

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Ciências Biológicas**  
**Programa de Pós-graduação em Neurociências**

Isabela Maria Seabra Leite

**INFLUÊNCIA DO SEXO BIOLÓGICO NAS DIFERENÇAS DE DESEMPENHO  
COGNITIVO E DE COGNIÇÃO SOCIAL EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA:  
Um estudo transversal observacional**

Belo Horizonte  
2025

Isabela Maria Seabra Leite

**INFLUÊNCIA DO SEXO BIOLÓGICO NAS DIFERENÇAS DE DESEMPENHO  
COGNITIVO E DE COGNIÇÃO SOCIAL EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA:  
Um estudo transversal observacional**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestra em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Breno Fiuza Cruz

Coordenadora: Grace Schanatto

Belo Horizonte  
2025

- 043 Leite, Isabela Maria Seabra.  
Influência do sexo biológico nas diferenças de desempenho cognitivo e de cognição social em pacientes com esquizofrenia: um estudo transversal observacional [manuscrito] / Isabela Maria Seabra Leite. – 2025.  
73 f. : il. ; 29,5 cm.
- Orientador: Prof. Dr. Breno Fiuza Cruz. Coordenadora: Grace Schanatto.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.
1. Neurociências. 2. Esquizofrenia. 3. Cognição Social. 4. Fatores Sociodemográficos. 5. Sexo. I. Cruz, Breno Fiuza. II. Moraes, Grace Schanatto Pereira. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
ICB - COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS - SECRETARIA

## ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DA ALUNA

**ISABELA MARIA SEABRA LEITE**

Realizou-se, no dia 20 de fevereiro de 2025, às 09:00 horas, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a 257ª defesa de dissertação, intitulada *Influência do Sexo Biológico nas Diferenças de Desempenho Cognitivo e de Cognição Social em Pacientes com Esquizofrenia: Um Estudo Transversal Observacional*, apresentada por ISABELA MARIA SEABRA LEITE, número de registro 2023670149, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Breno Fiuza Cruz - Orientador (UFMG), Prof. João Vinicius Salgado (UFMG), Profa. Gislene Cristina Valadares (Hospital das Clínicas UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

( x ) Aprovada

( ) Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 20 de fevereiro de 2025.

Renata Angélica França Mendes - Secretária

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Prof. Breno Fiuza Cruz ( Doutor )

Prof. João Vinicius Salgado ( Doutor )

Profa. Gislene Cristina Valadares ( Doutora )



Documento assinado eletronicamente por João Vinicius Salgado, Professor do Magistério Superior, em 20/02/2025, às 11:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por Breno Fiuza Cruz, Professor do Magistério



**Superior**, em 20/02/2025, às 11:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Gislene Cristina Valadares, Médica**, em 20/02/2025, às 15:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Renata Angelica Franca Mendes, Secretária Executiva**, em 06/05/2025, às 16:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3915730** e o código CRC **180C97A9**.

---



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

## FOLHA DE APROVAÇÃO

### **Influência do Sexo Biológico nas Diferenças de Desempenho Cognitivo e de Cognição Social em Pacientes com Esquizofrenia: Um Estudo Transversal Observacional**

**ISABELA MARIA SEABRA LEITE**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS.

Aprovada em 20 de fevereiro de 2025, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Gislene Cristina Valadares  
Hospital das Clínicas UFMG

Prof(a). João Vinicius Salgado  
UFMG

Prof(a). Breno Fiuza Cruz - Orientador  
UFMG

Belo Horizonte, 20 de fevereiro de 2025.

---

Documento assinado eletronicamente por João Vinicius Salgado, Professor do Magistério

Folha de Aprovação 3915731 SEI 23072.205493/2025-91 / pg. 1

## AGRADECIMENTOS

Este projeto não teria sido iniciado, nem concluído sem a participação dele, meu querido orientador Prof. Dr. Breno Fiúza Cruz. Agradeço ao professor Breno por ter não só aberto os caminhos na pesquisa em Neurociências para mim, mas também por percorrer este trajeto ao meu lado, através de uma orientação disponível, incentivadora e acolhedora. Para além dessa função, também sou grata ao professor Breno pelo ensino e acompanhamento ativo durante a residência médica em psiquiatria. Seus ensinamentos e seu exemplo profissional e pessoal foram fundamentais para minha construção enquanto psiquiatra. Um parágrafo não será suficiente para demonstrar a sorte e a gratidão em tê-lo em minha jornada.

Agradeço também à minha mãe, Lídice Seabra, que desde cedo plantou e cultivou a semente da educação em mim. Obrigada pelo incentivo constante e por todo seu esforço em prol dos meus estudos.

Ao Caio Hage, meu esposo, meu companheiro de vida e de profissão, agradeço pela paciência, pelo incentivo, pela parceria e pelos ensinamentos.

Agradeço ao grupo Pesquisa, em nome dos professores Dr. João Vinícius Salgado e Dr. Lucas Machado Mantovani, pela colaboração ativa na minha pesquisa.

À Dra. Gislene Valadares, referência em saúde mental da mulher, agradeço pelos ensinamentos e pelo exemplo de luta nessa área. Tê-la como preceptora me influenciou e me mostrou que medicina também se faz com política e que a luta por um mundo com mais equidade de gênero é necessária e válida.

Mais uma série de pessoas estiveram ao meu lado, possibilitando que essa jornada fosse leve, ao mesmo tempo que enriquecedora. Assim, sou grata aos meus amigos e “R iguais”, pelo acolhimento e companheirismo durante a jornada de residência médica em Psiquiatria.

Aos preceptores do programa de residência médica em Psiquiatria, agradeço por terem construído uma base sólida nos ensinamentos da especialidade. E mais que isso, por serem exemplos que arrastam, de bons profissionais.

Aos professores do programa de Pós-graduação em Neurociências da UFMG, em nome do prof. Renato Cardoso, por me ensinarem a importância da dúvida e me instigarem a curiosidade no saber.

Aos amigos do mestrado em Neurociências, por compartilharem a “dor e a delícia” do caminho acadêmico e serem mãos amigas nesse percurso.

Aos meus vizinhos do *Happy Dog*, pelo apoio e presença diárias.

À Celia, que através do auxílio nas demandas domésticas, me possibilitou priorizar as profissionais.

Aos meus familiares e amigos, pelo incentivo e amor de sempre.

A todos os sujeitos envolvidos na pesquisa que se mostraram dispostos a colaborar com este projeto.

## RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave que apresenta déficits cognitivos significativos, afetando tanto a neurocognição quanto a cognição social, ambos essenciais para o funcionamento interpessoal e social. Embora a prevalência da esquizofrenia seja semelhante entre os sexos, diferenças quanto ao curso clínico e à gravidade dos sintomas são amplamente descritas. Homens tendem a apresentar início mais precoce e maior gravidade dos sintomas negativos, enquanto mulheres frequentemente exibem início mais tardio, melhor resposta ao tratamento e desfechos clínicos mais favoráveis. No entanto, o impacto do sexo biológico no desempenho cognitivo permanece incerto, demandando investigações adicionais.

O presente estudo, de caráter transversal observacional, teve como objetivo examinar a associação entre sexo biológico e desempenho cognitivo, incluindo cognição social, na esquizofrenia, considerando fatores sociodemográficos, como escolaridade e idade e fatores clínicos, como a gravidade dos sintomas.

A amostra foi composta por 246 participantes, sendo 145 pacientes diagnosticados com esquizofrenia e 101 controles saudáveis. A avaliação neuropsicológica incluiu medidas de neurocognição (memória verbal, memória de trabalho e velocidade de processamento) e cognição social (teoria da mente e processamento emocional). Foram realizadas análises comparativas entre grupos e modelos de regressão para avaliar os efeitos do sexo biológico e suas interações com variáveis sociodemográficas e clínicas.

