



FACSET
Health Sciences

REVISÃO DE LITERATURA

Neuropsicologia e Psicofarmacologia na Esquizofrenia

Neuropsychology and Psychopharmacology in Schizophrenia

Arthur A. Antunes¹, Henrique A. Batista¹, Luana C. S Almeida^{1*}; Carla C. Amorim¹

¹Faculdade Sete Lagoas, Rua Itália Pontelo, 50, Sete Lagoas, 35700-170, MG, Brasil.

*Correspondência

Luana C. S. Almeida
Faculdade Sete Lagoas
Rua Itália Pontelo, 50, Sete Lagoas,
35700-170, MG, Brasil.
+55 (31) 9 8297-7484
prof.luanacsoares@gmail.com

Financiamento

Não se aplica.

Resumo

A esquizofrenia é caracterizada por alterações persistentes no pensamento, na percepção e no comportamento, com repercussões significativas no funcionamento social e ocupacional do indivíduo. Para além dos sintomas positivos e negativos, a literatura aponta a presença de alterações relevantes nas funções cognitivas, especialmente em processos como atenção, memória de trabalho, velocidade de processamento e funções executivas, havendo evidências de que os déficits estão relacionados a disfunções nos sistemas dopaminérgico, glutamatérgico e gabaérgico, bem como a alterações estruturais e funcionais nos circuitos frontais, temporais e talâmicos. Este estudo teve como objetivo analisar os déficits cognitivos e executivos na esquizofrenia, considerando suas bases neurobiológicas, implicações psicofarmacológicas e repercussões clínicas. O presente artigo consiste em uma revisão narrativa da literatura, com estratégia de busca estruturada, realizada predominantemente na base PubMed/MEDLINE, complementada por produções científicas nacionais. Foram incluídos estudos publicados entre 2015 e 2025, nos idiomas português e inglês, abrangendo diferentes delineamentos metodológicos relevantes para a compreensão dos déficits cognitivos e executivos na esquizofrenia. A síntese dos achados foi conduzida de forma qualitativa e interpretativa. Embora os antipsicóticos demonstrem remissão dos sintomas positivos e negativos, seus efeitos sobre o funcionamento executivo e cognitivo são limitados. Alguns fármacos como guanfacina, vortioxetina, bupirone e minociclina apresentam efeitos positivos em domínios neurocognitivos específicos, sem evidência de melhora global da cognição. A avaliação neuropsicológica e as intervenções de reabilitação cognitiva são estratégias centrais no manejo clínico, sobretudo quando integradas ao tratamento farmacológico. Conclui-se que os déficits cognitivos e executivos representam um eixo central da esquizofrenia, com impacto funcional significativo e persistente, não sendo plenamente responsivos ao tratamento antipsicótico convencional, o que reforça a necessidade de abordagens clínicas integradas e funcionalmente orientadas.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Funções Executivas; Cognição; Antipsicóticos; Neuropsicologia.

Abstract

Schizophrenia is characterized by persistent alterations in thought, perception, and behavior, with significant repercussions on the individual's social and occupational functioning. Beyond positive and negative symptoms, the literature points to the presence of relevant alterations in cognitive functions, especially in processes such as attention, working memory, processing speed, and executive functions. There is evidence that these deficits are related to dysfunctions in the dopaminergic, glutamatergic, and GABAergic systems, as well as structural and functional alterations in the frontal, temporal, and thalamic circuits. This study aimed to analyze cognitive and executive deficits in schizophrenia, considering their neurobiological bases, psychopharmacological implications, and clinical repercussions. This article consists of a narrative literature review, with a structured search strategy, predominantly conducted in the PubMed/MEDLINE database, supplemented by national scientific publications. Studies published between 2015 and 2025, in Portuguese and English, encompassing different methodological designs relevant to understanding cognitive and executive deficits in schizophrenia, were included. The synthesis of findings was conducted qualitatively and interpretatively. Although antipsychotics demonstrate remission of positive and negative symptoms, their effects on executive and cognitive functioning are limited. Some drugs, such as guanfacine, vortioxetine, buspirone, and minocycline, show positive effects in specific neurocognitive domains, without evidence of overall improvement in cognition. Neuropsychological assessment and cognitive remediation interventions are central strategies in clinical management, especially when integrated with pharmacological treatment. It is concluded that cognitive and executive deficits represent a central axis of schizophrenia, with a significant and persistent functional impact, and are not fully responsive to conventional antipsychotic treatment, reinforcing the need for integrated and functionally oriented clinical approaches.

Key words: Schizophrenia; Executive Functions; Cognition; Antipsychotics; Neuropsychology.

1 INTRODUÇÃO

No que se refere ao desenvolvimento e ao curso da esquizofrenia, as manifestações psicóticas costumam emergir entre o final da adolescência e a vida adulta jovem, sendo raro o início antes da adolescência. O primeiro episódio psicótico apresenta pico de incidência no início da terceira década de vida em homens e um pouco mais tardiamente em mulheres. O início pode ser abrupto ou insidioso. É frequente a presença de um período inicial de evolução clínica caracterizado por isolamento social, alterações emocionais e mudanças cognitivas graduais, que antecedem a psicose completa e contribuem para a deterioração do desempenho em papéis sociais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). O curso da esquizofrenia é heterogêneo, podendo incluir períodos de remissão parcial ou completa; contudo, muitos indivíduos permanecem vulneráveis a exacerbações psicóticas e a prejuízos funcionais persistentes ao longo da vida.

