and difficulties did you meet? • What factors promoted or interrupted the task completion? • Are there alternative ways to carry out the task?

^a Based on Katz and Keren (2011).

2. Methods

2.1. Study design

This was a randomized, controlled, single blind pilot study comparing the OGI method with craft activities. Participants were outpatients of the Schizophrenia Research Program of the Institute of Psychiatry of the University of São Paulo School of Medicine, in São Paulo, Brazil. The study was approved by the Institutional Review Board of the University of São Paulo General Hospital (Protocol no. 0781/10), and all participating patients gave written informed consent. The trial was registered in the ClinicalTrials.gov site (NCT01879956).

2.2. Selection of patients

Patients diagnosed with schizophrenia according to the DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), aged between 18 and 55 years were selected for the study. Patients were defined as having TRS based on the Kane et al. (1988) historical criteria i.e., persistence of psychotic symptoms after at least two adequate trials with two different antipsychotics and were receiving clozapine. Daily doses of clozapine ranged from 230 to 350 mg and remained stable during the intervention period. Patients had to have a minimum of five years of schooling, and were excluded if they had been hospitalized in the last three months, had a diagnosis of substance abuse or dependence or had a history of traumatic brain injury or intellectual disability.

Thirty five patients were eligible for inclusion in the study but five of them declined to participate. The remaining 30 patients were randomized to attend sessions in the OGI group (n=16) or the craft activities group (n=14). They were randomized using the randomly permuted blocks method (available at: <http://www.randomization.com>). The person responsible for the randomization had no contact with the patients. Over the course of the study there were five dropouts, two from the OGI group and three from the control group. Therefore, the final sample comprised 25 patients: 14 in the OGI group and 11 in the control group. Fig. 1 shows the CONSORT diagram of the study (Schulz et al., 2011). Patients were evaluated at baseline and at the endpoint.

Fig. 1. CONSORT diagram showing the flow of participants through each stage of the trial.

2.3. Procedures

Patients attended 30 sessions over a 15-week period (two sessions per week). Each session was 90 min long and involved 4–5 participants. In addition patients received homework assignments, involving for example, organizing a shopping list, dealing with expenses or preparing simple meals. At baseline and at the endpoint of the study period patients were evaluated by three psychologists and four occupational therapists with previous experience in research (Buchain et al., 2003; Barretto et al., 2009). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia (Kay and Opler, 1987) was used in order to monitor the clinical stability of patients during the intervention, rather than as an outcome measure. The sessions based on OGI method were conducted by the first author (ADB). The control group sessions was conducted by a research assistant occupational therapist, and had the same format as the experimental group sessions, however patients received only craft activities. Raters were blinded to the assigned interventions.

2.4. Primary outcome measures

EF were evaluated with the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) (Wilson et al., 1996; Canali et al., 2011), which consists of six subtests: Rule Shift Cards- tests inhibitory control and switching ability; Action Program- tests the ability of the subject to develop a plan to solve a new problem; Key Search- tests the ability to formulate effective strategy and extract implicit information from a situation in which subjects may monitor their own performance and modify it if they feel this is necessary; Temporal Judgment- comprises four questions about the duration of common events, asking the individual to estimate times; Zoo Map- is comprised of two parts, in which subjects are asked to plan and obey rules to visit six out of twelve different places in a zoo, and finally; Modified Six Elements- the subject has ten minutes to perform three different tasks (dictate personal

events to a recorder, write names of figures and do arithmetic calculations using a pencil, sheets of paper and a rubber. The subjects' ability to manage time, plan, organize and monitor their own behavior was assessed. A profile score, ranging from 0 to 4 was calculated for each test and an overall profile score was produced as a sum of the individual scores (Wilson et al., 1996). The total profile score therefore normally ranges from 0 to 24, however because one subtest (Temporal Judgment) was omitted due to cultural incompatibility, in the present study it ranges from 0 to 20.

The BADS has no official Brazilian back translation and has only one reliability study, which was conducted in the elderly (not patients with schizophrenia) population (Canali et al., 2011). However, the BADS has previously been used in studies of patients with schizophrenia (Evans et al., 1997; Krabbendam et al., 1999; Simon et al., 2003; Katz and Keren, 2011). The BADS instruction's manual was translated into Portuguese and the battery was administered by a neuropsychologist who had received online training from the Pearson Company (<http://www.pearsonclinical.co.uk/>) and was blinded to the group allocation.

2.5. Secondary outcome measures

2.5.1. Functional Outcome

Subjects' functional level was evaluated by the Portuguese version of the Direct Assessment of Functional Status-Revised-DAFS-R (Lowenstein et al., 1989) scale, adapted and validated for use in Brazil- DAFS-BR (Pereira et al., 2010). The DAFS-BR comprises six domains, each scored individually with higher scores indicating better performance. The author of the validation study trained the occupational therapists team in the appropriate use of the DAFS-BR.

2.5.2. Autonomy

To assess subjects' autonomy, we applied the Portuguese version of the Independent Living Skills Survey – ILSS (Wallace, 1986), which has been adapted and validated for use in Brazil – ILSS-BR (Bandeira and Gonçalves, 2003). The ILSS-BR is an inventory applied to caregivers and consists of 86 items that assess the autonomy of chronic patients in nine areas of basic living and instrumental skills of everyday life such as self-nourishment, personal hygiene, household activities and food preparation/storage. The ILSS-BR is not designed to evaluate occupational skills. Scores range from 0 to 4 with lower scores indicating lesser degrees of autonomy. The ILSS-BR was applied by an occupational therapist with previous experience of this inventory.

2.5.3. Evaluation of the Intellectual Quotient

The Intellectual Quotient (IQ) was evaluated by the Brazilian version of the Wechsler Abbreviated Intelligence Scale (Wechsler, 2014).

2.6. Intervention

In the OGI group, the initial sessions targeted ADL (personal hygiene), followed by IADL (housework, money management, and use of transportation), social activities, and leisure. Each patient was given four homework assignments in order to practice the daily living tasks they had learned. All sessions were held in the OT Service of the Institute of Psychiatry, which has the necessary materials and environment to allow patients to perform real-world complex tasks such as cooking, paying bills, money management, buying goods at the supermarket, meeting people in coffee shops or other cultural spaces as well as undertaking other domestic tasks.

In the control group, patients engaged in craft activities such as painting or drawing on canvas and wood, but no therapeutic

techniques were used. The OT professional was present at the group sessions providing the necessary materials, but did not interfere or instruct patients.

2.7. Statistical analysis

Baseline means were compared using the Student's *t*-test or the Mann-Whitney test, depending on whether variables followed a normal distribution. At the study endpoint, treatment effects were evaluated by Cohen's *d* which was calculated as follows: the mean of the experimental group minus the mean of the control group, divided by the pooled standard deviation of both groups. Cohen's *d* was interpreted in the usual manner with values of approximately 0.2 indicating small effects, whereas those of 0.4–0.6 indicate medium effects and those higher than 0.8 indicate large effects (Cohen, 1988). A Repeated Measures ANOVA was performed to evaluate whether there was a change in scores between pre- and post- treatment, independent of the initial differences (Kutner, et al. 2004). Pearson's correlation coefficients were calculated between outcome measures at baseline. The level of significance was set at 5%. Statistical analyses were conducted with the Statistical Package for the Social Sciences, version 22.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), and the Comprehensive Meta-Analysis program version 3.0 for calculation of effect sizes (Borenstein et al., 2010).

3. Results

3.1. Baseline evaluation

The demographic and clinical characteristics of the sample at baseline are presented in Table 2. Most of the patients were male and single. There were no statistically significant differences between the groups regarding gender, marital status, level of education, employment, age at enrollment in the study, age at symptom onset, or number of hospitalizations. Although the number of years of schooling was slightly higher in the OGI group than in the control group, the difference was marginally significant ($p=0.081$). Groups also showed no difference between mean IQ values ($p=0.155$). However as the values would be considered low (<80) compared to the normal population, schooling and IQ values were entered as covariates for the analysis of efficacy. Regarding the PANSS, although the degree of severity could be considered high (Total PANSS >60) there were no statistically significant differences between the two groups on the PANSS subscales scores.

The outcome variables (Table 3) showed no significant differences between both groups concerning the performance on the BADS battery or any of its subtasks. The DAFS- BR showed no differences between groups except for a trend for the item "time orientation" ($p=0.05$). The ILSS-BR also showed no differences between groups except for the item "food preparation/storage" ($p=0.01$).

The correlations between outcome variables and severity of schizophrenia as measured by the PANSS are presented in Table 4. It can be observed by the Pearson's matrix correlation that the total scores of outcome measures correlate significantly with the total PANSS score, showing that the degree of severity of schizophrenia is inversely related to the improvement of EF (BADS), Functional Outcome (DAFS-BR) and patient autonomy (ILSS-BR). As expected, outcome measures were shown to be significantly intercorrelated.

Table 2
Demographic and clinical characteristics of the pre-treatment sample at baseline (N = 29).