Os resultados indicaram déficits significativos nos domínios cognitivos entre pacientes com esquizofrenia em relação aos controles. Os pacientes apresentaram desempenho inferior em memória verbal (mediana: 25 vs. 43;  $p < 0,0001$ ), memória de trabalho (mediana: 12 vs. 16;  $p < 0,0001$ ) e velocidade de processamento (mediana: 42 vs. 72;  $p < 0,0001$ ). Em relação à cognição social, os pacientes obtiveram escores mais baixos na teoria da mente (mediana: 14 vs. 17;  $p < 0,0001$ ), sem diferenças significativas no processamento emocional ( $p = 0,889$ ).

Entre os pacientes com esquizofrenia, os homens apresentaram melhor desempenho em memória de trabalho ( $p = 0,005$ ). No grupo controle, os homens pontuaram mais alto em velocidade de processamento ( $p = 0,002$ ) e teoria da mente ( $p = 0,017$ ). Modelos de regressão indicaram que maior escolaridade esteve associada a melhor memória de trabalho (IC 95%: 0,670–1,531;  $p < 0,001$ ) e melhor processamento

emocional (IC 95%: 0,023–0,277;  $p = 0,021$ ). Idade mais avançada e sexo feminino foram preditores de melhor desempenho na teoria da mente (IC 95% para idade: 0,013–0,132;  $p = 0,017$ ; IC 95% para sexo: 0,41–3,217;  $p = 0,012$ ). A gravidade dos sintomas negativos esteve associada a pior processamento emocional (IC 95%: -0,063 a -0,006;  $p = 0,018$ ). Entre os controles saudáveis, as mulheres apresentaram desempenho inferior em subdomínios da cognição social (IC 95%: -5,138 a -1,76;  $p < 0,001$ ; IC 95%: -8,23 a -0,506;  $p = 0,028$ ).

Esses achados sugerem que o sexo biológico influencia o desempenho cognitivo na esquizofrenia, mas que essa relação é modulada por fatores sociodemográficos e clínicos. A diferenciação nos padrões cognitivos entre homens e mulheres reforça a necessidade de abordagens terapêuticas individualizadas e estratégias de intervenção adaptadas aos perfis cognitivos específicos de cada grupo.

**Palavras-chave:** Esquizofrenia; Cognição social; Neurocognição; Sexo biológico; Fatores sociodemográficos.

## ABSTRACT

Schizophrenia is a severe psychiatric disorder associated with significant cognitive deficits, affecting both neurocognition and social cognition, which are essential for interpersonal and social functioning. Although the prevalence of schizophrenia is similar between sexes, differences in clinical course and symptom severity are widely documented. Men tend to present an earlier onset and greater severity of negative symptoms, whereas women often exhibit a later onset, better treatment response, and more favorable clinical outcomes. However, the impact of biological sex on cognitive performance remains uncertain, necessitating further investigation.

This cross-sectional observational study aimed to examine the association between biological sex and cognitive performance, including social cognition, in schizophrenia while considering sociodemographic factors such as education and age, as well as clinical factors such as symptom severity.

The sample comprised 246 participants, including 145 patients diagnosed with schizophrenia and 101 healthy controls. Neuropsychological assessment included measures of neurocognition (verbal memory, working memory, and processing speed) and social cognition (theory of mind and emotional processing). Comparative group analyses and regression models were conducted to assess the effects of biological sex and its interactions with sociodemographic and clinical variables.

Results indicated significant cognitive impairments among schizophrenia patients compared to controls. Patients exhibited poorer performance in verbal memory (median: 25 vs. 43;  $p < 0.0001$ ), working memory (median: 12 vs. 16;  $p < 0.0001$ ), and processing speed (median: 42 vs. 72;  $p < 0.0001$ ). Regarding social cognition, patients obtained lower scores in theory of mind (median: 14 vs. 17;  $p < 0.0001$ ), with no significant differences in emotional processing ( $p = 0.889$ ).

Among schizophrenia patients, men demonstrated better performance in working memory ( $p = 0.005$ ). In the control group, men scored higher in processing speed ( $p = 0.002$ ) and theory of mind ( $p = 0.017$ ). Regression models indicated that higher educational attainment was associated with better working memory (95% CI: 0.670–1.531;  $p < 0.001$ ) and improved emotional processing (95% CI: 0.023–0.277;  $p = 0.021$ ). Older age and female sex were predictors of better theory of mind performance (95% CI for age: 0.013–0.132;  $p = 0.017$ ; 95% CI for sex: 0.41–3.217;  $p = 0.012$ ). Greater severity of negative symptoms was associated with poorer emotional

processing (95% CI: -0.063 to -0.006;  $p = 0.018$ ). Among healthy controls, women exhibited lower performance in social cognition subdomains (95% CI: -5.138 to -1.76;  $p < 0.001$ ; 95% CI: -8.23 to -0.506;  $p = 0.028$ ).

These findings suggest that biological sex influences cognitive performance in schizophrenia, though this relationship is modulated by sociodemographic and clinical factors. The differentiation in cognitive patterns between men and women underscores the need for individualized therapeutic approaches and tailored intervention strategies based on specific cognitive profiles.

**Keywords:** Schizophrenia; Social cognition; Neurocognition; Biological sex; Sociodemographic factors.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Dados sociodemográficos de pacientes e controles.....	24
<b>Tabela 2</b> – Associação do sexo com demais variáveis - grupo caso.....	27
<b>Tabela 3</b> – Associação do sexo com demais variáveis - grupo controle .....	29
<b>Tabela 4</b> – Modelo de regressão de BACS SD para o grupo caso.....	31
<b>Tabela 5</b> – Modelo de regressão de BACS SD para o grupo controle.....	31
<b>Tabela 6</b> – Modelo de regressão do Hinting para o grupo caso.....	32
<b>Tabela 7</b> – Modelo de regressão do Hinting para o grupo controle .....	32
<b>Tabela 8</b> –Modelo de regressão de processamento emocional (grupo caso).....	33
<b>Tabela 9</b> – Modelo de regressão de processamento emocional para o grupo controle .....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APA	<i>American Psychiatry Association</i>
BACS	<i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia</i>
BACS CS	<i>BACS Symbol Coding Task</i>
BACS MV	<i>BACS Verbal Memory</i>
BACS SD	<i>BACS Digit Sequencing</i>
BLERT	<i>Bell-Lysaker Emotion Recognition Task</i>
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th Edition</i>
DSM-5-TR	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th Edition, Text Revision</i>
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
FERT 100	<i>Facial Emotion Recognition Test 100</i>
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
IRS	Instituto Raul Soares
MV	Memória Verbal
PANSS	<i>The Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia</i>
PANSS-N	Subescala de Sintomas Negativos da PANSS
PANSS-P	Subescala de Sintomas Positivos da PANSS
Pesquizo	Grupo de Pesquisa em Esquizofrenia e Cognição
Q1-Q3	Primeiro e terceiro quartil
RMET	<i>Reading the Mind in the Eyes Test</i>
SCID-5-CV	<i>Structured Clinical Interview for DSM-5 Clinical Version)</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TdM	Teoria da Mente
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNC	Transtorno Neurocognitivo
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	16
1.1 Contextualização da esquizofrenia e dos déficits cognitivos	16
1.2 Revisão das diferenças cognitivas entre os sexos, na esquizofrenia	19
1.3 Justificativa e relevância do trabalho	20
<b>2 OBJETIVOS</b>	21
2.1 Objetivo Geral	21
2.2 Objetivos Específicos	21
2.3 Hipótese	21
<b>3 MÉTODO</b>	22
3.1 Tipo de Estudo	22
3.2 Delineamento do Estudo	22
3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão dos Participantes	22
3.3.1 Critérios de Inclusão para pacientes com esquizofrenia	22
3.3.2 Critérios de Exclusão para Pacientes com esquizofrenia	23
3.3.3 Critérios de Inclusão para Controles	23
3.3.4 Critérios de Exclusão para Controles	23
3.4 Amostra	23
3.5 Instrumentos de avaliação	24
3.5.1 Instrumentos de Avaliação Psiquiátrica	24
3.5.1.1 Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5 (SCID)	24
3.5.1.2 Escala da Síndrome Positiva e Negativa na Esquizofrenia (PANSS)	24
3.5.1.3 Breve Avaliação da Cognição na Esquizofrenia - (BACS) – short form	25
3.5.1.4 Teste das insinuações (Hinting Task)	26
3.5.1.5 Bell-Lysaker Emotion Recognition Task (BLERT)	27
3.5.1.6 Facial Emotion Recognition Test (FERT-100)	27
3.6 Análise estatística	28
<b>4 RESULTADOS</b>	29
4.1 Caracterização das amostras	29
4.2 Descrição das variáveis do grupo caso comparativamente ao sexo biológico	31
4.3 Modelos de regressão	35
4.3.1 Memória de Trabalho	35
4.3.2 Teoria da Mente	37