Além dos sintomas positivos e negativos, evidências indicam que, na esquizofrenia, há alterações relevantes

nas funções cognitivas, especialmente em processos como atenção, memória de trabalho, velocidade de processamento e funções executivas, as quais contribuem de maneira substancial para o prejuízo funcional associado ao transtorno. Esses déficits cognitivos tendem a surgir precocemente, podendo anteceder o primeiro episódio psicótico, e mostram-se relativamente estáveis ao longo do curso do transtorno, sendo considerados centrais tanto para o prognóstico clínico quanto para o planejamento de intervenções terapêuticas eficazes. Prejuízos nos domínios cognitivos e sociocognitivos estão fortemente associados a dificuldades acadêmicas, limitações ocupacionais e restrições na participação social, mesmo quando há controle parcial dos sintomas psicóticos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022).

Os déficits cognitivos na esquizofrenia não apenas acompanham o curso do transtorno, mas podem anteceder o aparecimento dos sintomas psicóticos, manifestando-se de forma subsindrômica ainda na infância ou adolescência. Evidências indicam que esses

prejuízos podem atuar como marcadores precoces do transtorno, estando associados a fatores de risco para o desenvolvimento da psicose. Além disso, estudos demonstram que indivíduos com esquizofrenia podem apresentar desempenho cognitivo entre 1,5 e 2 desvios padrão abaixo da média da população geral, o que reforça a magnitude do comprometimento cognitivo nesse quadro clínico (TOSTES et al., 2020).

Além dos prejuízos cognitivos, a esquizofrenia apresenta impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos e de seus familiares, afetando dimensões sociais, ocupacionais e relacionais. Estudos indicam que a avaliação do transtorno deve contemplar não apenas os sintomas clínicos e déficits neurocognitivos, mas também aspectos funcionais mais amplos, incluindo o contexto familiar e social do paciente, uma vez que esses fatores influenciam diretamente o curso clínico e o prognóstico do transtorno (SILVA; FARIAS, 2023).

Do ponto de vista neurobiológico, a esquizofrenia envolve alterações estruturais e funcionais complexas, incluindo disfunções nos sistemas de neurotransmissão dopaminérgico, glutamatérgico e gabaérgico, além de alterações no volume e na integridade da substância cinzenta e branca e disfunções na conectividade de circuitos corticais e subcorticais. Estudos de neuroimagem indicam comprometimento de regiões frontais, temporais e talâmicas, estruturas diretamente implicadas no funcionamento executivo, na atenção e no processamento da informação. A hipofunção dopaminérgica mesocortical, particularmente no córtex pré-frontal, tem sido associada a déficits em memória de trabalho, controle inibitório, flexibilidade cognitiva e planejamento, bem como à expressão de sintomas negativos, sendo essas alterações relativamente estáveis ao longo do curso do transtorno (LUVSANNYAM et al., 2022).

Embora a psicofarmacologia represente uma das bases do tratamento da esquizofrenia, especialmente no controle dos sintomas positivos e negativos, sua eficácia isolada sobre os déficits cognitivos mostra-se limitada. Evidências provenientes de revisões recentes sugerem que, apesar de alguns antipsicóticos de segunda geração apresentarem efeitos modestos em domínios cognitivos específicos, não há demonstração consistente de melhora ampla da cognição com o uso exclusivo de medicamentos, em grande parte em função de limitações metodológicas e da heterogeneidade dos estudos clínicos (ARSENAULT-MEHTA et al., 2024).

Dessa forma, o objetivo deste artigo é analisar o impacto da esquizofrenia e os efeitos do tratamento antipsicótico sobre as funções cognitivas e executivas, discutindo implicações clínicas e estratégias de manejo terapêutico. Considerando que o declínio nas funções

cognitivas e mentais superiores trazem prejuízos funcionais em diversas esferas da vida do indivíduo, torna-se essencial examinar alternativas terapêuticas viáveis e integradas que favoreçam um prognóstico mais positivo, maior autonomia no cotidiano e melhor qualidade de vida para pessoas com esquizofrenia.

2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, com estratégia de busca estruturada, cujo objetivo foi analisar produções científicas nacionais e internacionais acerca da esquizofrenia, com ênfase na articulação entre psicofarmacologia, neuropsicologia e déficits cognitivos, bem como em suas implicações para a avaliação e a intervenção clínica. Esse delineamento justifica-se pela complexidade do fenômeno investigado, que demanda a integração de evidências empíricas e referenciais teóricos para a compreensão dos mecanismos neurobiológicos e psicopatológicos do transtorno.