Characteristic	OGI group (n = 16)	Control group (n = 13)	Statistic	p
Gender, n (%)				
Male	12 (41.5)	12 (41.5)	1.506 ^a	0.220
Female	4 (13.6)	1 (3.4)		
Marital status, n (%)				
Single	14 (48.0)	13 (45.0)	1.745 ^a	0.186
Married	2 (7)	–		
Employment, n (%)				
Student	1 (3.4)	2 (6.9)		
Employed	None	–	4.816 ^a	0.186
Unemployed	9 (31.0)	4 (13.8)		
Retired	4 (13.9)	7 (24.0)		
On government support	2 (6.9)	–		
Age (years), mean (SD)	39.13 (8.95)	38.00 (6.55)	–0.378 ^b	0.709
Schooling (years), mean (SD)	11.81 (3.41)	9.69 (2.86)	65.00 ^c	0.081
PANSS score, mean (SD)				
Positive	16.56 (4.38)	16.38 (6.44)	–0.088 ^b	0.930
Negative	17.38 (8.18)	21.62 (8.58)	1.358 ^b	0.186
General	34.69 (7.96)	41.31 (2.38)	1.743 ^b	0.093
Total	68.63 (18.46)	81.29 (26.50)	1.278 ^b	0.212
Age of onset	20.75 (3.31)	18.77 (3.85)	–1.488 ^b	0.148
Duration of illness, mean (SD)	20.88 (7.98)	19.15 (6.91)	–0.612 ^b	0.545
N of hospitalizations, mean (SD)	2.19 (1.37)	3.00 (2.34)	1.163 ^b	0.255
Clozapine (mg/day), mean (SD)	348.44 (233.89)	238.46 (237.30)	–1.251 ^b	0.222
Intellectual Quotient, mean (SD)	70.85 (11.18)	77.25 (11.93)	–1.478 ^b	0.155

Note: OGI=Occupational Goal Intervention, PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale (for schizophrenia).

^a Chi-square test.

^b Student's *t*-test.

^c Mann-Whitney U.

Table 3
Baseline values of executive functions (BADS), functional outcomes (DAFS) and autonomy (ILSS-BR).

Measure	OGI group (n = 16)	Control group (n = 13)	t-test	p
BADS, mean (SD)				
Rule Shift Cards	1.43(1.59)	1.30(1.43)	–0.22	0.82
Action Program	3.00(1.15)	2.07(1.70)	–1.73	0.09
Key Search	1.25(1.57)	0.76(1.09)	–0.93	0.35
Zoo Map	1.81(0.98)	1.46(1.05)	–0.92	0.36
Modified Six Elements	2.43(1.26)	2.76(1.48)	0.65	0.52
Total	11.68(4.97)	8.76(4.71)	–1.60	0.11
DAFS-R, mean (SD)				
Time Orientation	15.62(0.80)	13.23(3.87)	–2.41	0.05
Communication Skills	13.18(2.34)	11.38(3.33)	–1.70	0.09
Dealing with Finances	22.81(5.81)	20.07(6.98)	–1.15	0.25
Shopping Skills	13.81(2.56)	13.00(2.44)	–0.86	0.39
Grooming Skills	12.81(0.75)	12.15(1.72)	–1.38	0.17
Eating Skills	10.00(0.00)	10.00(0.00)	–	–
Total	87.68(8.86)	79.69(15.23)	–1.76	0.08
ILSS, mean (SD)				
Self-Nourishment	2.79(0.78)	2.53(0.85)	–0.83	0.40
Personal Care	3.08(0.77)	2.62(1.12)	–1.31	0.20
Household Activities	2.41(1.11)	1.71(1.11)	–1.68	0.10
Food Preparation/Storage	2.87(0.80)	1.94(1.01)	–2.74	0.01
Health Maintenance	2.86(0.86)	2.45(0.80)	–1.29	0.20
Money Management	2.30(0.93)	1.66(1.13)	–1.67	0.10
Transportation	2.81(0.76)	2.55(1.07)	–0.78	0.44
Leisure	1.65(0.72)	1.39(0.61)	–1.00	0.32
Total	2.51(0.54)	2.12(0.76)	–1.59	0.12

Note: OGI=Occupational Goal Intervention, BADS=Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome, ILSS=Independent Living Skills Survey, DAFS-R=Direct Assessment of Functional Status-Revised.

Table 4
Pearson correlations coefficient matrix between total values of the outcome variables and severity of schizophrenia as measured by the PANSS at Baseline (N=29).

		PANSS	BADS	DAFS	ILSS-BR
PANSS	Value	1			
	p				
BADS	Value	−0.577	1		
	p	0.001			
DAFS	Value	−0.507	0.556	1	
	p	0.005	0.002		
ILSS-BR	Value	−0.524	0.697	0.671	1
	p	0.003	0.000	0.000	

PANSS-Positive and Negative Syndrome Scale.

BADS- Behavioural Assessment of Dysexecutive Function.

DAFS-BR- Direct Assessment of Functional Status.

ILSS-BR- Independent Living Skills Survey.

3.2. Comparisons between groups at baseline and post treatment

3.2.1. Longitudinal analysis

A repeated measures ANOVA with schooling and IQ as covariates was used to evaluate baseline and post-treatment measures of executive functions (BADS), functional outcomes (DAFS-BR), patient autonomy (ILSS-BR) and psychopathology (PANSS) (See Table 4). As can be seen, there were no substantial differences between groups on the BADS scores. The DAF-BR showed effects both in time ($p=0.005$) and interaction ($p=0.013$) in Time Orientation, favoring the control group. The ILSS-BR showed a time effect for Self-Nourishment favoring the OGI group ($p=0.002$) and a group effect for Food Preparation/Storage favoring the OGI group ($p=0.002$), as well as a time effect favoring the OGI group in Leisure ($p=0.001$). Additionally a total score of the ILSS-BR showed effects in time ($p=0.008$), group ($p=0.023$) and interaction ($p=0.009$) favoring the OGI group. The PANSS used to monitor severity of symptoms through the study showed no differences between groups except a time effect on General Psychopathology showing an improvement in both groups ($p=0.003$). Table 5 and Figs. 2–5 display these results.

3.2.2. Effect analysis at the endpoint

The OGI group patients showed significant improvements in EF, as quantified by the BADS scores, with medium-to-large effect sizes, especially for the subtasks action program ($d=0.72$, $p=0.076$), search key ($d=0.87$, $p=0.035$) and zoo map (0.81 , $p=0.050$) as well as for the BADS total score ($d=0.87$, $p=0.035$) (Table 6).

The impact of the intervention was also important on other functional outcomes, such as the DAFS-BR with significant medium-to-large effect sizes in the following items: time orientation ($d=0.54$, $p=0.182$), communication skills ($d=0.85$, $p=0.040$), grooming skills ($d=0.64$, $p=0.112$), as well as in the DAFS-BR total score ($d=0.68$, $p=0.093$).

However the most striking effect was found in the families' and caregivers' perception of autonomy and living skills in activities of daily living, as evidenced by large effect sizes on the subscales of the ILSS-BR such as self-nourishment ($d=0.72$, $p=0.078$), personal hygiene ($d=1.27$, $p=0.004$), household activities ($d=1.27$, $p=0.003$), food preparation/ storage ($d=1.76$, $p=0.000$), health maintenance ($d=0.93$, $p=0.026$), money management ($d=1.72$, $p=0.000$), transportation ($d=0.74$, $p=0.071$) and leisure ($d=1.07$, $p=0.012$), as well as the total score ($d=1.82$, $p=0.000$) (Table 6).

Finally regarding the PANSS there were no statistically significant differences in relation to baseline regarding the severity of schizophrenia. No differences were seen for positive symptoms ($d=-0.29$, $p=0.464$), negative symptoms ($d=-0.35$, $p=0.382$),

general psychopathology ($d=-0.24$, $p=0.551$) or the total PANSS score ($d=-0.31$, $p=0.428$). Therefore, over the course of the study period, there were no major changes regarding the clinical stability of the patients (Table 6).

4. Discussion

To the best of our knowledge this is the first study to test the efficacy and effectiveness of the OGI method in comparison with a neutral intervention (craft activities) in patients with TRS. The results of the primary outcome of the present study support the efficacy of the method. Patients demonstrated significant clinical improvement in EF as measured by the total score on the BADS (see methods for description) (Wilson et al., 2003) particularly in the subtests Search Key and Zoo Map, with significant medium to high effect sizes when compared with controls.

The BADS is an ecological test which has proven to be clinically useful and sufficiently sensitive to detect changes in EF in patients with TRS in the present study. In previous studies in non-TRS patients the BADS has been shown to be a useful tool for the evaluation of EFs in patients with schizophrenia although it can be influenced by other factors such as general intelligence (Krabbendam et al., 1999). However some authors using this battery identified impairments of EFs in patients with schizophrenia who were intellectually preserved (Evans et al., 1997). In the present study the level of intelligence was entered as a covariate, however it still appears that it may have influenced the performance in some subtests as well as the total BADS score.

Regarding the secondary efficacy aim of the study, no significant improvements were observed in the OGI group, as assessed by the DAFS-BR, except for the communication skills subtest where a high and significant effect size was seen.

One important clinical aspect of a treatment intervention is the perceived improvement in the patient's functioning as observed by their relatives. Therefore it can be argued that despite the fact that the OGI method showed only modest efficacy in terms of improvement of EF and functional outcomes when indexed by direct methods (i.e. BADS), it was shown to be effective (i.e. in the real world) regarding improvement of ADLs and IADLs as reported by their families and measured by the ILSS-BR scale, with global improvements along the study and significant high and very high effect sizes at the endpoint in almost all aspects measured by this inventory of independent daily living.

During the study period patients remained stable, without relapses, hospitalizations or medication changes. However it is of note that both groups showed reduction in their PANSS scores.

The present results replicate in part our previous study in patients with TRS, where we found significant differences between patients who received an OT intervention and controls, in some occupational performances, as well as abilities involving interpersonal skills (Buchain et al., 2003). The OGI method has previously been shown to be effective in promoting strategies that optimize performance of functional activities, and it may be assumed that the thought process of learning can be transferred to any area of occupational performance (Katz and Keren, 2011). However it is also possible that, as a rehabilitation program, the OGI method originally designed to improve EF may also improve some other functional abilities as a compensatory strategy, similar to what has been shown to occur with Cognitive Adaptation Training (Quee et al., 2014).