4.3.3 Processamento Emocional .....	38
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>39</b>
5.1 Avaliação sociodemográfica geral.....	40
5.2 Avaliação neurocognitiva e de cognição social .....	41
5.3 Avaliação sociodemográfica e clínica entre os sexos .....	43
5.4 Avaliação da memória de trabalho entre os sexos.....	45
5.5 Avaliação da Teoria da Mente entre os sexos- grupo caso .....	47
5.6 Avaliação do Processamento Emocional entre os sexos- grupo caso .....	49
5.7 Avaliação da cognição social- grupo controle .....	51
5.8 Limitações do estudo .....	54
5.9 Perspectivas futuras.....	55
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>57</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Contextualização da esquizofrenia e dos déficits cognitivos

A esquizofrenia, um dos transtornos psiquiátricos mais complexos e debilitantes, foi descrita pela primeira vez no final do século XIX por Emil Kraepelin como "demência precoce", devido à progressiva deterioração cognitiva e funcional observada em jovens adultos (KRAEPELIN, 1972) Posteriormente, Eugen Bleuler reformulou essa definição, introduzindo o termo "esquizofrenia" para descrever a fragmentação dos processos mentais que caracteriza a doença (EUGEN BLEULER, 1950) Atualmente, entende-se que a esquizofrenia é um transtorno do neurodesenvolvimento associado à maturação anômala e global do sistema nervoso central, resultando em déficits significativos na comunicação, na sociabilidade e no pensamento lógico (INSEL, 2010; TANDON et al., 2013) Esses prejuízos podem ser observados desde o período pré-mórbido, com atrasos no desenvolvimento motor e de linguagem e prejuízos na atenção e em outros domínios cognitivos. Durante a adolescência e a vida adulta jovem, o transtorno frequentemente passa por um período prodromico, que pode durar meses ou anos, caracterizado por esquiva social, declínio funcional, piora na cognição e surgimento de sintomas psicóticos subclínicos (LEWIN GROUP, 2023; NUECHTERLEIN et al., 2014).

Globalmente, a esquizofrenia afeta cerca de 1% da população, sendo uma das principais causas de incapacidade no mundo (CHARLSON et al., 2018). Embora a prevalência seja semelhante entre os sexos, o curso clínico e a gravidade da doença apresentam diferenças notáveis. Homens tendem a manifestar sintomas mais precocemente, com maior gravidade dos sintomas negativos, enquanto mulheres frequentemente apresentam início mais tardio, melhores respostas ao tratamento e desfechos funcionais mais favoráveis (GIORDANO et al., 2021).

A distinção entre sexo e gênero é essencial em estudos sobre saúde mental, especialmente em uma época de crescente debate científico e social sobre o tema (HARTUNG; LEFLER, 2019). As diferenças entre sexo e gênero na pesquisa em psicopatologia são pouco estudadas, e a apresentação das proporções de sexo ou gênero no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (TANDON et al., 2013) não é sistemática (HARTUNG; LEFLER, 2019). Sexo refere-se a características

biológicas e anatômicas determinadas geneticamente, como diferenças hormonais, cromossômicas e reprodutivas. Por outro lado, gênero está relacionado a construções socioculturais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022) que moldam papéis, comportamentos e expectativas atribuídas aos indivíduos com base em seu sexo (HYDE *et al.*, 2019). Embora o conceito de gênero seja relevante em várias esferas da pesquisa, o presente estudo utilizará exclusivamente o conceito de sexo biológico – masculino e feminino –, com o objetivo de padronizar e facilitar comparações entre grupos. Essa abordagem visa superar as limitações metodológicas geradas pela ausência de consenso quanto às definições e mensurações de gênero em estudos científicos (HYDE *et al.*, 2019)

O diagnóstico da esquizofrenia é comumente guiado pelos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Norte-Americana de Psiquiatria (DSM-5-TR), que exige a presença de pelo menos dois sintomas principais por um período mínimo de um mês. Esses sintomas incluem delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico e sintomas negativos, como embotamento afetivo e avolia (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). Esses critérios refletem a heterogeneidade do transtorno, que envolve não apenas sintomas positivos e negativos, mas também déficits cognitivos significativos (TANDON *et al.*, 2013). Para o diagnóstico ser realizado, algum nível de sintomatologia deve estar presente por um período mínimo de seis meses (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022).

O comprometimento cognitivo inclui habilidades como neurocognição (memória de trabalho, atenção, resolução de problemas, velocidade de processamento e funções executivas) e cognição social (NUECHTERLEIN *et al.*, 2004; VITA *et al.*, 2022). Na população geral, esses domínios são essenciais para o desempenho acadêmico e profissional e para a adaptação a situações cotidianas complexas. Apesar das limitações e escassez de estudos, uma revisão sistemática conduzida por Torres *et al.*, 2006, na população geral, considerando a influência de fatores hormonais, evidenciou que as mulheres superam os homens em tarefas de fluência verbal, velocidade perceptiva, habilidades motoras finas, memória verbal e aprendizado verbal. Já o sexo masculino supera o feminino em habilidade visuoespacial, resolução de problemas matemáticos e memória visual. Não foram

encontradas diferenças de gênero em atenção e memória de trabalho (TORRES *et al.*, 2006).

Em pacientes com esquizofrenia, os déficits cognitivos são evidentes desde o início da doença, apresentando-se como preditores robustos de desfechos funcionais negativos (MCCUTCHEON; KEEFE; MCGUIRE, 2023; SHEFFIELD; KARCHER; BARCH, 2018).

Dentre os domínios cognitivos, a cognição social destaca-se como fundamental para o funcionamento interpessoal, sendo crucial para a compreensão e interação com os outros. Pesquisas indicam que déficits na cognição social são fortemente correlacionados com piores desfechos funcionais, tornando-a um foco central nas investigações científicas recentes sobre a esquizofrenia. (GREEN *et al.*, 2008; VASKINN *et al.*, 2024).

A cognição social abrange quatro domínios principais: processamento emocional, percepção social, teoria da mente (TdM) e viés de atribuição (PINKHAM *et al.*, 2014). O processamento emocional refere-se à capacidade de identificar e utilizar informações emocionais de maneira adaptativa (GREEN *et al.*, 2008; PINKHAM *et al.*, 2014) enquanto a percepção social envolve a capacidade de interpretar, decodificar e compreender o contexto social (PENN *et al.*, 2002). A TdM está relacionada à inferência dos estados mentais de outras pessoas, e o viés de atribuição diz respeito às interpretações causais de eventos sociais (PINKHAM *et al.*, 2014). Em pacientes com esquizofrenia, esses subdomínios estão consistentemente prejudicados, dificultando a capacidade de interação social e exacerbando o isolamento (VASKINN *et al.*, 2024).