A revisão narrativa mostrou-se adequada por permitir a análise integrada de estudos com diferentes delineamentos metodológicos, bem como a inclusão de obras acadêmicas relevantes. Essa abordagem possibilitou uma exploração interdisciplinar dos déficits cognitivos e executivos associados à esquizofrenia, dos efeitos dos antipsicóticos sobre essas funções e das alterações neuroanatômicas relacionadas ao prejuízo cognitivo, aspectos frequentemente abordados de forma fragmentada em revisões mais restritivas.

A busca dos estudos foi realizada, predominantemente, na base de dados PubMed/MEDLINE, selecionada em razão de sua ampla indexação de periódicos de alto impacto nas áreas de psiquiatria, neurociência e psicologia. Complementarmente, foram consultados periódicos científicos e produções acadêmicas vinculadas à Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), incluindo artigos e uma revisão de escopo, com o objetivo de contemplar a produção científica nacional sobre esquizofrenia, psicofarmacologia e avaliação neuropsicológica, considerando a menor representatividade de estudos brasileiros em bases internacionais.

O recorte temporal adotado abrangeu o período de 2015 a 2025, priorizando produções recentes e alinhadas aos avanços contemporâneos na compreensão da esquizofrenia. Os descritores foram selecionados a partir dos vocabulários controlados DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), incluindo os termos *Esquizofrenia*, *Funções Executivas*, *Neuropsicologia*, *Cognição* e

Antipsicóticos, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, de modo a identificar estudos que abordassem o transtorno sob uma perspectiva interdisciplinar, integrando aspectos clínicos, neurobiológicos e cognitivos.

Foram incluídos artigos científicos publicados nos idiomas português e inglês, abrangendo revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos, estudos piloto, revisões narrativas, revisões de escopo e estudos teóricos com contribuições relevantes para a compreensão dos déficits cognitivos na esquizofrenia e de suas implicações clínicas. Adicionalmente, foram incluídas obras acadêmicas que fundamentam os aspectos neurobiológicos e psicofarmacológicos do transtorno, bem como os mecanismos de ação dos antipsicóticos e suas repercussões sobre as funções cognitivas e executivas. Foram excluídos editoriais, teses e dissertações, estudos fora do recorte temporal estabelecido, produções que abordassem apenas os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, sem considerar os aspectos cognitivos, executivos ou neurobiológicos do transtorno.

A seleção e a análise dos estudos foram conduzidas de forma crítica e interpretativa, a partir da leitura de títulos, resumos e textos completos, priorizando produções com contribuições relevantes para a compreensão atual da esquizofrenia. A síntese dos achados foi realizada de maneira qualitativa, buscando identificar convergências, divergências e lacunas na literatura, bem como implicações clínicas para a avaliação neuropsicológica e o manejo terapêutico dos pacientes.

3 REVISÃO

3.1 Bases neurobiológicas e circuitos cerebrais envolvidos: implicações cognitivas e executivas

Atualmente, a disfunção dopaminérgica permanece como uma das hipóteses centrais na esquizofrenia, na qual a hiperfunção dopaminérgica subcortical está associada, predominantemente, aos sintomas positivos, enquanto a hipofunção dopaminérgica mesocortical está relacionada aos sintomas negativos e déficits cognitivos (LUVSANNYAM et al., 2022). A dopamina no córtex pré-frontal desempenha um papel fundamental para o pleno funcionamento cognitivo e executivo, sendo que, sua origem deriva principalmente da via mesocortical que se origina na área tegmentar ventral. No córtex pré-frontal, evidencia-se uma hipofunção dopaminérgica dos receptores D1, o que, conseqüentemente, gera menor liberação dopaminérgica mesocortical e impacto direto na memória de trabalho, controle inibitório,

flexibilidade cognitiva, controle atencional e planejamento, além de sintomas negativos.

Conforme Luvsannyam et al. (2022), trata-se de um transtorno que se caracteriza por alterações neuroanatômicas ao longo do seu curso clínico. Há evidências de comprometimento em várias regiões cerebrais, com destaque para a substância cinzenta, cuja análise por ressonância magnética evidencia sua redução volumétrica, especialmente nos lobos pré-frontal medial e temporal superior. Tais alterações são associadas ao declínio da memória episódica, bem como a oscilações na tomada de decisão à medida que a condição evolui.

Adicionalmente, observam-se alterações no volume da substância branca, principalmente nos estágios mais crônicos do transtorno. A partir da técnica de imagem por tensor de difusão (DTI), que possibilita a avaliação da integridade estrutural dessa substância, há indícios da redução da anisotropia fracionária (FA), um indicador sensível da organização e da mielinização das fibras de substância branca em tratos importantes, como o fascículo longitudinal superior, o feixe do cíngulo, o fascículo uncinado, o fascículo longitudinal inferior e a região do hipocampo. Essas vias constituem redes neuronais interconectadas, e os estudos mostram que o aumento da desmielinização pode afetar diversas habilidades cognitivas. Além disso, ao comparar pacientes com esquizofrenia e grupos controle, exames de tomografia também mostraram perda de tecido cerebral e aumento progressivo dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo (LUVSANNYAM et al., 2022).