The current study has several limitations. Firstly, the sample size presented here is clearly small. However it is important to clarify that this is an ongoing study and final results with a larger sample will be analyzed after a follow-up period of six months

Table 5

Pre and post treatment group comparisons of means and standard deviations (SD) and respective interactions over time of executive functions (BADS), functional outcomes (DAFS), autonomy (ILSS-BR), and psychopathology (PANSS) with schooling and IQ as covariates (completers N=25).

Table 1. Summary (mean, SD) and post-treatment (mean, SD) for outcome and IQ at baseline (completed 11-12p)									
			Baseline	Post-treatment	P-values ^a			Covariates (p)	
Outcome measure	Group	N	Mean (SD)	Mean (SD)	Group	Time	Interaction	Schooling	IQ
BADS									
Rule Shift Cards	OGI	14	1.50(1.70)	1.43(1.60)	0.967	0.648	0.842	0.584	0.055
	Control	11	1.27(1.42)	1.09(1.22)					
Action Program	OGI	14	2.93(1.21)	3.57(1.16)	0.092	0.027	0.885	0.401	0.014
	Control	11	1.91(1.76)	2.64(1.36)					
Key Search	OGI	14	1.36(1.65)	2.00(1.66)	0.163	0.101	0.211	0.965	0.044
	Control	11	0.55(0.93)	0.64(1.29)					
Zoo Map	OGI Control	14	1.79(1.05)	2.21(0.89)	0.263	0.387	0.387	0.906	0.291
		11	1.45(1.13)	1.45(0.93)					
Modified Six Elements	OGI	14	2.57(1.28)	2.57(0.94)	0.829	0.405	0.405	0.791	0.206
	Control	11	2.82(1.60)	2.27(1.19)					
Total	OGI	14	11.86(5.32)	13.36(4.70)	0.128	0.096	0.641	0.855	0.005
	Control	11	8.36(4.72)	9.18(4.56)					
DAFS-BR									
Time orientation	OGI	14	15.57(0.85)	15.71(0.73)	0.113	0.005	0.013	0.348	0.693
	Control	11	12.73(4.03)	14.73(2.57)					
Communication Skills	OGI	14	13.36(2.17)	14.07(1.69)	0.118	0.204	0.445	0.886	0.164
	Control	11	11.18(3.54)	11.36(4.27)					
Dealing with Finances	OGI	14	23.00(5.83)	22.93(6.08)	0.691	0.793	0.718	0.392	0.108
	Control	11	19.45(7.05)	19.91(7.06)					
Shopping Skills	OGI	14	13.64(2.71)	14.07(2.34)	0.834	0.186	0.559	0.775	0.035
	Control	11	12.64(2.46)	13.73(3.44)					
Grooming Skills	OGI	14	12.79(0.80)	13.00(0.00)	0.301	0.329	0.691	0.215	0.469
	Control	11	12.00(1.84)	12.09(2.07)					
Eating Skills	OGI	14	10.00(0.00)	10.00(0.00)	-	-	-	-	-
	Control	11	10.00(0.00)	10.00(0.00)					
Total	OGI	14	87.71(8.92)	90.00(8.64)	0.244	0.043	0.596	0.395	0.185
	Control	11	77.82(15.51)	81.64(15.00)					
ILSS-BR									
Self-Nourishment	OGI	14	2.70(0.80)	3.13(0.74)	0.352	0.002	0.269	0.238	0.653
	Control	11	2.34(0.76)	2.56(0.80)					
Personal Hygiene	OGI	14	2.99(0.77)	3.22(0.64)	0.101	0.835	0.069	0.238	0.789
	Control	11	2.40(1.07)	2.21(0.93)					
Household Activities	OGI	14	2.36(1.09)	2.54(0.83)	0.043	0.840	0.277	0.343	0.961
	Control	11	1.45(0.97)	1.33(1.02)					
Food Preparation/Storage	OGI	14	2.88(0.74)	3.25(0.52)	0.002	0.217	0.244	0.469	0.242
	Control	11	1.84(1.07)	1.86(1.00)					
Health Maintenance	OGI	14	2.84(0.90)	3.11(0.49)	0.212	0.269	0.422	0.559	0.287
	Control	11	2.37(0.85)	2.41(0.95)					
Money Management	OGI	14	2.34(0.90)	2.55(0.67)	0.011	0.821	0.070	0.392	0.316
	Control	11	1.49(0.98)	1.23(0.83)					
Transportation	OGI	14	2.87(0.70)	3.12(0.65)	0.374	0.110	0.476	0.134	0.789
	Control	11	2.39(1.06)	2.49(1.02)					
Leisure	OGI	14	1.63(0.77)	2.29(0.58)	0.126	0.001	0.141	0.933	0.121
	Control	11	1.27(0.57)	1.60(0.69)					
Total	OGI	14	2.47(0.50)	2.87(0.38)	0.008	0.023	0.009	0.333	0.170
	Control	11	1.96(0.70)	1.93(0.63)					
PANSS									
Positive	OGI	14	16.64(4.63)	14.64(4.55)	0.591	0.322	0.122	0.399	0.618
	Control	11	15.73(5.83)	16.18(5.79)					
Negative	OGI	14	17.86(8.45)	17.57(7.81)	0.655	0.530	0.742	0.904	0.268
	Control	11	21.45(9.07)	20.55(8.84)					
General	OGI	14	35.57(8.15)	33.64(7.01)	0.693	0.003	0.169	0.872	0.225
	Control	11	40.91(12.10)	36.09(12.96)					
Total	OGI	14	70.07(19.35)	65.93(16.34)	0.812	0.062	0.829	0.757	0.262
	Control	11	78.09(26.19)	72.91(26.68)					

^a Repeated measures ANCOVA.

without intervention. In addition, it is noteworthy that the only similar study in non-TRS patients uses a sample size smaller than used here (Katz and Keren, 2011).

Another limitation is the low IQ levels of subjects in our sample. However it is well known that patients with schizophrenia have important cognitive impairments which are already present at the onset of the disorder and performance of cognitive tests are two standard deviations below normal (Saykin et al., 1994). There are no

studies comparing IQ levels between TRS and non-TRS patients (Woodward and Meltzer, 2010) and therefore is difficult to compare this population with other studies which included only non-TRS patients. In order to avoid bias introduced by variations in IQ, we included IQ (as well as schooling) as a covariate in the analysis.

It should be borne in mind that this was a pilot study designed as a single-blind randomized clinical trial which compared the active treatment with neutral (placebo) activities and not with the

Fig. 2. Values of BADS at baseline and post-treatment.

Fig. 3. Values of DAFS-BR at baseline and post-treatment.

Fig. 4. Values of the ILSS-BR at baseline and post-treatment.

Fig. 5. Values of PANSS at baseline and post-treatment.

Table 6

Effect sizes at endpoint of Executive Functions (BADS), Functional Outcome (DAFS-BR) and Autonomy (ILSS-BR) of patients with treatment-resistant schizophrenia as compared with controls (completers, N = 25).

Outcome measure	OGI group (n=14)	Control group (n=11)	d	95% CI	p
BADS mean (S.D)					
Rule Shift Cards	1.43(1.60)	1.09(1.22)	0.23	-0.57-1.02	0.569
Action Program	3.57(1.16)	2.64(1.36)	0.72	-0.09-1.54	0.076
Key Search	2.00(1.66)	0.64(1.29)	0.87	0.05-1.70	0.035
Zoo Map	2.21(0.89)	1.45(0.93)	0.81	-0.01-1.63	0.050
Modified Six Elements	2.57(0.94)	2.27(1.19)	0.27	-0.52-1.07	0.489
Total	13.04(4.70)	9.18(4.56)	0.87	0.04-1.70	0.035
DAFS-BR mean (S.D)					
Time Orientation	15.70(0.73)	14.70(2.57)	0.54	-0.27-1.34	0.182
Communication Skills	14.01(1.69)	11.04(4.27)	0.85	0.02-1.67	0.040
Dealing with Finances	22.90(6.08)	19.90(7.06)	0.45	-0.35-1.25	0.263
Shopping Skills	14.01(2.34)	13.70(3.44)	0.12	-0.67-0.91	0.768
Grooming Skills	13.00(0.00)	12.01(2.07)	0.64	-0.17-1.45	0.112
Eating skills	10.00(0.00)	10.00(0.00)	-	-	-
Total	90.00(8.64)	81.60(15.00)	0.68	-0.13-1.5	0.093
ILSS-BR mean (S.D)					
Self-Nourishment	3.13(0.74)	2.56(0.80)	0.72	-0.09-1.53	0.078
Personal Hygiene	3.22(0.64)	2.21(0.93)	1.27	0.40-2.13	0.004
Household Activities	2.54(0.83)	1.33(1.02)	1.27	0.41-2.14	0.003
Food Prepar./Storage	3.25(0.52)	1.86(1.00)	1.76	0.83-2.68	0.000
Health Maintenance	3.11(0.49)	2.41(0.95)	0.93	0.10-1.76	0.026
Money Management	2.55(0.67)	1.23(0.83)	1.72	0.80-2.64	0.000
Transportation	3.12(0.65)	2.49(1.02)	0.74	-0.08-1.55	0.071
Leisure	2.29(0.58)	1.60(0.69)	1.07	0.22-1.91	0.012
Total	2.87(0.38)	1.93(0.63)	1.82	0.88-2.75	0.000
PANSS mean (S.D)					
PANSS Positive	14.60(4.55)	16.20(5.79)	-0.29	-1.08-0.50	0.464
PANSS Negative	17.60(7.81)	20.50(8.84)	-0.35	-1.14-0.45	0.382
PANSS General	33.60(7.01)	36.10(13.00)	-0.24	-1.03-0.56	0.551
PANSS Total	65.90(16.30)	72.90(26.70)	-0.31	-1.11-0.48	0.428

Notes: OGI=occupational goal intervention, d=Cohen's d; BADS=Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome, ILSS=Independent Living Skills Survey, DAFS-R=Direct Assessment of Functional Status-Revised, PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale (# not used as an outcome variable).

so called "standard treatment" or "treatment as usual", as is the case in various cognitive remediation studies (Wykes et al., 2011) and therefore a placebo effect is expected.