Estudos na população geral têm demonstrado algumas diferenças entre os sexos na cognição social (KRET; DE GELDER, 2012; PROVERBIO, 2023), com mulheres apresentando melhor desempenho em tarefas relacionadas ao reconhecimento emocional e à TdM (DODELL-FEDER; RESSLER; GERMINE, 2020; OLDERBAK *et al.*, 2019; THOMPSON; VOYER, 2014). Essa característica feminina tem sido atribuída a fatores neurobiológicos, como diferenças hormonais e estruturais no cérebro, além de influências culturais e ambientais (CHRISTOV-MOORE *et al.*, 2014; DODELL-FEDER; RESSLER; GERMINE, 2020; KRET; DE GELDER, 2012).

## 1.2 Revisão das diferenças cognitivas entre os sexos, na esquizofrenia.

Quando se trata de pacientes com esquizofrenia, os achados são menos consistentes. Por exemplo, um estudo com 42 pacientes demonstrou melhor desempenho de mulheres em tarefas de TdM, independentemente de fatores como inteligência ou outras variáveis clínicas (ABU-AKEL; BO, 2013). Em contrapartida, uma análise com 293 pacientes e 210 controles não encontrou diferenças significativas entre os sexos, sugerindo que o diagnóstico de esquizofrenia desempenha um papel mais determinante nos déficits cognitivos do que o sexo (RODRIGUEZ-JIMENEZ *et al.*, 2015).

Além disso, revisões sistemáticas e estudos longitudinais continuam a investigar essas nuances em pacientes com esquizofrenia. Uma revisão realizada por Leger e Neill (LEGER; NEILL, 2016) apontou uma vantagem feminina consistente em modelos animais e humanos em tarefas de cognição social, enquanto análises mais recentes, como a de Vaskinn *et al.* (2024), utilizando múltiplos testes, não confirmaram uma superioridade geral das pacientes, indicando que essas diferenças podem variar de acordo com o subdomínio avaliado. Em um grande estudo populacional com 987 pacientes chineses, as mulheres apresentaram melhores escores em medidas de empatia (que envolve o domínio da Teoria da Mente afetiva (NAVARRA-VENTURA *et al.*, 2018)), que estavam negativamente correlacionados com a gravidade dos sintomas psicóticos (LI, YANLI *et al.*, 2023). Esses achados ilustram a complexidade da interação entre sexo, cognição social e esquizofrenia.

Uma limitação recorrente na literatura é a preponderância de representação de pacientes do sexo masculino nos estudos (ABU-AKEL; BO, 2013). Essa predominância limita a generalização dos achados para ambos os sexos, impactando a compreensão e o tratamento das condições psiquiátricas. Estudos indicam que a maior parte das pesquisas biomédicas historicamente negligenciou a inclusão de mulheres, resultando em um viés masculino nos achados científicos (GARCIA-SIFUENTES; MANEY, 2021). No entanto, a inclusão de pacientes do sexo feminino nos estudos em psicopatologia vem aumentando com o tempo. Apesar dessa crescente representação feminina, há evidências de que o gênero muitas vezes não é adequadamente considerado no design e interpretação da pesquisa em psicopatologia, o que pode levar a conclusões tendenciosas, onde descobertas de amostras predominantemente masculinas são incorretamente generalizadas para

mulheres, potencialmente distorcendo a compreensão dos transtornos de saúde mental (VAN DER GAAG; VAN WIJNGAARDEN-CREMERS, 2022).

Além disso, fatores sociodemográficos, como nível educacional, status de emprego e suporte familiar, também influenciam significativamente o curso e o prognóstico da esquizofrenia (CHARLSON *et al.*, 2018). Muitos pacientes vivem em condições adversas, o que impacta diretamente a qualidade de vida e o funcionamento social desses (LACEY *et al.*, 2019). Níveis educacionais mais baixos e desemprego também são comuns entre pacientes com esquizofrenia. Aqueles com ensino superior e emprego tendem a ter melhor funcionamento social, com educação sendo um fator protetivo aos prejuízos observados (GUEDES DE PINHO; PEREIRA; CHAVES, 2018; VELEVA *et al.*, 2020).

### 1.3 Justificativa e relevância do trabalho

Dada a relevância dos fatores sociodemográficos e da cognição social no funcionamento dos pacientes e as sugestões de que as diferenças de sexo podem influenciar o desempenho nesses domínios, é essencial aprofundar as investigações para compreender melhor essas relações em indivíduos com esquizofrenia. Tal compreensão permitirá o desenvolvimento de intervenções personalizadas que abordem as necessidades específicas de cada sexo, promovendo melhorias não apenas no manejo clínico dos sintomas, mas também no funcionamento social e na qualidade de vida desses pacientes. O presente estudo busca contribuir para esse avanço, descrevendo o perfil sociodemográfico dos pacientes, explorando as diferenças entre os sexos na cognição e seus subdomínios, a fim de fornecer subsídios para intervenções mais eficazes e equitativas.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Investigar a influência do sexo biológico nas diferenças de desempenho cognitivo e nos subdomínios relacionados à cognição social em pacientes com esquizofrenia, considerando o impacto de outros fatores sociodemográficos nesses aspectos.

### 2.2 Objetivos Específicos

Descrever o perfil sociodemográfico dos pacientes com esquizofrenia, destacando variáveis como sexo, nível educacional e cor da pele.

Comparar o desempenho cognitivo de homens e mulheres nos diferentes subdomínios de cognição, incluindo memória verbal, velocidade de processamento, memória de trabalho, processamento emocional e teoria da mente (TdM).

Examinar as associações significativas entre desempenho nos subdomínios da cognição social e dos indicadores sociodemográficos elegíveis.

Avaliar a influência do sexo biológico na gravidade dos sintomas positivos e negativos, associados aos déficits cognitivos em pacientes com esquizofrenia.

Identificar possíveis relações moderadoras ou mediadoras entre fatores sociodemográficos e cognição social no contexto das diferenças sexuais.

### 2.3 Hipótese

Esperamos encontrar um pior desempenho cognitivo nos pacientes com esquizofrenia em comparação ao grupo controle, considerando a influência de fatores sociodemográficos, como escolaridade, idade e gravidade dos sintomas. Além disso, dentro do grupo de pacientes, espera-se que o desempenho nos testes de cognição social (processamento emocional e teoria da mente) seja influenciado tanto pelas variáveis sociodemográficas como pelo sexo, com as mulheres desempenhando melhor nessas avaliações. No grupo controle, antecipamos um melhor desempenho em tarefas de processamento emocional e teoria da mente entre o sexo feminino, mas

reconhecemos que essa diferença pode ser modulada por fatores como escolaridade e contexto sociocultural.

### **3 MÉTODO**

#### 3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal.

#### 3.2 Delineamento do Estudo

Foram realizadas visitas semanais ao Ambulatório de Esquizofrenia do Hospital das Clínicas UFMG / EBSEH às quartas à tarde e ao Ambulatório de Esquizofrenia do Instituto Raul Soares (IRS) às terças à tarde, para captação de pacientes que preencheram os critérios de diagnóstico de esquizofrenia e não se enquadraram nos critérios de exclusão. Os controles foram obtidos na comunidade.

As entrevistas com os participantes ocorreram após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e duraram em torno de 2 a 3 horas. Foram realizadas em salas disponíveis para consultas individuais no Hospital das Clínicas e no IRS.

Parte dos dados dos pacientes com esquizofrenia e dos controles foram obtidos do banco de dados do grupo de pesquisa em Esquizofrenia e Cognição (Pesquizo).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP UFMG), com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 26664219.7.0000.5149.

#### 3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão dos Participantes

##### 3.3.1 Critérios de Inclusão para pacientes com esquizofrenia.

- 1) Idade igual ou superior a 18 anos e menor do que 65 anos de idade;
- 2) Diagnóstico firmado de esquizofrenia de acordo com o DSM-5 e confirmado através da SCID-5-CV (Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM- 5) (FIRST *et al.*, 2017).