Estudos envolvendo pacientes com esquizofrenia sem exposição prévia à medicação apontaram para a redução do volume intracraniano tanto em casos de início precoce quanto em casos crônicos do transtorno. Os achados indicam que os indivíduos com esquizofrenia apresentam irregularidade no volume cerebral no início da adolescência, a partir do primeiro episódio, e tendem a persistir e se intensificar no decorrer do curso do transtorno. As alterações na substância cinzenta mostram-se mais expressivas após o início da psicose, apresentando associação ao uso da medicação e episódios de recaída psicótica, sendo as modificações mais significativas observadas nos lobos frontal e temporal (LUVSANNYAM et al., 2022).

No que se refere ao desenvolvimento do transtorno, Schmitt et al. (2023) discorrem sobre a hipótese neurodesenvolvimental, a qual sustenta que o desenvolvimento da esquizofrenia decorre da interação de fatores genéticos e ambientais, que culminam em alterações no desenvolvimento cerebral no período perinatal, enquanto as manifestações clínicas surgem mais tardiamente, no início da vida adulta.

Segundo Luvsannyam et al. (2022), a esquizofrenia de início tardio associa-se ao aumento da relação ventrículo-cérebro, bem como modificações estruturais em regiões frontal, subcortical e temporal, além do processo de desmielinização da substância branca. O quadro sintomatológico é heterogêneo, com variação de delírios e alucinações, além de prejuízo cognitivo relacionado à redução da memória e alterações executivas, em relação à esquizofrenia de início precoce.

Muitos pacientes com esquizofrenia apresentam curso crônico ao longo da vida, enquanto outros experimentam períodos de remissão sintomática, conforme descrito no DSM-5-TR (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). Estudos relatam que, em quadros crônicos e recorrentes, há maior frequência de disfunções cognitivas e executivas. Adicionalmente, a literatura descreve as recaídas da esquizofrenia como fenômenos multifatoriais, associados a fatores genéticos, biológicos e ambientais (LUVSANNYAM et al., 2022).

Nesse contexto, as alterações neurobiológicas observadas na esquizofrenia estão diretamente relacionadas à disfunção de redes neurais responsáveis pelo processamento cognitivo, especialmente aquelas que envolvem o córtex pré-frontal dorsolateral, o hipocampo e circuitos frontoparietais. Tais regiões desempenham papel fundamental em funções como memória de trabalho, tomada de decisão e controle cognitivo, sendo que a redução da conectividade entre essas áreas está associada ao pior desempenho cognitivo observado nesses indivíduos (TOSTES et al., 2020).

3.2 Manejo farmacológico na esquizofrenia

De acordo com Arsenault-Mehta et al. (2024), os antipsicóticos são a classe principal de medicamentos utilizados para o tratamento do espectro esquizofrênico, sendo divididos em classes típicas e atípicas. Luvsannyam et al. (2022) apontam que o tratamento medicamentoso da esquizofrenia teve início com os antipsicóticos de primeira geração (APG). Esses fármacos atuam, predominantemente, no bloqueio do receptor D2 na via mesolímbica, exercendo efeito antagonista sobre a dopamina e resultando em maior eficácia na remissão de sintomas positivos e episódios psicóticos, ao atuar nessa via (STĘPNICKI et al., 2018; LUVSANNYAM et al., 2022), além de bloquearem ações noradrenérgicas, colinérgicas e histaminérgicas. Os APGs mostram-se eficazes na redução de sintomas positivos, mas apresentam impacto limitado sobre os sintomas negativos. Acerca dos efeitos colaterais mais comuns, destacam-se os sintomas extrapiramidais, que incluem distonia aguda, acatisia e parkinsonismo.

Os antipsicóticos de segunda geração (ASG) foram criados para o tratamento tanto dos sintomas positivos quanto dos negativos, com efeito complementar de antagonizar os receptores de serotonina 5-HT junto aos receptores D2, proporcionando menor incidência de sintomas extrapiramidais, embora estejam associados a outros efeitos adversos, como alterações metabólicas (STĘPNICKI et al., 2018). Apesar da eficácia clínica, os efeitos sobre os déficits cognitivos são variáveis.

3.3 Influência farmacológica no funcionamento executivo e cognitivo na esquizofrenia

Revisões recentes indicam que os estudos que investigam diretamente os efeitos dos antipsicóticos sobre o funcionamento cognitivo e executivo apresentam resultados heterogêneos. Em contrapartida, existem estudos que investigam fármacos alternativos e seus efeitos no funcionamento cognitivo e executivo na esquizofrenia. De acordo com Stępnicki et al. (2018), em relação aos efeitos adversos, os antipsicóticos típicos podem causar sonolência, vertigem, distúrbio do sono e déficits cognitivos, visto a sua baixa seletividade para os receptores de dopamina nas vias dopaminérgicas do sistema nervoso central. Além disso, em desses elevadas, esses fármacos podem induzir sintomas negativos e déficits cognitivos.