Additionally most of the few OT randomized controlled trials included chronic patients with schizophrenia (Tatsumi et al., 2012; Foruzandeh and Parvin, 2013; Hoshii et al., 2013) but not-TRS patients, with only one exception (Buchain et al., 2003). However none of these studies employed the OGI method in comparison with neutral activities, as is the case of this study.

We think more comprehensive results of the efficacy of the method will be obtained after the completion of the present study and will include cognitive evaluation as well as aspects of the follow-up period. For now these preliminary results suggest that the use of the OGI method is an effective strategy that can benefit patients with TRS.

The findings of the present study have a number of implications for the treatment of chronic schizophrenia. First, the OGI method has been shown to be reliable and effective for patients with TRS. In addition, the method appears to improve social and

functional aspects of patients with TRS. Future research trials that compare the efficacy of the OGI method with other cognitive and functional interventions in patients with non- TRS are also warranted.

Contributors

ADB select patients, conducted the OGI intervention, organized data bank, performed statistical analysis planned the research and wrote the paper; DLC performed the control group; PCB and AMO conducted the Functional evaluations; GMRO and ES conducted the neuropsychological tests; ICN- conducted the PANSS evaluation; HE- Principal investigator planned the research, conducted the statistical analysis and wrote the paper.

Conflicts of interest

Helio Elkis MD PhD has received research grants from FAPESP, Roche and Janssen and received honoraria as speaker, travel support or board participation from Roche, Janssen, Cristalia and Daiichy-Sankyo. Other participants have no conflicts of interests to disclose.

Acknowledgments

This study received financial support from the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, São Paulo Research Foundation; Grant no. 2012/01382-1). We would like to thank Bernardo dos Santos M.Sc. for part of the statistical analysis as well as Cristiana Castanho de Almeida Rocca P.h. D. and Prof. Noomi Katz P.h. D. for their useful commentaries as well as all members of Projesq for the full support of the study. We would also like to thank the four anonymous reviewers for their contributions for the improvement of the quality of the paper. The final review of Lewis Buss MD is greatly appreciated.

References

- Addington, J., Piskulic, D., Marshall, C., 2010. Psychosocial treatments for schizophrenia. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 19 (4), 260–263.
- American Psychiatric Association, 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth edition. American Psychiatric Association, Washington, USA.
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth edition. American Psychiatric Association, Washington, USA.
- Bandeira, M.L.L., Gonçalves, S., 2003. Qualidades psicométricas no papel da Escala de Habilidades de Vida Independente de pacientes psiquiátricos (ILSS-BR): fidelidade do teste e do reteste. *Rev. Psiqiatr. Clin.* 30 (4), 121–125.
- Barretto, E.M., Kayo, M., Avrichir, B.S., Sa, A.R., Camargo, M.G., Napolitano, I.C., Nery, F.G., Pinto, J.A.Jr., Bannwart, S., Scemes, S., Di Sarno, E., Elkis, H., 2009. A preliminary controlled trial of cognitive behavioral therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 197 (11), 865–868.
- Borenstein, M., Hedges, L., Higgins, J., Rothstein, H., 2010. *Introduction to Meta-Analysis*. Wiley, Chichester.
- Bowie, C.R., Harvey, P.D., 2006. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2 (4), 531–536.
- Buchain, P.C., Vizzotto, A.D.B., Henna Neto, J., Elkis, H., 2003. Randomized controlled trial of occupational therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 25 (1), 26–30.
- Canali, F., Sonia, M.D., Brucki, S.M.D., Bertolucci, P.H.F., Bueno, O.F.A., 2011. Reliability study of the behavioral assessment of the dysexecutive syndrome adapted for a Brazilian sample of older-adult controls and probable early Alzheimer's disease patients. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 33 (4), 338–346.
- Cohen, J., 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale.
- Elkis, H., 2007. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr. Clin. North Am.* 30 (3), 511–553.
- Elkis, H., Meltzer, H.Y., 2007. Refractory schizophrenia. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 29 (2), S41–S47.
- Engelisch, S., Zink, M., 2012. Treatment-resistant Schizophrenia: Evidence-based Strategies. *Mens Sana Monogr.* 10 (1), 20–32.
- Evans, J.J., Chua, S.E., McKenna, P.J., Wilson, B.A., 1997. Assessment of the dysexecutive syndrome in schizophrenia. *Psychol. Med.* 27 (3), 635–646.
- Fioravanti, M., Bianchi, V., Cinti, M.E., 2012. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry* 20, 12–64.
- Fleming, S.M., Lau, H.C., 2014. How to measure metacognition. *Front. Hum. Neurosci.* 8 (443), 1–9.
- Foruzandeh, N., Parvin, N., 2013. Occupational therapy for inpatients with chronic schizophrenia: a pilot randomized controlled trial. *Jpn. J. Nurs. Sci.* 10 (1), 136–141.
- Green, M.F., 1996. What are the functional consequences of neurocognitive deficit in schizophrenia? *Am. J. Psych.* 153, 321–330.
- Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., Mintz, J., 2000. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff"? *Schizophr. Bull.* 26 (1), 119–136.
- Haro, J.M., Altamura, C., Corral, R., Elkis, H., Evans, J., Malla, A., Krebs, M.O., Zink, M., Bernasconi, C., Lalonde, J., Nordstroem, A.L., 2015. Understanding the impact of persistent symptoms in schizophrenia: Cross-sectional findings from the Pattern study. *Schizophr. Res.* 169 (1–3), 234–240.
- Hoshii, J., Yotsumoto, K., Tatsumi, E., Tanaka, C., Mori, T., Hashimoto, T., 2013. Subject-chosen activities in occupational therapy for the improvement of psychiatric symptoms of inpatients with chronic schizophrenia: a controlled trial. *Clin. Rehabil.* 27 (7), 638–645.
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H., 1988. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry* 45 (9), 789–796.
- Katz, N., Keren, N., 2011. Effectiveness of occupational goal intervention for clients with schizophrenia. *Am. J. Occup. Ther.* 65 (3), 287–296.
- Kay, S.R., Opler, L.A., 1987. Positive and negative subtypes in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 144, 1367–1367.
- Keefe, R.S., Silva, S.G., Perkins, D.O., Lieberman, J.A., 1999. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 25 (2), 201–222.
- Krabbendam, L., Vugt, M.E., Derix, M.M.A., Joles, J., 1999. The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome as a tool to assess executive functions in schizophrenia. *Clin. Neuropsychol.* 13 (3), 370–375.
- Kutner, M., Neter, J., Nachtsheim, C.J., Li, W., 2004. *Applied Linear Statistical Models*, 5th ed. McGraw-Hill/Irwin, New York.
- Levine, B., Robertson, I.H., Clare, L., Carter, G., Hong, J., Wilson, B.A., Duncan, J., Stuss, D.T., 2000. Rehabilitation of executive functioning: an experimental-clinical validation of Goal Management Training. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 6 (3), 299–312.
- Lezak, M.D., 1995. *Neuropsychological Assessment*, Third edition. Oxford University Press, New York.
- Lowenstein, D., Amigo, E., Duara, R., 1989. A new scale for the assessment of functional status in Alzheimer's disease and related disorders. *J. Gerontol.* 4, 114–121.
- Mueser, K.T., McGurk, S.R., 2004. Schizophrenia. *Lancet* 363 (9426), 2063–2072.
- Pereira, F.S., A. M. Oliveira, A.M., Diniz, B.S., B.S., O. V. Forlenza, O.V., Yassuda, M.S., 2010. Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the DAFS-R in a sample of Brazilian older adults. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 25 (4), 335–343.
- Quee, P.J., Stiekema, A.P., Wigman, J.T., Schneider, H., van der Meer, L., Maples, N.J., van den Heuvel, E.R., Velligan, D.I., Bruggeman, R., 2014. Improving functional outcomes for schizophrenia patients in the Netherlands using cognitive adaptation training as a nursing intervention – A pilot study. *Schizophr. Res.* 158 (1–3), 120–125.
- Saykin, A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E., Kester, D.B., Mozley, L.H., Stafniak, P., Gur, R.C., 1994. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 51 (2), 124–131.
- Schulz, K.F., Altman, D.G., Moher, D., Group, C., 2011. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Int. J. Surg.* 9 (8), 672–677.
- Shamsi, S., Lau, A., Lencz, T., Burdick, K.E., De Rosse, P., Brenner, R., Lindenmayer, J., Muihota, A.K., 2011. Cognitive and symptomatic predictors of functional disability in Schizophrenia. *Schizophr. Res.* 126, 257–264.
- Simon, A.E., Giacomini, V., Ferrero, F., Mohr, S., 2003. Dysexecutive syndrome and social adjustment in schizophrenia. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 37 (3), 340–346.
- Stuss, D.T., 2011. Functions of the frontal lobes: relation to executive functions. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 17 (5), 759–765.
- Tatsumi, E., Yotsumoto, K., Nakamae, T., Hashimoto, T., 2012. Effects of occupational therapy on hospitalized chronic schizophrenia patients with severe negative symptoms. *Kobe J. Med. Sci.* 57 (4), E145–E154.
- Velligan, D.J., Bow-Thomas, C.C., Huntzinger, C., Ledbetter, N., Prihoda, T.J., Miller, A. L., 2000. Randomized controlled trial of the use of compensatory strategies to enhance adaptive functioning in outpatients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 157 (8), 1317–1323.
- Wallace, C.J., 1986. Functional assessment in rehabilitation. *Schizophr. Bull.* 12 (4), 604–630.
- Wechsler, D., 2014. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)*. First edition. Translated: Trentin, C.M., Yates, D.B., Hick, V.S., Casa do Psicólogo, 456p.
- Werneck, A.P., Hallak, J.C., Nakano, E., Elkis, H., 2011. Time to rehospitalization in patients with schizophrenia discharged on first generation antipsychotics, non-clozapine second-generation antipsychotics, or clozapine. *Psychiatry Res.* 188 (3), 315–319.
- Wilson, B.A., Alderman, N., Burgess, P.W., Emslie, H., Evans, J.J., 1996. Behavioural

- Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS). Harcourt Assessment, Inc., San Antonio.
- Wilson, B.A., Alderman, N., Burgess, P.W., Emslie, H., Evans, J.J., 2003. Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) in Chamberlain, E. *Journal of Occupational Psychology, Employment and Disability*, 5, 2, pp. 33–37.
- Woodward, N.D., Meltzer, H.Y., 2010. Neuropsychology of Treatment-Resistant Schizophrenia. In: Ellis, H., Meltzer, H.Y. (Eds.), *Therapy-Resistant Schizophrenia*. *Adv Biol Psychiatry*, Basel, Karger, vol. 26, pp. 33–51.
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S.R., Czobor, P., 2011. A Meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am. J. Psychiatry* 168 (5), 472–485.

ANEXO F – ARTIGO SUBMETIDO DO DOUTORADO

Gmail - AJOT/2018/036186 Manuscript Submission

07/10/18 22:59

Adriana Dias Barbosa Vizzotto <adrivizzotto@gmail.com>

AJOT/2018/036186 Manuscript Submission

1 mensagem

adrivizzotto@gmail.com <adrivizzotto@gmail.com>
Para: adrivizzotto@gmail.com

5 de outubro de 2018 21:13

MS ID#: AJOT/2018/036186

MS TITLE: Occupational Goal Intervention method for the management of executive dysfunction in patients with treatment-resistant schizophrenia: a randomized controlled trial with 6- month follow-up

Dear Adriana Dias Barbosa Vizzotto,

This is an automatic message acknowledging your online submission to American Journal of Occupational Therapy.

Thank you for your submission.

Best wishes,

Editorial Staff
American Journal of Occupational Therapy

[M.S. Adriana Vizzotto \(Author\) Queue SummaryReviewer Area](#)

Under Review - Check Status

AJOT/2018/036186

Occupational Goal Intervention method for the management of executive dysfunction in patients with treatment-resistant schizophrenia: a randomized controlled trial with 6- month follow-up

Adriana Dias Barbosa Vizzotto, Diego Luis Celestino, Patricia Cardoso Buchain, Alexandra Martini Oliveira, Graça Maria Ramos Oliveira, Elaine S Di Sarno, Isabel Cristina Napolitano, and Helio Elkis

Status: New (waiting to be assigned to an editor)

Date Received: 5 Oct 2018

Previous manuscript ID: AJOT/2018/

Article Type: Research Paper

TOC Category: Rehabilitation, Participation, & Disability

Corresponding Author: Adriana Dias Barbosa Vizzotto

Keywords: activities of daily living; cognition; goals; occupational therapy; randomized controlled trial; rehabilitation; schizophrenia; treatment outcome

Supplemental Files: 0

[\[Contact Editorial Staff\]](#) [\[PDF version of your paper\]](#) [\[HTML References\]](#)

American Journal of Occupational Therapy [Journal Site](#) [Contact](#)
[Us](#) [Terms of Use](#) [Privacy Statement](#)

[© 2018 American Journal of
Occupational Therapy](#)

ANEXO G – Descrição das Sessões do Grupo Experimental

1º Sessão: Apresentação do grupo

Tarefa 1:

- Dinâmica de grupo para apresentação dos membros do grupo;
- Introdução dos principais objetivos do tratamento terapêutico ocupacional e o contrato terapêutico (esclarecimento de regras, horário dos grupos, local e outros);
- Apresentação de uma lista de tarefas de ABVD, AIVD e AAVD que serão realizados nas sessões posteriores.

2ª a 3ª Sessões: Psicoeducacional

Tarefa 1:

Apresentação (*datashow*) sobre esquizofrenia e os prejuízos cognitivos e funcionais causados pela doença. O terapeuta expõe o tema e abre a discussão para o grupo;

Tarefa 2:

Apresentação (*datashow*) sobre o tema TO baseado no modelo OGI e os benefícios trazidos para os indivíduos com esquizofrenia. Como usar o diagrama e a ficha do OGI;

Todos os participantes recebem o conteúdo das aulas impresso.

4ª a 6ª Sessões: ABVD - Orientação sobre autocuidado

Tarefa 1:

Escolha um dia da semana, para descrever sua rotina diária de autocuidado. Preencha a ficha do OGI.

Cada membro do grupo preenche individualmente sua ficha do OGI relatando sua rotina diária de autocuidado;

Apresentação do que foi preenchido em cada ficha;

Tarefa 2:

Discussão da importância do autocuidado e dificuldades apresentadas para realização da rotina diária;

Tarefa 3:

Kit higiene – utensílios de higiene e de uso pessoal é colocado sobre a mesa (escova de dente, sabonete, desodorante, pente, lixa, alicate de unha, pasta, pinça, cotonete, shampoo, condicionador, etc.), além de *necesseries*.

Cada membro do grupo, escolhe os utensílios de higiene que considera essencial para o autocuidado e coloca-os em um *necesserie* de sua escolha. Depois cada membro do grupo, leva o seu, sendo orientado usá-los diariamente.

7ª 9ª Sessões: ABVD – Orientação sobre vestuário e apresentação pessoal**Tarefa 1:**

“Imaginem que vocês foram convidados para uma casamento... e que após a cerimônia, haverá um jantar para os convidados.” Descreva na ficha do OGI, qual vestimenta você usariam?

Cada membro do grupo preenche individualmente a ficha do OGI relatando sua tarefa sobre vestuário;

Apresentação do que foi discutido em cada ficha.

Tarefa 2:

Discussão sobre a importância da apresentação pessoal e do uso adequado do vestuário em determinados espaços e situações;

Tarefa 3:

Dinâmica: Escolha seu vestuário – cada membro do grupo escolhe algumas peças de roupas, acessórios e calçados expostos sobre a mesa, e relata em que situação usaria e o porquê da escolha.

10ª 16ª Sessões: AIVD - Cuidados com o vestuário, objetos de uso pessoal e espaço físico**Tarefa 1:**

Cada membro do grupo preenche individualmente a ficha do OGI relatando o cuidado com o seu vestuário (exemplo: como lavar/ passar ou fazer pequenas costuras de roupas);

Discussão sobre a importância do zelo com vestuário e o envolvimento de cada membro com essas atividades instrumentais e noções básicas do cuidado com o vestuário caso o indivíduo seja necessário realizá-lo no dia-a-dia.

Tarefa 2:

Cada membro do grupo escolhe uma peças de roupas expostas sobre a mesa e demais materiais (ferro, tábua de passar, etc.), para passar as roupas;

Tarefa 3:

Cada membro do grupo escolhe fazer pequenas costuras (pregar botões em blusas e calças, barra de calças, roupas descosturadas);

Tarefa 4:

“Imaginem que vocês passarão um final de semana (duas noites e três dias) no interior de São Paulo, na casa de um amigo ou familiar.” Vocês precisam preparar uma mala de viagem. O que vocês levariam para três dias?

Cada membro do grupo preenche individualmente a ficha do OGI relatando o que levaria em sua mala de viagem;

Peças de roupas, acessórios, sapatos, objetos de uso pessoal e uma mala de viagem são distribuídos sobre a mesa, e cada membro do grupo escolhe o que colocaria na mala de viagem.

Tarefa 5:

Cada membro do grupo preenche individualmente a ficha do OGI relatando o cuidado com os objetos de uso pessoal (guardar as roupas, calçados e etc.);

Roupas variadas e objetos de uso pessoal são distribuídos sobre a mesa. Cada membro do grupo escolhe determinadas vestimentas e a proposta da atividade é dobrar, empilhar ou pendurar (cabides, necesseries e outros objetos facilitadores estão disponíveis) as roupas e arrumar de forma adequada o que é considerado de uso pessoal;

No final desta tarefa, todos os membros do grupo recebem uma ficha do OGI para preencherem em casa e realizarem a arrumação do seu próprio quarto ou outro espaço físico da casa.

Tarefa 6:

Cada membro do grupo apresenta a ficha do OGI e descreve sobre a tarefa de casa que realizou (arrumar o quarto ou outro espaço físico da casa);

Cada membro do grupo relata sua rotina diária de realização de tarefas domésticas básicas (arrumar a cama, troca de roupas de cama e banho, etc.);

Discute-se a importância do envolvimento de cada indivíduo nessas tarefas instrumentais;

No final da discussão cada membro do grupo leva uma ficha do OGI para preencherem em casa sobre tarefas que não costumam realizar, para realizarem (ex.: arrumar a cama ou guardar as roupas no armário).