3) Pacientes em acompanhamento ambulatorial e clinicamente estáveis (pontuação nos itens da Escala da Síndrome Positiva e negativa na Esquizofrenia (PANSS) menor ou igual a 5 nos itens P1, P3-P6 e menor ou igual a 4 nos itens P2 e P7). Nenhuma hospitalização ou aumento no nível de atenção psiquiátrica devido ao agravamento da esquizofrenia nas 12 semanas anteriores.

### 3.3.2 Critérios de Exclusão para Pacientes com esquizofrenia

- 1) Analfabetismo;
- 2) Presença de história de traumatismo crânio-encefálico ou com transtorno neurocognitivo (TNC) subjacente;
- 3) Transtorno por uso de substâncias, exceto tabagismo.

### 3.3.3 Critérios de Inclusão para Controles

- 1) Idade igual ou superior a 18 anos e menor do que 65 anos de idade;

### 3.3.4 Critérios de Exclusão para Controles

- 1) Analfabetismo;
- 2) Uso atual de medicações psiquiátricas;
- 3) Presença de TNC ou história de traumatismo crânio-encefálico.
- 4) Diagnóstico psiquiátrico atual ou prévio (exceto tabagismo e episódio depressivo prévio) confirmado através da SCID-5-CV;
- 5) Diagnóstico de transtorno bipolar e de esquizofrenia em parentes de primeiro grau, confirmados através de entrevista clínica de seleção.

## 3.4 Amostra

A amostra foi composta de 26 indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia que fazem tratamento no ambulatório de esquizofrenia do IRS, 26 pessoas com diagnóstico de Esquizofrenia que fazem tratamento no ambulatório de Esquizofrenia do Hospital das Clínicas UFMG / EBSEH, 93 participantes do banco de dados do Pesquiso e 101 indivíduos sem transtornos psiquiátricos da comunidade captados através de divulgação pela investigadora entre funcionários do serviço, contatos pessoais e banco de dados do Pesquiso. Foi realizada amostragem não probabilística e

intencional para seleção dos participantes. Os dados sociodemográficos, incluindo sexo biológico, foram baseados em autorrelatos dos participantes.

### 3.5 Instrumentos de avaliação

- Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5 (SCID-5);
- The Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS);
- Breve Avaliação da Cognição na Esquizofrenia (BACS) – *short form*.
- *Teste das insinuações* (Hinting Test).
- *Bell-Lysaker Emotion Recognition Task* (BLERT).
- Facial Emotion Recognition Test 100 (FERT 100).

#### 3.5.1 Instrumentos de Avaliação Psiquiátrica

##### 3.5.1.1 *Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5 (SCID-5)*

A Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5 (SCID-5) (FIRST *et al.*, 2017) é um guia de entrevista para a realização dos principais diagnósticos do DSM-5 (anteriormente diagnosticados no Eixo I). Ela é aplicada por um clínico ou por um profissional da saúde mental treinado que esteja familiarizado com a classificação e com os critérios diagnósticos do DSM-V (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). Essa entrevista foi aplicada por médicos psiquiatras ou residentes de psiquiatria, previamente treinados para aplicação desta entrevista. Com essa entrevista foi possível confirmar o diagnóstico de esquizofrenia e avaliar as comorbidades psiquiátricas nesses pacientes. Também foi aplicada nos controles para verificar a ausência de transtornos psiquiátricos.

##### 3.5.1.2 *Escala da Síndrome Positiva e Negativa na Esquizofrenia (PANSS)*

A PANSS (KAY; FISZBEIN; OPLER, 1987) é uma escala que foi desenvolvida para avaliar sintomas da esquizofrenia em 1987. Ainda hoje é amplamente utilizada. É composta de 30 itens: 7 avaliando sintomas positivos, 7 avaliando sintomas negativos e 16 psicopatologia geral. Foi validada no Brasil em 2014 (HIGUCHI *et al.*, 2014).

No Quadro 1, encontra-se a descrição dos componentes da escala positiva e negativa.

A pontuação da PANSS varia de 1 a 7, com pontuação maior denotando maior gravidade. A escala positiva e negativa foi aplicada em pacientes com esquizofrenia. Como o objetivo do trabalho é avaliar pacientes estáveis de sintomatologia psicótica, foi utilizado o seguinte ponto de corte: itens P1, P3-P6 menor ou igual a 5 e nos itens P2 e P7 menor ou igual a 4.

Quadro 1: Componentes da escala positiva e negativa da PANSS

P1 – Delírios;	N1- Afetividade embotada;
P2- Desorganização conceitual;	N2 – Retraimento emocional;
P3 –Comportamento alucinatório;	N3 – Contato pobre;
P4 –Excitação;	N4 – Retraimento social passivo / apático;
P5 -Grandeza;	N5 – Dificuldade pensamento abstrato;
P6 – Desconfiança;	N6 – Falta de espontaneidade e fluência;
P7 – Hostilidade.	N7 – Pensamento estereotipado.

### 3.5.1.3 Breve Avaliação da Cognição na Esquizofrenia - (BACS) – *short form*.

A Breve Avaliação da Cognição na Esquizofrenia (BACS) (KEEFE, 2004) é uma escala para avaliação cognitiva nos indivíduos com esquizofrenia. É composta de 6 testes da Memória Verbal, Tarefa Motora com Fichas, Sequenciamento de Dígitos, Fluência Verbal Categórica e por Letra Inicial, Codificação de Símbolos e Torre de Londres. No nosso estudo, foi utilizado a forma curta (BACS-SF) (LAM *et al.*, 2017) que utiliza três desses testes: memória verbal, sequenciamento de dígitos e codificação de símbolos. Esses testes foram os que melhor resumiram as variações cognitivas encontradas nos pacientes com esquizofrenia (LAM *et al.*, 2017). Os testes são descritos abaixo.

Memória verbal (BACS MV): o primeiro teste da bateria consiste na leitura em voz alta pelo examinador de uma lista de 15 palavras não relacionadas. Após, é

solicitado ao participante que diga todas as palavras que puder se lembrar, não importando sua ordem. Este passo é repetido por mais quatro vezes, sendo somadas as palavras corretas recordadas pelo paciente a cada leitura.

Sequenciamento de dígitos (BACS SD): São apresentados aos participantes sequências contendo os dígitos de 1 a 9, em ordem aleatória. Após, é solicitado que os indivíduos repitam em voz alta o conjunto de dígitos, mas em ordem crescente. São inicialmente apresentados 4 conjuntos contendo 2 dígitos, seguidos por 4 sequências contendo 3 dígitos, mais 4 conjuntos com 4 dígitos, mais 4 conjuntos com 5 dígitos, mais 4 conjuntos com 6 dígitos, mais 4 conjuntos com 7 dígitos e, por fim, 4 conjuntos com 8 dígitos cada. O teste deve ser interrompido se o indivíduo errar todos os 4 conjuntos com um mesmo número de dígitos. A pontuação final é a soma de sequências corretas. Este teste avalia o domínio cognitivo da memória de trabalho.

Tarefa de Codificação de Símbolos (BACS CS): é apresentada aos pacientes uma tabela contendo símbolos e, abaixo de cada símbolo, encontra-se um número correspondente. É dada uma lista de símbolos com quadrados vazios abaixo destes símbolos, os quais os pacientes deverão preencher com o número correspondente de acordo com a tabela inicial. O paciente pode consultar a tabela a qualquer momento da realização do teste. O paciente é orientado a fazê-lo o mais rápido possível, sem saltar nenhum quadrado. O teste é encerrado após 90 segundos. A pontuação final é o número de quadrados preenchidos corretamente. Este teste avalia o domínio cognitivo de atenção e velocidade de processamento.

#### 3.5.1.4 Teste das insinuações (*Hinting Task*)

O Teste das Insinuações (CORCORAN; MERCER; FRITH, 1995) é uma ferramenta amplamente utilizada na avaliação de cognição social, com foco específico na teoria da mente (TdM), que é a capacidade de inferir os estados mentais, intenções e crenças de outras pessoas. Ele mede a habilidade de compreender mensagens indiretas ou "dicas" (*hints*) no contexto de interações sociais.