Segundo a revisão narrativa de Arsenault-Mehta et al. (2024), diversos fármacos foram investigados no tratamento dos déficits cognitivos que estão associados à esquizofrenia, dos quais se destacam a guanfacina, vortioxetina, bupirone e minociclina. A análise dos efeitos dos fármacos sobre as funções cognitivas foi realizada por meio de instrumentos de avaliação neuropsicológica padronizados (MCCLURE et al., 2019; BRUNO et al., 2020; WANG et al., 2019; ZHANG et al., 2019).

O ensaio clínico randomizado realizado por MCCLURE et al. (2019), avaliou pacientes pertencentes ao espectro da esquizofrenia que receberam o tratamento com o agonista 2A adrenérgico, guanfacina; os participantes realizaram exercícios de aprimoramento cognitivo e treinamentos de habilidades sociais. Foram evidenciadas melhorias modestas no raciocínio, resolução de problemas, habilidades funcionais e cognição social.

Outro fármaco que demonstrou efeitos positivos na cognição é a vortioxetina, um antidepressivo multimodal serotoninérgico. Em um estudo piloto (BRUNO et al., 2020), os autores observaram que houve melhora significativa do desempenho em testes de fluência verbal e na tarefa de Stroop, um instrumento que avalia controle inibitório e atenção seletiva.

O estudo de WANG et al. (2019) avaliou o efeito do fármaco buspirona, um ansiolítico (não benzodiazepínico) que possui ação agonista parcial dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}. De forma comparativa ao tratamento isolado com antipsicóticos atípicos, o tratamento combinado evidenciou melhores resultados no raciocínio lógico, generalização, processos de memória de curto prazo, compreensão visual e coordenação visuoespacial em pacientes com esquizofrenia. A avaliação foi efetuada mediante o instrumento Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised, versão chinesa (WAIS-RC).

O estudo duplo-cego de ZHANG et al. (2019) demonstrou que o fármaco antibacteriano minociclina, que possui ação anti-inflamatória, promoveu melhorias em atenção, velocidade de processamento, memória e funções executivas, avaliadas pelo MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB).

3.4 Avaliação neuropsicológica e implicações clínicas

Os déficits cognitivos configuram-se entre os principais eixos sintomatológicos da esquizofrenia, abrangendo tanto prejuízos relacionados à neurocognição quanto à cognição social. Evidências indicam que tais déficits estão presentes em aproximadamente 80% dos pacientes com esquizofrenia, sendo que cerca de 20 a 25% apresentam desempenho significativamente abaixo da média em medidas avaliativas de domínios neurocognitivos, o que reforça a relevância da avaliação neuropsicológica sistemática nesse transtorno (FREITAS et al., 2023). A neurocognição compreende um conjunto de funções fundamentais para o funcionamento do indivíduo, incluindo memória, atenção, velocidade de processamento, flexibilidade cognitiva, raciocínio, aprendizagem e criatividade, habilidades diretamente relacionadas às funções executivas (FREITAS et al., 2023).

No contexto da esquizofrenia, déficits neurocognitivos mais severos estão associados a maior prejuízo no funcionamento em comunidade, maior gravidade dos sintomas psicóticos e histórico educacional mais precário. Estudos indicam associação entre maior comprometimento cognitivo e níveis acadêmicos e sociais pré-mórbidos mais baixos (FREITAS et al., 2023). Apesar do consenso quanto à presença de prejuízos neurocognitivos, a literatura ainda não apresenta uma definição homogênea acerca de quais domínios são consistentemente mais afetados, o que reforça a necessidade de avaliações abrangentes e individualizadas (FREITAS et al., 2023).

Sob a perspectiva da neuropsicologia, estudos descrevem associações entre déficits cognitivos, sintomas negativos e prejuízo funcional na esquizofrenia. A literatura aponta que a disfunção cognitiva frequentemente coexiste com sintomas negativos e está relacionada a maiores limitações no funcionamento social e ocupacional quando comparada aos quadros em que predominam sintomas positivos (LUVSANNYAM et al., 2022).

Estudos comparativos demonstram que pacientes com esquizofrenia paranoide tendem a apresentar desempenho significativamente superior em funções executivas e em tarefas de aprendizagem e memória quando comparados a indivíduos com quadros não paranoides, reforçando a importância de avaliações neuropsicológicas individualizadas e sensíveis às particularidades clínicas de cada paciente (LUVSANNYAM et al., 2022). De modo geral, avaliações cognitivas evidenciam prejuízos consistentes em memória de trabalho, memória verbal, aprendizagem, funções executivas, atenção, velocidade de processamento e funcionamento intelectual global em indivíduos com esquizofrenia, quando comparados a indivíduos não acometidos pelo transtorno (LUVSANNYAM et al., 2022; FREITAS et al., 2023).

No domínio atencional, os prejuízos são amplamente descritos na literatura, abrangendo diferentes componentes da atenção, como atenção sustentada, seletiva, alternada e dividida. Evidências apontam que pacientes com esquizofrenia apresentam desempenho inferior em testes atencionais, como o Teste de Stroop, especialmente no componente de interferência, sugerindo dificuldades na capacidade de focar e filtrar seletivamente estímulos relevantes frente a informações concorrentes (LUVSANNYAM et al., 2022). Esses déficits atencionais apresentam impacto direto no funcionamento cotidiano e contribuem para o prejuízo funcional observado no transtorno (FREITAS et al., 2023). Além disso, a inclusão de familiares e cuidadores no processo avaliativo tem se mostrado uma estratégia relevante na compreensão da esquizofrenia. Instrumentos voltados a esse público permitem identificar aspectos como sobrecarga emocional, dinâmica familiar e impacto do transtorno nas relações interpessoais, contribuindo para a elaboração de intervenções mais contextualizadas e eficazes (SILVA; FARIAS, 2023).