17ª a 19ª Sessões: AIVD - Organizar uma agenda, cálculos simples e uso dinheiro, noções básicas de internet

Tarefa 1:

Organização de uma agenda - todos os membros do grupo recebem uma agenda anual;

A proposta desta atividade é executar a seguinte tarefa: preencher os dados pessoais, contatos telefônicos, marcar os principais compromissos (datas das sessões, consultas médicas, datas de aniversários e outros compromissos);

No final da sessão, fica como tarefa para realizar em casa, completar os demais contatos, dados e compromissos faltantes.

Tarefa 2:

Cálculo simples e uso do dinheiro - *“Imaginem que vocês vão ao supermercado para fazer compras.”* Precisam checar o troco que foi dado em dinheiro na saída do supermercado;

Sobre a mesa é colocado várias cédulas e moedas (valores em reais). Realiza-se vários exercícios para resolução de problemas do cotidiano. Exemplo: Você levou R\$50,00 e comprou 1 pacote (1k) de feijão, por R\$ 6,50 e 1 pacote (1k) de arroz, por R\$ 2,30 e Filé de frango (1K) por 10,45. O total da compra foi de R\$ 19,25. Quanto você recebeu de troco?;

Cada membro do grupo preenche a ficha do OGI relatando o uso que faz do seu dinheiro (pode escolher um exemplo).

Tarefa 3:

Noções básicas de internet – orientar ou ensinar como ligar e desligar o computador, conta de e-mail, uso de ferramentas de busca (Google e outros), notícias e redes sociais;

Cada membro do grupo preenche a ficha do OGI relatando o uso que faz ou o que faria da internet.

20° a 21° Sessões: AIVD - Tarefas de Casa - Postar carta no correio, Cálculos Simples, Palavras Cruzadas e Caça-palavras

Tarefa 1:

Postar uma carta no correio - Cada membro do grupo recebe um envelope, selo e o dados para onde deve mandar a correspondência (serviço de TO). São orientados a postarem a correspondência, sendo o conteúdo de livre escolha de cada um.

Tarefa 2:

Cálculos simples – Cada membro do grupo recebe exercícios de cálculos simples (porcentagens, soma, subtração e multiplicação) utilizados no cotidiano.

Tarefa 3:

Palavras cruzadas e caça palavras – Cada membro do grupo recebe uma revista de palavras cruzadas (fácil) para realizarem as tarefas de livre escolha (passatempo).

Observações: Todos os membros do grupo preenchem a ficha do OGI relatando uma das tarefas acima apresentadas. As tarefas de casa são realizadas nos dias escolhidos pelos participantes do estudo e apresentados em uma sessão presencial. A carta é considerada tarefa comprida, quando recebida no Serviço de TO.

22ª a 28ª Sessões: AIVD – Hábitos saudáveis, Preparação de Alimentos

Tarefa 1:

Escolha um dia da semana para você descrever sua rotina diária de alimentação. Preencha a ficha do OGI descrevendo seu rotina alimentar (café da manhã até o jantar). Quais alimentos você costuma comer diariamente? Cada membro relata sua rotina alimentar e discute-se a importância de hábitos saudáveis.

Tarefa 2:

Preparação de uma café ou chá: Cada membro do grupo descreve na ficha do OGI como preparar um café ou chá. Depois o grupo organizar-se para realizar a tarefa durante a sessão, separando os utensílios, ingredientes e arrumação do espaço no início e no final da tarefa;

Preparação de uma lista de compras de supermercado para preparação de lanches, sucos e cafés. É considerado alimentos mais saudáveis (ex.: pão integral, produtos magros e sucos).

Tarefa 3:

Fazer compras no supermercado. Todos os membros do grupo e o terapeuta realizam as compras de acordo com a lista de ingredientes preparada na sessão anterior. Escolhem os produtos (qualidade e quantidade) e realizam o pagamento no caixa do supermercado;

Ao retornarem a sala de atendimento guardam todos os ingredientes em lugares apropriados (armários e geladeira).

Tarefa 4:

Preparação de lanches, sucos, e cafés. Cada membro do grupo escolhe uma tarefa para fazer. A tarefa inicia-se com a organização da sala e a disposição dos materiais disponíveis (arrumar a mesa e preparação do que foi programado);

No final da sessão, cada membro do grupo tem a tarefa de organizar o espaço físico (utensílios utilizados são lavados e guardados).

Tarefa 5:

Cada membro do grupo deve preencher a ficha do OGI relatando o preparo de uma refeição (caso não saiba fazer, descrever como acha que é feito);

Discute-se a ficha de cada membro e decide-se uma preparação de um almoço;

Organiza-se uma lista de compras de supermercado.

Tarefa 6:

Fazer compras no supermercado. Todos os membros do grupo e o terapeuta realizam as compras de acordo com a lista de ingredientes preparada na sessão anterior. Escolhem os produtos (qualidade e quantidade) e realizam o pagamento no caixa do supermercado;

Ao retornarem a sala de atendimento guardam todos os ingredientes em lugares apropriados (armários e geladeira).

Tarefa 7:

Preparação de um almoço. Cada membro do grupo escolhe uma tarefa para fazer. A tarefa inicia-se com a organização da sala e a disposição dos materiais disponíveis (arrumar a mesa e preparação do que foi programado);

No final da sessão, cada membro do grupo tem a tarefa de organizar o espaço físico (utensílios utilizados são lavados e guardados).

29ª a 30ª Sessões: AIVD e Atividades Sociais**Tarefa 1:**

“Bate papo na cafeteria”. A sessão é realizada em uma cafeteria próxima. Discute-se a importância de encontros sociais, de lazer e culturais; Cada membro do grupo utiliza o cardápio, escolhe o menu e faz o seu pedido; Discute-se o encerramento das sessões e é escolhido um passeio como última sessão.

Tarefa 2:

Passeio (cultural, parques ou outros). É realizado o passeio programado da sessão anterior. Utiliza-se o metro ou ônibus como meio de transporte para essa atividade.

O passeio é finalizado com uma discussão final sobre todo o a intervenção realizado (30 sessões).

Após o término das sessões, os participantes do GE são convocados e orientados para as reavaliações (psicopatológica, neuropsicológicas e funcionais) do T1.

ANEXO H – Descrição das Sessões das Atividades Artesanais

1ª Sessão: Apresentação do grupo

Tarefa 1:

Apresentação pessoal dos membros do grupo;
Explicação dos objetivos do GC e o estabelecimento do enquadre do grupo (esclarecimento de regras, horário dos grupos, local e outros).

2ª Sessão: Atividades Artesanais

Tarefa 1:

Apresentação para os membros do grupo sobre os materiais artesanais disponíveis para utilização dos participantes do grupo;

Cada membro do grupo executa individualmente sua atividade artesanal de livre escolha, no grupo.

3ª a 19ª Sessões: Atividades Artesanais

Tarefa:

Cada membro do grupo executa individualmente sua atividade artesanal de livre escolha, no grupo.

20ª a 21ª Sessões: Tarefas de Casa – Atividades Artesanais

Tarefa:

Cada participante do grupo seleciona materiais artesanais de livre escolha, para levarem para casa e realizarem duas atividades artesanais.

22ª a 29ª Sessões: Atividades Artesanais

Tarefa:

Cada membro do grupo executa individualmente sua atividade artesanal de livre escolha, no grupo.

30ª Sessão: Encerramento das sessões do grupo controle

Discussão final das sessões e todos os participantes do grupo são convocados e orientados para realizarem as reavaliações (psicopatológica, neuropsicológicas e funcionais) do T1.

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

Abrisqueta-Gomez J. Fundamentos teóricos e modelos conceituais para prática da reabilitação neuropsicológica interdisciplinar. In: Abrisqueta-Gomez J. et al. *Reabilitação neuropsicológica: abordagem interdisciplinar e modelos conceituais na prática clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2012. p.19-32.

Addington J, Piskulic D, Marshall C. Psychosocial treatments for schizophrenia. *Curr Dir Psychol Sci*. 2010;19(4):260-3.

American Psychiatric Association (APA). *DSM IV - TR: Manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais*. Porto Alegre: Artes Médicas; 2002. p.880.

American Psychiatric Association (APA). *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. 5 Ed. São Paulo: Artmed Editora, 2014. 992 p. Tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento; Paulo Henrique Machado; Regina Machado Garcez; Régis Pizzato; Sandra Maria Mallmann da Rosa.

American Occupational Therapy Association (AOTA). Occupational therapy practice. Framework: domain and process. 3. ed. *Am J Occup Ther*. 2014; 68(1):S1-S48.

Aubin G, Stip E, Gélinas I, Rainville C, Chapparo, C. Daily functioning and information-processing skills among person with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2009; 60(6):817-22.

Bandeira MLL, Lima LA, Gonçalves S. Qualidades psicométricas no papel da Escala de Habilidades de Vida Independente de pacientes psiquiátricos (ILSS-BR): fidedignidade do teste e do reteste. *Rev Psiq Clin*. 2003; 30(4):121-5.

Barbato A. Schizophrenia and Public Health. Geneva: World Health Organization; 1998.

Barretto EM, Kayo M, Avrichir BS, Sa AR, Camargo MG, Napolitano IC, Nery FG, Pinto JA Jr, Bannwart S, Scemes S, Di Sarno E, Elkis H. A preliminary controlled trial of cognitive behavioral therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2009;197(11):865-8.

Baum CM, Law M. Occupational therapy practice: Focusing on occupational performance. *Am J Occup Ther*. 1997;51(4):277-88.