O teste apresenta 10 pequenas histórias com interações entre dois personagens, nos quais um personagem faz comentários ou "dicas" que sugerem algo implícito. O participante deve interpretar o que o personagem realmente quer dizer ou deseja comunicar. Se o participante não compreender de imediato, é oferecida uma segunda dica mais explícita para ajudá-lo a interpretar corretamente.

O teste foi validado no Brasil em 2022 (CRUZ *et al.*, 2022) e a performance nele está correlacionada com o funcionamento social, sendo um preditor de desfechos em interações interpessoais (CORCORAN; MERCER; FRITH, 1995).

#### 3.5.1.5 *Bell-Lysaker Emotion Recognition Task (BLERT)*.

A BLERT (BRYSON; BELL; LYSAKER, 1997) é uma ferramenta neuropsicológica desenvolvida para avaliar a capacidade de reconhecimento emocional em indivíduos, especialmente aqueles com transtornos psiquiátricos, como a esquizofrenia. A tarefa é projetada para medir como os participantes interpretam emoções com base em sinais faciais, gestuais e vocais.

Ela é composta por uma série de vídeos de um ator que expressa sete emoções básicas: felicidade, tristeza, medo, raiva, surpresa, nojo e neutralidade. As emoções são transmitidas por meio de múltiplas maneiras, incluindo expressão facial, tom de voz e postura corporal, permitindo uma avaliação ampla da percepção emocional. Após assistir a cada vídeo, o participante deve identificar a emoção expressada pelo ator, escolhendo entre as opções pré-determinadas.

A BLERT é amplamente usada em pesquisas sobre esquizofrenia, transtorno bipolar e outras condições psiquiátricas associadas a déficits no processamento emocional.

#### 3.5.1.6 *Facial Emotion Recognition Test (FERT-100)*

A FERT-100 (*Facial Emotion Recognition Test-100*) é uma ferramenta padronizada usada para avaliar a capacidade de reconhecimento de emoções faciais. Ela utiliza 100 imagens de rostos caucasianos do catálogo de Ekman expressando emoções específicas (EKMAN; FRIESEN, 1972). Cada imagem é apresentada em uma tela de computador de 15 polegadas por 0,5 segundos. Os participantes têm 2 segundos para adivinhar, pressionando uma tecla do computador, qual emoção melhor descreve a imagem que veem. As emoções são medo, raiva, nojo, tristeza, surpresa e felicidade. Um total de 96 imagens dessas emoções são distribuídas aleatoriamente na mesma quantidade, em quatro intensidades diferentes (30, 50, 70 e 100% de intensidade). Há também quatro imagens com rostos sem nenhuma emoção, para as quais os pacientes devem selecionar como “neutro”.

A FERT-100 foi validada no Brasil em 2022 (CRUZ *et al.*, 2022) e é usada para estudar déficits em cognição social no domínio do reconhecimento emocional, especialmente em pacientes com esquizofrenia.

### 3.6 Análise estatística

As respostas dos testes BLERT e FERT-100 foram padronizadas através do desvio padrão em cada grupo e unidas em uma única variável: processamento emocional.

Variáveis qualitativas foram apresentadas em forma de frequência absoluta e relativa. O teste de Shapiro Wilk foi aplicado nas variáveis quantitativas e essas foram não normais. Dessa forma, são apresentadas em forma de mediana e quartis. A associação entre variáveis qualitativas foi realizada através do teste Qui Quadrado. A relação entre variáveis quantitativas e qualitativas foi medida através do teste de comparação de Mann Whitney.

Modelos de regressão linear foram realizados para a variável que apresentou diferença entre os sexos estatisticamente significativa no grupo caso (BACS SD) e para os testes de cognição social (Teste das insinuações e Processamento Emocional). Todas as variáveis sociodemográficas e clínicas inicialmente avaliadas (tabela 1), entraram na análise como variáveis independentes. Primeiramente, foram realizados modelos univariados onde a variável resposta (BACS SD, Teste das insinuações e Processamento Emocional) foi confrontada de maneira individual com cada uma das variáveis independentes citadas na tabela 1, através de regressões lineares simples. Todos os resultados que possuíam valor de  $p$  inferior a 0,2 foram pré-selecionados para o modelo de regressão multivariado. Vale ressaltar que as análises são isoladas para os dados do grupo caso e do grupo controle. Foi utilizada a técnica de Backward no modelo multivariado, que assume que o modelo inicia com todas as variáveis possíveis e o reduz até que existam apenas variáveis significativas.

Coeficientes positivos indicam que um aumento na variável independente gera um aumento na variável resposta. Coeficientes negativos indicam que um aumento na variável independente gera uma redução na variável resposta. Todas as análises foram realizadas no software IBM *Statistical Package for the Social Sciences* - SPSS (versão 25), com nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## 4 RESULTADOS

Os resultados são apresentados em três seções. Na primeira seção, são apresentados os dados referentes à caracterização da população com esquizofrenia e do grupo controle, incluindo dados sociodemográficos, clínicos e de avaliação cognitiva. Na segunda seção, são apresentados comparativamente os dados das avaliações sociodemográfica e cognitivas do grupo de pacientes com esquizofrenia, comparando-as quanto ao sexo biológico desses participantes. Logo após, são apresentados os resultados das avaliações sociodemográfica e cognitivas, também divididas em relação ao sexo, porém do grupo controle. Na terceira seção, são mostrados os resultados das regressões lineares feitas para a variável que apresentou diferença estatisticamente significativa no comparativo entre os sexos no grupo caso (BACS SD) e para os testes de cognição social (Teste das insinuações e BLERT/FERT), identificando os fatores associados ao desempenho nessas tarefas como variáveis independentes, tanto no grupo de pacientes quanto no grupo controle.

### 4.1 Caracterização das amostras

A Tabela 1 apresenta os dados sociodemográficos dos indivíduos incluídos no estudo.

Tabela 1 - Descritiva por grupos das variáveis coletadas (n = 246)

Sexo	Total	Grupo		valor p*
		Caso (n = 145)	Controle (n = 101)	
Masculino	142 (57,7%)	89 (61,4%)	53 (52,5%)	0,164
Feminino	104 (42,3%)	56 (38,6%)	48 (47,5%)	
<i>Filhos (n = 145)</i>				
Sim	57 (39,3%)	57 (39,3%)	-	-
Não	88 (60,7%)	88 (60,7%)	-	
<i>Cor da pele (n = 224)</i>				
Branco	83 (37,2%)	50 (35%)	33 (40,8%)	0,598
Preto	60 (26,8%)	39 (27,2%)	21 (25,9%)	
Pardo	78 (34,8%)	52 (36,4%)	26 (32,1%)	
Outra	3 (1,2%)	2 (1,4%)	1 (1,2%)	

*Escolaridade (n = 242)*

Fundamental incompleto (a)	76 (31,4%)	53 (37,1%)	23 (23,2%)	
Fundamental completo (a)	18 (7,4%)	17 (11,9%)	1 (1%)	
Médio incompleto	30 (12,4%)	18 (12,6%)	12 (12,1%)	
Médio completo (a)	43 (17,8%)	42 (29,4%)	1 (1%)	< 0,0001
Superior incompleto	11 (4,5%)	8 (5,6%)	3 (3%)	
Superior completo (a)	62 (25,6%)	3 (2,1%)	59 (59,6%)	
Pós graduação	2 (0,8%)	2 (1,4%)	0 (0%)	
	Mediana (Q1 - Q3)	Mediana (Q1 - Q3)	Mediana (Q1 - Q3)	valor p**
PANSS-P (n = 145)	10 (8 - 13)	10 (8 - 13)	-	-
PANNS-N (n = 145)	17 (13 - 22)	17 (13 - 22)	-	-
Idade	40 (32 - 50)	42 (33 - 50)	39 (30 - 50)	0,191
Equivalente Clorpromazina (Total) (n = 142)	400 (300 - 742)	400 (300 - 742)	-	-
BACS MV (n = 197)	31 (22 - 41)	25 (19 - 32)	43 (35 - 50)	< 0,0001
BACS SD (n = 197)	13 (11 - 17)	12 (10 - 15)	16 (13 - 20)	< 0,0001
BACS CS (n = 197)	50 (32 - 70)	42 (26 - 56)	72 (55 - 88)	< 0,0001
Hinting total (n = 216)	16 (13 - 17)	14 (11 - 16)	17 (16 - 18)	< 0,0001
Processamento emocional*** (n = 221)	0,1 (-0,78; 0,76)	-0,06 (-0,67; 0,78)	0,19 (-0,9; 0,74)	0,889

\*Teste Qui Quadrado. (a) Nesses grupos de escolaridade, há diferença na proporção dos casos e controles.