A memória de trabalho ocupa posição central entre os domínios neurocognitivos afetados na esquizofrenia. Estudos indicam que pacientes com o transtorno apresentam desempenho significativamente inferior em diferentes medidas desse domínio, incluindo tarefas de extensão de dígitos direta e inversa, extensão espacial e sequenciamento de letras e números (LUVSANNYAM

et al., 2022). Déficits nos componentes fonológicos, visuoespaciais e no sistema executivo central da memória de trabalho são frequentemente descritos, sendo a memória de trabalho um dos domínios mais citados como prejudicados nas publicações analisadas (FREITAS et al., 2023).

Além da memória de trabalho, a velocidade de processamento destaca-se como um dos principais domínios neurocognitivos comprometidos na esquizofrenia. Estudos demonstram que esse déficit constitui um elemento-chave para a compreensão do funcionamento cognitivo global no transtorno, estando associado a prejuízos em múltiplas tarefas cognitivas e ao desempenho funcional no cotidiano (FREITAS et al., 2023). A memória verbal também é consistentemente apontada como um domínio afetado, especialmente em pacientes com maior grau de comprometimento cognitivo (FREITAS et al., 2023; LUVSANNYAM et al., 2022).

Do ponto de vista neurobiológico, os déficits cognitivos observados na esquizofrenia têm sido associados a alterações estruturais e funcionais em regiões corticais e subcorticais, especialmente no córtex pré-frontal, em áreas frontoparietais e em circuitos relacionados à integração sensorial e à memória. Evidências indicam que essas alterações contribuem diretamente para os prejuízos nas funções executivas, na memória de trabalho e na velocidade de processamento (LUVSANNYAM et al., 2022; FREITAS et al., 2023).

A relação entre o estágio clínico da esquizofrenia e o impacto neurocognitivo também tem sido investigada, embora os resultados sejam heterogêneos. Alguns estudos indicam maior comprometimento cognitivo em fases iniciais do transtorno, enquanto outros apontam prejuízos mais acentuados em estágios crônicos, especialmente nos domínios de memória verbal, memória de trabalho, velocidade de processamento e fluência verbal. Essa divergência sugere a influência de múltiplos fatores, incluindo variáveis clínicas, educacionais e socioeconômicas, reforçando a necessidade de avaliações longitudinais (FREITAS et al., 2023).

Adicionalmente, há evidências consistentes de correlação entre maior grau de comprometimento neurocognitivo e maior gravidade dos sintomas da esquizofrenia, sobretudo dos sintomas negativos. Estudos indicam que os sintomas negativos atuam como mediadores importantes do prejuízo cognitivo e funcional, sendo que intervenções voltadas à remediação cognitiva se mostram associadas à melhora de alguns desses sintomas, como a desmotivação (FREITAS et al., 2023).

A literatura descreve a avaliação neuropsicológica como um instrumento utilizado para a caracterização de perfis cognitivos e das repercussões funcionais dos déficits neurocognitivos na esquizofrenia. O processo de avaliação neuropsicológica na esquizofrenia deve ser conduzido de forma integrada, envolvendo diferentes fontes de informação, como entrevistas clínicas, observação comportamental e aplicação de instrumentos padronizados. Essa abordagem multimétodo permite uma análise mais precisa das manifestações cognitivas e funcionais do transtorno, ampliando a compreensão do quadro clínico para além dos resultados obtidos em testes isolados (SILVA; FARIAS, 2023). Estudos também relatam abordagens que integram achados neuropsicológicos a dados clínicos e neurobiológicos no manejo do transtorno, incluindo intervenções farmacológicas, psicossociais e programas de remediação cognitiva (FREITAS et al., 2023; LUVSANNYAM et al., 2022).

A avaliação neuropsicológica na esquizofrenia pode ser realizada por meio de instrumentos padronizados que permitem mensurar diferentes domínios cognitivos de forma sistemática. Dentre eles, destacam-se baterias como o Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) e o Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS), amplamente utilizadas na prática clínica e em pesquisas. Esses instrumentos possibilitam a identificação de déficits em áreas como atenção, memória, velocidade de processamento e funções executivas, contribuindo para o planejamento terapêutico e para o monitoramento da evolução clínica dos pacientes (TOSTES et al., 2020).

Apesar da ampla disponibilidade de instrumentos para avaliação da esquizofrenia, observa-se que grande parte dessas ferramentas é adaptada de contextos internacionais, havendo escassez de instrumentos desenvolvidos especificamente para a população brasileira. Essa limitação pode impactar a validade ecológica das avaliações, considerando possíveis diferenças culturais na expressão dos sintomas e dos construtos psicológicos investigados (SILVA; FARIAS, 2023).