Bell M, Fiszdon J, Greig T, Wexler B, Bryson G. Neurocognitive enhancement therapy with work therapy in schizophrenia: 6-month follow-up of neuropsychological performance. *J Rehabil Res Dev*. 2007;44(5):761-70.

Bozikas VP, Kosmidis MH, Kiosseoglou G, Karavatos A. Neuropsychological profile of cognitively impaired patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2006;47(2):136-43.

Buchain PC, Vizzotto ADB, Henna Neto J, Elkis H. Randomized controlled trial of occupational therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003;25(1):26-30.

Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Crossref DOI link: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31221-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31221-2)

Bullock A, Bannigan K. Effectiveness of activity-based group work in community mental health: a systematic review. *Am J Occup Ther*. 2011;65(3):257-66.

Burgess PW, Alderman F, Frobese C, Costello A, Coates LM, Dawson DR, et al. The case for the development and use of “ecologically valid” measures of executive function in experimental and clinical neuropsychology. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12(2):194-209.

Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2001;158(4):518-26.

Canali F, Brucki SM, Bertolucci PH, Bueno OF. Reliability study of the behavioral assessment of the dysexecutive syndrome adapted for a Brazilian sample of older-adult controls and probable early Alzheimer's disease patients. *Rev Bras Psiquiatr.* 2011;33(4): 338-46.

Centre for evidence Based medicine. [cited 2011 Nov 22]. Available from: www.cebm.net.

Chanpattana W, Sackeim HA. Electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: prediction of response and the nature of symptomatic improvement. *J ECT.* 2010;26(4):289-98.

Cazeiro APM, Bastos SM, Santos EA, Almeida MVM, Chagas JNM. *A terapia ocupacional e as atividades de vida diária, atividades instrumentais da vida diária e tecnologia assistiva*. Fortaleza: ABRATO; 2011. p.119.

Conselho Federal de Terapia Ocupacional (COFFITO). Disponível em: coffito.gov.br. Resolução nº 370, de 6 de novembro de 2009.

Cook S, Chambers E, Coleman JH. Occupational therapy for people with psychotic conditions in community settings: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2009;23(1):40-52.

Chong HY, Teoh SL, Wu DB, Kotirum S, Chiou CF, Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 Feb 16;12:357-73.

Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, Langenbahn DM, Malec JF, Bergquist TF, Felicetti T, Giacino JP, Harley JP, Harrington DE, Herzog J, Kneipp S, Laatsch L, Morse PA. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(12):1596-615.

Cicerone KD, Levin H, Malec J, Stuss D, Whyte J. Cognitive rehabilitation interventions for executive function: moving from bench to bedside in patients with traumatic brain injury. *J Cogn Neurosci*. 2006;18(7):1212-22.

Ciccerone KD. Facts, theories, values: shaping the course of neurorehabilitation. The 60th John Stanley Coulter memorial lecture. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93(2):188-91.

Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.

Crow TJ, Johnstone EC. Dementia praecox and schizophrenia: was Bleuler wrong? *J R Coll Physicians Lond*. 1980;14(4):238-40.

Delahunty A, Morice R, Frost B. Specific cognitive flexibility rehabilitation in schizophrenia. *Psychol Med*. 1993;23(1):221-7.

Diller L. Pushing the frames of reference in traumatic brain injury rehabilitation. *Arc Phys Med Rehabil*. 2005;86:1075-80.

Dias EG, Duarte YAO, Almeida MHM, Lebrão ML. Characterization of advanced activities of daily living (AADL): a review. *Rev Ter Ocup Univ São Paulo*. 2011;22(1):45-51.

Duncan J. Attention, intelligence and the frontal lobes. In: Gazzanniga M S (Eds). *The cognitive neurosciences*. Cambridge: Mit Press; 1995. p.721-34.

Duncombe LW. Comparing learning of cooking in home and clinic for people with schizophrenia. *Am J Occup Ther*. 2004;58(4):272-8.

Dickerson FB, Lehman AF. Evidence-based psychoterapy for schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2006, 194(1): 3-9.

Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, Bennett M, Dickinson D, Goldberg RW et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010; 36(1):48-70.

Elkis H. A evolução do conceito da esquizofrenia neste século. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(Supl I):24-7.

Elkis H, Meltzer HY. Refractory schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29 Suppl 2:S41-7.

Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2007; 30(3):511-33.

Elkis H, Kayo M, Oliveira GM, Hiroce VY, Barriviera J, Tassell Y. Esquisofrenia. In: Miguel EC, Gentil V, Gattaz FW. *Clínica psiquiátrica 2*. São Paulo: Manole; 2011. p.603-49.

Evans JJ, Chuva SE, McKenna PJ, Wilson BA. Assessment of the dysexecutive syndrome in schizophrenia. *Psychol Med*. 1997;27(3):635-46.

Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7(1):5-40.

Ferrari MAC. A terapia ocupacional na reabilitação do portador de Alzheimer. *Mundo saúde*. 2001;25(4):425-29.

Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*. 2012;12:64.

Foruzandeh N, Parvin N. Occupational therapy for in patients with chronic schizophrenia: a pilot randomized controlled trial. *Jpn J Nurs Sci*. 2013;10(1):136-41.

Giles G. A neurofunctional approach to rehabilitation following severe brain injury. In: Katz N (ed). *Cognition and occupation across the life span, models for intervention in occupational therapy*. Baltimore: AOTA; 2005.

Green MF, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn*. 2014;1(1):e1-e9.

Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators.. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800.

Gibson RW, D'Amico M, Jaffe L, Arbesman M. Occupational therapy interventions for recovery in the areas of community integration and normative life roles for adults with serious mental illness: a systematic review. *Am J Occup Ther*. 2011;65(3):247-56.

Green MF, Kern RS, Braff DL, Mint J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull.* 2000;26(1):119-36.

Grieve J, Gnanasekaran I. *Neuropsicologia para terapeutas ocupacionais*. Cognição no desempenho ocupacional. 3.ed. São Paulo: Santos; 2010.

Guy W. Clinical global impression (CGI). In: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Alcohol Drug Abuse and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research branch. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976. p. 218-22-1.

Hadas-Lidor N, Katz N, Tyano S, Weizman A. Effectiveness of dynamic cognitive intervention in rehabilitation of clients with schizophrenia. *Clin Rehabil.* 2001;15(4):349-59.

Hagedorn R. Habilidades e processos essenciais. In: Hagedorn R. *Fundamentos da prática em terapia ocupacional*. São Paulo: Dynamis Editorial; 1999. p.29-48.

Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry.* 2005;10(1):40-68; image 5. Review. Erratum in: *Mol Psychiatry.* 2005 Aug;10(8):804. *Mol Psychiatry.* 2005 Apr;10(4):420.

Hogarty G; Flesher S. Developmental theory for a Cognitive Enhancement Therapy of Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1999;25(4): 677-92.

Hoshii J, Yotsumoto K, Tatsumi E, Tanaka C, Mori T, Hashimoto T. Subject-chosen activities in occupational therapy for the improvement of psychiatric symptoms of inpatients with chronic schizophrenia: a controlled trial. *Clin Rehabil.* 2013;27(7):638-45.

Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174(3):216-29.

Hedman AM, van Haren NE, van Baal CG, Kahn RS, Pol HEH. IQ change over time in schizophrenia and healthy individuals: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2013;146(1-3):201-8.

Hodge MAR, Siciliano D, Withey P, Moss B, Moore G, Judd G. A randomized controlled trial of cognitive remediation in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2010;36(2):419-27.

Howes OD, Murray RM: Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*. 2014; 383:1677-87.

Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. *Manual do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2005.

Huber G, Gross G, Schüttler R, Linz M. Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr Bull*. 1980;6(4):592-605.

IPAP. *Schizophrenia algorithm*. [cited 2011 Nov 22]. Available from: <http://www.ipap.org/algorithms.php>.

Josman N, Schenirderman AE, Klinger E, Shevil E. Using virtual reality to evaluate executive functioning among persons with schizophrenia: a validity study. *Schizophr Res*. 2009;115(2-3):270-7.

Josman N. Modelo Interativo Dinâmico na esquizofrenia. In: Katz N. *Neurociência, reabilitação cognitiva e modelos de intervenção em terapia ocupacional*. 3 ed. São Paulo: ed Santos; 2014 p.189-206.

Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, O'Donovan M, Correll CU, Kane JM, van Os J, Insel TR. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15067.

Katz N, Hartman-Maeir A. Higher-level cognitive function awareness and executive functions enabling engagements in occupation. In: Katz N (ed). *Cognition and occupation across the life span, models for intervention in occupational therapy*. Baltimore: AOTA; 2005. p. 3-25.

Katz N, Keren N. Effectiveness of occupational goal intervention for clients with schizophrenia. *Am J Occup Ther*. 2011;65(3):287-96.

Kern RS, Liberman RP, Kopelowicz A, Mintz J, Green MF. Applications of errorless learning for improving work performance in persons with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002;159(11):1921-6.

Keren N, Gal H, Dagan R, Yakoel S, Katz N. Treatment of executive function deficits in individuals with schizophrenia: presentation of two treatment methods with case examples. *Is J Occup Ther*. 2008;17:H97-117.

Kay SR, Fiszbein ALA. the positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13 (2) 261-76.

Lauriello J, Bustillo JSJ. A critical review of research on psychosocial treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;46(10):1409-17.

Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:425-48.

Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO et al. American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2 Suppl):1-56.

Levine B, Robertson IH, Clare L, Carter G, Hong J, Wilson BA, Duncan J, Stuss DT. Rehabilitation of executive functioning: an experimental-clinical validation of goal management training. *J Int Neuropsychol Soc.* 2000;6(3): 299-312.