\*\*Teste de Mann Whitney. \*\*\*União da pontuação da FERT e BLERT de forma padronizada.

Dos 246 participantes incluídos no estudo, 57,7% eram do sexo masculino e 42,3% do sexo feminino. No grupo de casos, 61,4% eram homens, enquanto no grupo controle a proporção foi de 52,5%. Apesar de uma maior proporção de homens entre os casos, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa. Dentre os pacientes com esquizofrenia (n = 145), 39,3% dos participantes tinham filhos, enquanto 60,7% não possuíam. Entre os participantes que informaram sua cor de pele (n = 224), 37,2% se declararam brancos, 26,8% pretos e 34,8% pardos. Não houve diferenças significativas entre os grupos de casos e controles quanto à distribuição da cor da pele (p = 0,598).

No grupo de casos, 36,4% dos participantes se identificaram como pardos, 35% como brancos e 27,2% como pretos. No grupo controle, a maioria foi composta por

brancos (40,8%), seguidos por pardos (32,1%) e pretos (25,9%). Participantes que se identificaram como amarelos, índios ou outras categorias corresponderam a menos de 1% em ambos os grupos.

Houve uma diferença estatisticamente significativa na distribuição da escolaridade entre os grupos ( $p < 0,0001$ ). No grupo de casos, 37,1% tinham ensino fundamental incompleto, enquanto no grupo controle essa proporção foi de 23,2%. Apenas 2,1% dos casos completaram o ensino superior, em comparação com 59,6% no grupo controle. Além disso, no grupo controle, 1% dos participantes tinham ensino médio completo, enquanto no grupo de casos essa proporção foi de 29,4%.

A mediana de idade foi semelhante entre os grupos, com 42 anos (Q1-Q3: 33-50) no grupo de casos e 39 anos (Q1-Q3: 30-50) no grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,191$ ).

As avaliações de cognição social e desempenho cognitivo geral revelaram diferenças significativas entre os grupos: Na subescala de memória verbal (BACS MV), os pacientes do grupo de casos apresentaram uma pontuação mediana de 25 (Q1-Q3: 19-32), enquanto o grupo controle obteve 43 (Q1-Q3: 35-50), com diferença significativa ( $p < 0,0001$ ). Na memória de trabalho (BACS SD), o desempenho foi novamente inferior no grupo de casos, com mediana de 12 (Q1-Q3: 10-15) em comparação com 16 (Q1-Q3: 13-20) no grupo controle ( $p < 0,0001$ ). A velocidade de processamento (BACS CS) também foi significativamente menor no grupo de casos (mediana: 42; Q1-Q3: 26-56) em comparação ao grupo controle (mediana: 72; Q1-Q3: 55-88,  $p < 0,0001$ ).

No Teste das Insinuações a pontuação total foi significativamente menor no grupo de casos (mediana: 14; Q1-Q3: 11-16) do que no grupo controle (mediana: 17; Q1-Q3: 16-18,  $p < 0,0001$ ). A pontuação padronizada no processamento emocional (BLERT/ FERT 100) foi semelhante entre os grupos, sem diferenças significativas ( $p = 0,889$ ). A mediana foi de -0,06 (Q1-Q3: -0,67; 0,78) no grupo de casos e 0,19 (Q1-Q3: -0,9; 0,74) no grupo controle.

#### 4.2 Descrição das variáveis do grupo caso comparativamente ao sexo biológico.

A Tabela 2 apresenta a associação do sexo biológico dos pacientes com as variáveis demográficas, clínicas e cognitivas avaliadas.

Tabela 2 - Associação do sexo com demais variáveis - grupo caso (n = 145)

<i>Filhos</i>	Sexo		valor p*
	Masculino (n = 89)	Feminino (n = 56)	
Sim	28 (31,5%)	29 (51,8%)	0,015
Não	61 (68,5%)	27 (48,2%)	
<i>Cor da pele (n = 143)</i>			
Branco	33 (37,9%)	17 (30,4%)	0,212
Preto	18 (20,8%)	21 (37,5%)	
Pardo	34 (39,1%)	18 (32,1%)	
Índio	1 (1,1%)	0 (0%)	
Outra	1 (1,1%)	0 (0%)	
<i>Escolaridade (n = 143)</i>			
incompleto Fundamental	30 (34,5%)	23 (41,1%)	0,135
completo Fundamental	14 (16,1%)	3 (5,4%)	
Médio incompleto	13 (14,9%)	5 (8,9%)	
Médio completo	22 (25,3%)	20 (35,7%)	
Superior incompleto	6 (6,9%)	2 (3,6%)	
Superior completo	2 (2,3%)	1 (1,8%)	
Pós graduação	0 (0%)	2 (3,6%)	
	Mediana (Q1 - Q3)	Mediana (Q1 - Q3)	
PANSS-P	10 (8 - 13)	10 (8 - 13)	0,888
PANNS-N	18 (13 - 23)	16 (12 - 21)	0,092
Idade Equivalente	38 (33 - 49)	44 (33 - 52)	0,100
Clorpromazina (Total) (n = 142)	425 (300 - 751)	400 (225 - 600)	0,157
BACS MV (n = 129)	25 (19 - 32)	26 (18 - 32)	0,878
BACS SD (n = 129)	13 (11 - 16)	11 (8 - 14)	0,005
BACS CS (n = 129)	42 (26 - 56)	41 (26 - 59)	0,909
Hinting total (n = 136)	14 (10 - 16)	15 (11 - 17)	0,090
Processamento emocional (padronizado) (n = 138)***	0,07 (-0,73; 0,83)	-0,26 (-0,66; 0,73)	0,569

\*Teste Qui Quadrado. \*\*Teste de Mann Whitney. \*\*\*União da pontuação da FERT e BLERT de forma padronizada.

Houve uma diferença significativa na proporção de pacientes com filhos entre os sexos ( $p = 0,015$ ). Entre os homens, 31,5% tinham filhos, enquanto 68,5% não tinham. Entre as mulheres, 51,8% tinham filhos, e 48,2% não tinham. A distribuição da cor da pele não apresentou diferença significativa entre os sexos ( $p = 0,212$ ): Entre os homens, 37,9% se identificaram como brancos, 20,8% como pretos e 39,1% como

pardos. Entre as mulheres, 30,4% se identificaram como brancas, 37,5% como pretas e 32,1% como pardas. Apenas um homem (1,1%) se identificou como índio ou outra categoria.

A distribuição da escolaridade também não mostrou diferença significativa entre os sexos ( $p = 0,135$ ): A maior proporção de homens tinha ensino fundamental incompleto (34,5%), seguido pelo médio completo (25,3%). Apenas 2,3% dos homens possuíam ensino superior completo. Entre as mulheres, 41,1% tinham ensino fundamental incompleto, enquanto 35,7% tinham ensino médio completo. Apenas 1,8% possuíam ensino superior completo, mas 3,6% tinham pós-graduação (em contraste com 0% dos homens).