Destaca-se ainda que muitos instrumentos utilizados na avaliação da esquizofrenia não foram originalmente desenvolvidos para esse transtorno, sendo direcionados à investigação de construtos associados, como cognição, personalidade e funcionamento social. Essa característica reforça a natureza multifatorial da esquizofrenia e a necessidade de abordagens avaliativas amplas e integradas, capazes de contemplar diferentes dimensões do funcionamento psicológico (SILVA; FARIAS, 2023).

4 DISCUSSÃO

A análise dos déficits cognitivos e executivos na esquizofrenia evidencia que tanto os mecanismos neurodesenvolvimentais quanto as alterações funcionais de neurotransmissores glutamatérgicos, gabaérgicos e dopaminérgicos sustentam a base biológica das alterações nas funções cognitivas e executivas. A diminuição da substância cinzenta e branca evidenciada em neuroimagem estrutural, juntamente com a disfunção talâmica, compromete a funcionalidade dos circuitos neurais envolvidos na cognição. As alterações estruturais e funcionais afetam as áreas do lobo frontal, onde se situam o córtex pré-frontal dorsolateral, ventromedial e o córtex cingulado anterior, regiões fundamentais para o funcionamento executivo e cognitivo. Dessa forma, sob a perspectiva da revisão de Luvsannyam et al. (2022) e Izquierdo (2019) a integração entre vulnerabilidade genética e alterações no neurodesenvolvimento pode contribuir para o surgimento das mudanças estruturais e funcionais observadas na esquizofrenia.

Além das alterações neurobiológicas, destaca-se que os déficits cognitivos apresentam relativa independência em relação à gravidade dos sintomas psicóticos, podendo persistir mesmo em fases de remissão dos sintomas positivos. Essa característica reforça a hipótese de que a disfunção cognitiva constitui um componente central e relativamente estável da esquizofrenia, não sendo apenas uma consequência secundária da sintomatologia clínica. Nesse contexto, evidencia-se que os déficits cognitivos e as alterações psicopatológicas da esquizofrenia impactam diretamente a qualidade de vida dos indivíduos e de seus familiares, afetando o funcionamento social, ocupacional e a autonomia no cotidiano. Dessa forma, a avaliação clínica deve considerar não apenas os sintomas e déficits cognitivos, mas também indicadores funcionais e contextuais que permitam compreender o impacto global do transtorno (SILVA; FARIAS, 2023).

Dessa forma, os déficits cognitivos assumem papel determinante no prognóstico funcional, influenciando diretamente a capacidade ocupacional, as relações sociais e a autonomia dos indivíduos (TOSTES et al., 2020).

Nesse contexto, o uso de antipsicóticos típicos pode estar associado a maior impacto sobre funções cognitivas e executivas, especialmente em função do bloqueio dopaminérgico mais intenso; entretanto, a literatura apresenta resultados heterogêneos quanto aos efeitos dos antipsicóticos atípicos sobre a cognição, não havendo evidência consistente de superioridade clara entre as classes nesse domínio. Essa relação deve-se ao bloqueio sistêmico dos receptores de dopamina D2 pelos

antipsicóticos típicos, com repercussões no córtex pré-frontal. A ação do fármaco, somada à hipofunção da dopamina mesocortical evidenciada na esquizofrenia, pode agravar o impacto cognitivo e executivo. Entretanto, a ação antagonista nos receptores 5-HT₃ e 5-HT₆ dos antipsicóticos atípicos tem demonstrado efeitos promissores no que se refere aos déficits cognitivos e executivos, segundo Stępnicki et al. (2018), embora esses efeitos ainda sejam discutíveis, conforme Luvsannyam et al. (2022). Apesar dos antipsicóticos atípicos apresentarem possíveis efeitos discretos no funcionamento cognitivo e executivo, esses fármacos apresentam efeitos colaterais como a síndrome metabólica e a hipotensão. Outros efeitos também são evidenciados tanto no uso dos antipsicóticos típicos quanto nos atípicos, como anedonia, sedação e arritmias cardíacas (LUVSANNYAM et al., 2022).

Alguns fármacos demonstram possíveis efeitos positivos nos déficits cognitivos e executivos da esquizofrenia, dentre eles destacam-se a guanfacina, vortioxetina, bupiriona e minociclina. É importante ressaltar que a evidência atual é preliminar e limitada por amostras pequenas, apresentando dados promissores, mas que exigem replicação em larga escala. Além disso, cada fármaco possui ação em domínios cognitivos distintos, não havendo, até o momento, evidências de que exista um agente farmacológico capaz de promover melhora global da cognição e das funções mentais superiores. Diante da heterogeneidade da esquizofrenia, tais achados indicam que se faz necessária uma avaliação clínica e neuropsicológica individualizada para identificar o perfil de déficits em cada paciente.