Levine B, Stuss DT, Winocur G, Binns MA, Fahy L, Mandic M, et al. Cognitive rehabilitation in the elderly: effects on strategic behavior in relation to goal management. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007;13(1):143-52.

Lezak M. *Neuropsychological assessment*. 3.ed. New York: Oxford University Press; 1995. p.995.

Liberman RP, Wallace CJ, Blackwell G, Kopelowicz A, Vaccaro JV, Mintz J. Skills training versus psychosocial occupational therapy for persons with persistent schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1998;155(8):1087-91.

Liberman RP, Kopelowicz A. Recovery from schizophrenia: a challenge for the 21st century. *Int Rev Psych.* 2002;14(4):245-55.

Luria A. *Human brain and psychological process*. London: Harper & Row, 1966.

Montiel JM. *Evidências de validade de instrumentos para avaliação neuropsicológica do transtorno de pânico* [Dissertação]. Itatiba: Universidade São Francisco;. 2005.

Mello MAF, Mancini MC. Avaliação das atividades de vida diária e controle domiciliar. In: Cavalcanti A, Galvão C. *Terapia ocupacional: fundamentação e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. p. 49-54.

Mello PCH. *Tradução e adaptação transcultural e validação do inventário das tarefas rotineiras – estendido (RTI- E) em idosos com doença de Alzheimer*. [Dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Medalia A, Revheim N, Casey M. Remediation of problem-solving skills in schizophrenia: evidence of a persistent effect. *Schizophr Res*. 2002;57(2-3):165-71.

Medalia A, Choi J. Cognitive remediation in schizophrenia. *Neuropsychol Rev*. 2009;19(3):353-64.

Medalia A, Freilich B. The neuropsychological educational approach to cognitive remediation (NEAR) model: Practice principles and outcome studies. *Am J Psy Rehab*. 2008;11:123-43.

Medalia A, Revheim N, Casey M. Remediation of problem-solving skills in schizophrenia: evidence of a persistent effect. *Schizophr Res*. 2002;57(2-3):165-71.

Medeiros, MHR. *Terapia Ocupacional: um enfoque epistemológico e social*. São Carlos: EdUFSCAR; 2010. 185p.

McGurk SR, Schiano D, Mueser KT, Wolfe R. Implementation of the thinking skills for work program in a psychosocial clubhouse. *Psychiatr Rehabil J*. 2010;33(3):190-9.

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.

McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76.

McGrath J, Saha S, Welham J, Saadi OE, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine*. 2004;2:13.

Miotto EC. Reabilitação neuropsicológica das funções executivas. In Abrisqueta-Gomez J. et al. *Reabilitação neuropsicológica: abordagem interdisciplinar e modelos conceituais na prática clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2012. p.188-95.

Monteiro LC, Louzã MR. Alterações cognitivas na esquizofrenia: consequências funcionais e abordagens terapêuticas. *Rev Psiquiatr Clín*. 2007;34(supl.2):179-83.

Morice R, Delahunty, A. Frontal executive impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1996;22(1):125-37.

Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1751-62.

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

Neubern PCB. *Funcionalidade e função executiva em idosos saudáveis e portadores de demência na doença de Alzheimer: estudo de validação do Executive Function Performance Test – Br*. [Tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Organização Mundial da Saúde. *Classificação dos transtornos mentais e do comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993. p.143.

Organização Mundial de Saúde (OMS)/Organização Panamericana de Saúde (OPAS). *Classificação internacional de funcionalidade, incapacidade e saúde*. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2003. p.328.

Pfammatter M, Junghan UM, Brenner HD. Efficacy of psychological therapy in schizophrenia: conclusions from meta-analyses. *Schizophr Bull.* 2006; 32(Suppl 1):S64-80.

Pereira FS, Oliveira AM, Diniz BS, Forlenza OV, Yassuda Ms. Cross-cultural Adaptation, Reliability and Validity of the DAFS-R in a Sample of Brazilian Older Adults. *Arch Clin Neuropsychol.* 2010;25(4):335-43.

Palmer BW, Dawes SE, Heaton RK. What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychol Rev.* 2009; 19(3):365-84.

Pantelis C, Maruff P. The cognitive neuropsychiatric approach to investigating the neurobiology of schizophrenia and other disorders. *J Psy Res.* 2002;53(2):655-64.

Penadés R, Catalán R, Salamero M, Boget T, Puig O, Guarch J et al. Cognitive remediation therapy for outpatients with chronic schizophrenia: a controlled and randomized study. *Schizophr Res.* 2006;87(1-3):323-31.

Pitschel-Walz G, Laucht S, Bäuml J, Kissiling W, Engel RR. The effect of family intervention on relapse and rehospitalization in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2001; 27:73-92.

Polatajko HJ, Mandich A. Cognitive coordination to daily occupational performance with children with developmental coordination disorder. In: Katz N (ed). *Cognition and Occupation across the life span, models for intervention in occupational therapy*. Baltimore: AOTA; 2005. p.113-30.

Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry*. 2005;10(5):434-49.

Reeder C, Smedley N, Butt K, Bogner D, Wykes, T. Cognitive predictors of social functioning improvements following cognitive remediation for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006;32 Suppl 1:s123-31.

Roley SS, DeLany JV, Barrows CJ, Brownrigg S, Honaker D, Sava DI et al. American Occupational Therapy Association Commission on Practice. Occupational therapy practice framework: domain & practice, 2nd edition. *Am J Occup Ther*. 2008; 62(6):625-83.

Rosa MA, Marcolin MA, Elkis H. Evaluation of the factors interfering with drug treatment compliance among Brazilian patients with schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(3):178-84.

Rosa TE, Benício MH, Latorre Mdo R, Ramos LR. Fatores determinantes da capacidade funcional entre idosos. *Rev Saude Publica*. 2003;37(1):40-8.

Rosa MO, Gattaz WF, Rosa MA, Rumi DO, Tavares H, Myczkowski M et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(10):1528-32.

Rawlins MD NICE and the public health. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(6): 575-80.

Rey A. *Teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas*. Adaptação Brasileira. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1999.

Spaulding WD, Fleming SK, Reed D, Sullivan M, Storbach D, Lam M. Cognitive functioning in schizophrenia: implications for psychiatric rehabilitation. *Schizophr Bull*. 1999;25(2):275-89.

Schulte PF. Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring. *Ann Pharmacother*. 2006;40(4):683-8.

Shimada T, Ohori M, Inagaki Y, Shimooka Y, Sugimura N, Ishihara I, Yoshida T, Kobayashi M. A multicenter, randomized controlled trial of individualized occupational therapy for patients with schizophrenia in Japan. *PLoS One*. 2018 Apr 5;13(4):e0193869.

Silverstein SM. Psychiatric rehabilitation of schizophrenia: Unresolved issues, current trends, and future directions. *Appl Prev Psychol*. 2000;9:227-48.

Sohlberg MM, Mateer CA. Effectiveness of an attention-training program. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1987;9(2):117-30.

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

Semkovska M, Bédard MA, Godbout L, Limoge F, Stip E. Assessment of executive dysfunction during activities of daily living in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;69(2-3):289-300.

Spreen OSE. *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary*. New York: Oxford University Press; 1998. 736p.

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

Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*. 2009; 110(1-3):1-23.

Tay-Teo K, Pezullo L, Violin BB, Dias, Pititto L, Guarniero, F. O custo da recaída no tratamento da esquizofrenia no Brasil. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, 2014;6(2).

Toglia JP. A dynamic international approach to cognitive rehabilitation. In: Katz N (ed). *Cognition and Occupation across the life span, models for intervention in occupational therapy*. Baltimore: AOTA; 2005. p.203-11.

Toglia J, Cermak SA. Dynamic assessment and prediction of learning potential in clients with unilateral neglect. *Am J Occup Ther*. 2009;63(5):569-79.

Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E, Cuijpers P. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Am J Psychiatry*. 2014;171(5):523-38.

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

Vessoni A. *Adaptação e estudo da confiabilidade da escala de avaliação das síndromes positiva e negativa para a esquizofrenia no Brasil*. [Tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 1993.

Velligan DI, Kern RS, Gold JM. Cognitive rehabilitation for schizophrenia and the putative role of motivation and expectancies. *Schizophr Bull*. 2006;32(3): 474-85.

Vizzotto ADB, Celestino DL, Buchain PC, Oliveira AM, Oliveira GMR, Di Sarno ES, with treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2016; 245:148-56.

Vos T, Barber RM, Bell B, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases

and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2013;386(9995):743-800.

Wechsler D. *Wechsler memory scale*. 3rd. Santo Antonio: Psychological Corporation; 1997.

Wechsler D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)*. First edition. Translated: Trentin CM, Yates DB, Hick VS. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2014. 456p.

Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry*. 2011;168(5):472-85.

Wykes T, Reeder C, Corner J, Williams C, Everitt B. The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1999;25(2):291-307.

Webb T, Tandon R. Antipsychotic treatment of first-episode or early-onset schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2009;11(4):261-3.

Werneck AP, Hallak JC, Nakano E, Elkis H. Time to rehospitalization in patients with schizophrenia discharged on first generation antipsychotics, non-clozapine second generation antipsychotics, or clozapine. *Psychiatry Res*. 2011;188(3):315-9.

Wilson BA, Alderman N, Burgess PW, Emslie H, Evans JJ. *Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome*. Edmunds: Thames Valley Test Company; 1996. p.213-228.

World Federation of Occupational Therapy (WFOT). Disponível em: wfot.org, 2018.

World Health Organization. *ICD-11: International Classification of Diseases for Mortality and Mobility Statistics*. Geneva: World Health Organization; 2018.