Adicionalmente, evidências apontam que os déficits cognitivos estão entre os principais determinantes da perda funcional na esquizofrenia, afetando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Mesmo em casos em que há controle dos sintomas psicóticos, as limitações cognitivas podem persistir e comprometer o desempenho em atividades da vida diária, o funcionamento social e a inserção ocupacional. Esses achados reforçam a necessidade de intervenções que ultrapassem o controle sintomatológico, contemplando estratégias voltadas especificamente para a reabilitação cognitiva (TOSTES et al., 2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido à possível incapacidade funcional de pacientes com esquizofrenia em decorrência dos impactos nas funções cognitivas e executivas, a reabilitação neuropsicológica configura-se como uma estratégia de manejo clínico fundamental para o tratamento, ao considerar que as estratégias

farmacológicas manifestam efeitos limitados sobre as funções cognitivas e executivas. Dessa forma, a abordagem de remediação cognitiva pode promover melhorias consistentes nos domínios da atenção, memória, velocidade de processamento e funções executivas, por meio de treino estruturado, repetitivo e graduado. A integração de estratégias do manejo neuropsicológico com a intervenção farmacológica possibilita uma atuação ampla sobre as diferentes manifestações dos déficits cognitivos e executivos observados na esquizofrenia. Além disso, essas intervenções podem proporcionar maior autonomia e funcionalidade ao paciente.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos às coordenadoras Luana Soares e Carla Amorim pelo apoio, orientação técnica e científica ao longo de todas as etapas na construção deste artigo. Suas contribuições foram fundamentais para o desenvolvimento, organização e qualidade do estudo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-5-TR: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 5. ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2022.
- ARSENAULT-MEHTA, K.; HOCHMAN-BÉRARD, M.; JOHNSON, A.; SEMENOVA, D.; NGUYEN, B.; WILLIS, J.; MOURAVSKA, N.; JOOBER, R.; ZHAND, N. **Pharmacological management of neurocognitive impairment in schizophrenia: a narrative review**. *Neuropsychopharmacology Reports*, v. 44, n. 1, p. 2–16, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37794723/>. Acesso em: 21 jan. 2026.
- BRUNO, A. et al. **Vortioxetine in the treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia: a pilot study**. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 40, n. 4, p. 381–385, 2020. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001242. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32639291/>. Acesso em: 21 jan. 2026.
- FREITAS, S. H. C. et al. **Os impactos da esquizofrenia na neurocognição: uma revisão de escopo**. *Revista Neurociências*, São Paulo, 2023. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/374516313>. Acesso em: 14 jan. 2026.
- IZQUIERDO, I. **Neurobiologia dos transtornos mentais**. Porto Alegre: Artmed, 2019.
- LUVSANNYAM, E. et al. **Neurobiology of schizophrenia: a comprehensive review**. *Cureus*, v. 14, n. 4, e23959, 2022. DOI: 10.7759/cureus.23959. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9080788/>. Acesso em: 14 jan. 2026.
- McCLURE, M. M. et al. **Guanfacine augmentation of combined computerized cognitive remediation therapy and social skills training for schizotypal personality disorder**. *American Journal of Psychiatry*, v. 176, n. 4, p. 307–314, 2019. DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.18030349. Disponível em: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2018.18030349>. Acesso em: 21 jan. 2026.
- SCHMITT, A.; FALKAI, P.; PAPIOL, S. **Neurodevelopmental disturbances in schizophrenia: evidence from genetic and environmental factors**. *Journal of Neural Transmission*, v. 130, p. 195–205, 2023. DOI: 10.1007/s00702-022-02567-5. Acesso em: 26 jan. 2026.
- SILVA, A. G. L.; FARIAS, M. G. Instrumentos para a avaliação da esquizofrenia no Brasil: revisão de literatura. *Avaliação Psicológica*, v. 22, n. 1, p. 63–72, 2023. DOI: <https://doi.org/10.15689/ap.2023.2201.20164>. Disponível em: https://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712023000100008. Acesso em: 18 jan. 2026.
- STĘPNICKI, P.; KONDEJ, M.; KACZOR, A. A. **Current concepts and treatments of schizophrenia**. *Molecules*, v. 23, n. 8, p. 2087, 2018. DOI: 10.3390/molecules23082087. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6222385/>. Acesso em: 28 jan. 2026.
- TOSTES, Jorge Gelvane et al. **Esquizofrenia e cognição: entendendo as dimensões atencionais, perceptuais e mnemônicas da esquizofrenia**. *Psicol. pesq.*, Juiz de Fora, v. 14, n. spe, p. 102–119, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34019/1982-1247.2020.v14.30284>. Acesso em: 14 jan. 2026.
- WANG, Y. et al. **Co-treatment of buspirone with atypical antipsychotic drugs (AAPDs) improved neurocognitive function in chronic schizophrenia**. *Schizophrenia Research*, v. 209, p. 135–140, 2019. DOI: 10.1016/j.schres.2019.05.006. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101513/>. Acesso em: 21 jan. 2026.

ZHANG, L. et al. **The effect of minocycline on amelioration of cognitive deficits and pro-inflammatory cytokines levels in patients with schizophrenia.** *Schizophrenia Research*, v. 212, p. 92–98, 2019. DOI: 10.1016/j.schres.2019.08.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416745/>. Acesso em: 22 jan. 2026.