A mediana da idade foi maior entre as mulheres (44 anos; Q1-Q3: 33-52) em comparação aos homens (38 anos; Q1-Q3: 33-49), mas essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,100$ ).

Na PANSS, a mediana da pontuação na subescala de sintomas positivos (PANSS-P) foi idêntica para ambos os sexos (mediana: 10; Q1-Q3: 8-13), sem diferença significativa ( $p = 0,888$ ). Na subescala de sintomas negativos (PANSS-N), as mulheres apresentaram uma pontuação mediana ligeiramente menor (16; Q1-Q3: 12-21) do que os homens (18; Q1-Q3: 13-23), mas essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,092$ ).

O uso de medicações, medido através do equivalente de clorpromazina, foi levemente maior entre os homens (425 mg; Q1-Q3: 300-751) em comparação às mulheres (400 mg; Q1-Q3: 225-600), mas sem diferença significativa ( $p = 0,157$ ).

Dentro da avaliação cognitiva, na tarefa de memória verbal (BACS MV), as pontuações medianas foram semelhantes entre homens (25; Q1-Q3: 19-32) e mulheres (26; Q1-Q3: 18-32), sem diferença significativa ( $p = 0,878$ ). Na subescala de sequenciamento de dígitos (BACS SD), que avalia a memória de trabalho, os homens apresentaram uma pontuação mediana significativamente maior (13; Q1-Q3: 11-16) do que as mulheres (11; Q1-Q3: 8-14), com diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,005$ ). Na velocidade de processamento (BACS CS), não houve diferença significativa entre os homens (42; Q1-Q3: 26-56) e mulheres (41; Q1-Q3: 26-59,  $p = 0,909$ ).

Quanto à TdM, as mulheres tiveram pontuação mediana ligeiramente maior (15; Q1-Q3: 11-17) do que os homens (14; Q1-Q3: 10-16), mas sem diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,090$ ). Na medida de processamento emocional padronizado (BLERT e FERT-100), não houve diferenças significativas entre os sexos ( $p = 0,569$ ). Os homens apresentaram uma pontuação mediana de 0,07 (Q1-Q3: -0,73; 0,83), enquanto as mulheres apresentaram -0,26 (Q1-Q3: -0,66; 0,73).

A Tabela 3 apresenta a associação do sexo biológico do grupo controle com as variáveis demográficas, clínicas e cognitivas avaliadas.

Tabela 3 - Associação do sexo com demais variáveis - grupo controle (n = 101)

	Sexo		valor p*
	Masculino (n = 53)	Feminino (n = 48)	
<i>Cor da pele (n = 81)</i>			
Branco	21 (46,7%)	12 (33,3%)	0,230
Preto	13 (28,9%)	8 (22,2%)	
Pardo	11 (24,4%)	15 (41,7%)	
Amarelo	0 (0%)	1 (2,8%)	
<i>Escolaridade (n = 99)</i>			
incompleto			0,295
Fundamental	12 (23,5%)	11 (22,9%)	
completo			
Fundamental	0 (0%)	1 (2,1%)	
Médio incompleto	5 (9,8%)	7 (14,6%)	
Médio completo	1 (2%)	0 (0%)	
Superior incompleto	0 (0%)	3 (6,3%)	
Superior completo	33 (64,7%)	26 (54,2%)	
	Mediana (Q1 - Q3)	Mediana (Q1 - Q3)	valor p**
Idade	39 (32 - 50)	38 (27 - 50)	0,360
BACS MV (n = 68)	43 (37 - 50)	40 (34 - 49)	0,262
BACS SD (n = 68)	16 (13 - 20)	15 (14 - 17)	0,590
BACS CS (n = 68)	82 (62 - 92)	57 (45 - 73)	0,002
Hinting total (n = 80)	17 (16 - 19)	17 (16 - 17)	0,017
Processamento emocional (padronizado) (n = 83)***	0,1 (-0,67; 0,74)	0,38 (-1,08; 0,75)	0,916

\*Teste Qui Quadrado. \*\*Teste de Mann Whitney. \*\*\*União da pontuação da FERT e BLERT de forma padronizada.

Entre os 81 participantes que informaram sua cor de pele, não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos ( $p = 0,230$ ): Nos homens, 46,7% se identificaram como brancos, 28,9% como pretos e 24,4% como pardos. Entre as mulheres, 33,3% se identificaram como brancas, 22,2% como pretas e 41,7% como

pardas. Apenas uma mulher (2,8%) se identificou como amarela, e nenhum homem se identificou nessa categoria.

A análise da escolaridade não revelou diferenças significativas entre os sexos ( $p = 0,295$ ): A maior proporção de homens (64,7%) e mulheres (54,2%) possuía ensino superior completo. Cerca de 23,5% dos homens e 22,9% das mulheres tinham ensino fundamental incompleto. Entre as mulheres, 6,3% possuíam ensino superior incompleto, enquanto nenhum homem estava nesse nível de escolaridade.

A mediana de idade foi semelhante entre homens (39 anos; Q1-Q3: 32-50) e mulheres (38 anos; Q1-Q3: 27-50), sem diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,360$ ).

Dentro da avaliação cognitiva (BACS), na tarefa de memória verbal (BACS MV), os homens apresentaram uma pontuação mediana de 43 (Q1-Q3: 37-50) em comparação a 40 nas mulheres (Q1-Q3: 34-49), sem diferença significativa ( $p = 0,262$ ). No sequenciamento de dígitos, as medianas foram semelhantes entre homens (16; Q1-Q3: 13-20) e mulheres (15; Q1-Q3: 14-17), sem diferença significativa ( $p = 0,590$ ). Na codificação de símbolos, os homens apresentaram desempenho significativamente superior, com mediana de 82 (Q1-Q3: 62-92), enquanto as mulheres pontuaram uma mediana de 57 (Q1-Q3: 45-73,  $p = 0,002$ ).

A mediana dos valores do teste das insinuações foi semelhante nos dois grupos, com o valor de 17, porém o grupo do sexo masculino desempenhou melhor essa tarefa (Q1-Q3: 17-19,  $p = 0,017$ ).

### 4.3 Modelos de regressão

#### 4.3.1 Memória de Trabalho

A análise de regressão linear foi realizada para identificar os fatores associados ao desempenho na tarefa BACS SD no grupo de pacientes com esquizofrenia ( $n = 126$ ), conforme tabela 4.

Tabela 4- Modelo de regressão de BACS SD para o grupo caso ( $n = 126$ )

	Coefficiente	t	valor p	IC 95%	
(Constante)	8,567	7,081	0,000	6,172	10,962
Sexo – feminino	-2,367	-3,82	0,000	-3,594	-1,140
Escolaridade	1,101	5,064	0,000	0,670	1,531

BACS MV	0,157	4,446	0,000	0,087	0,226
---------	-------	-------	-------	-------	-------

Variável Dependente: BACS SD; n = 126. R2 ajustado = 43,6%

O modelo apresentou um R<sup>2</sup> ajustado de 43,6%, indicando que 43,6% da variabilidade no desempenho na BACS SD foi explicada pelas variáveis independentes: sexo, escolaridade e a subescala de memória verbal da BACS (BACS MV).

O desempenho médio na BACS SD, quando todas as variáveis independentes têm valor zero, foi estimado em 8,567, com significância estatística ( $p < 0,001$ , IC 95%: 6,172 – 10,962). Ser do sexo feminino foi associado a uma redução média de 2,367 pontos no desempenho do BACS SD em comparação ao sexo masculino ( $p < 0,001$ , IC 95%: -3,594 – -1,140). Cada aumento de um nível de escolaridade (por exemplo, de ensino fundamental completo para ensino médio completo) foi associado a um incremento médio de 1,101 pontos no desempenho do BACS SD ( $p < 0,001$ , IC 95%: 0,670 – 1,531). Cada ponto adicional na subescala de memória verbal esteve associado a um incremento médio de 0,157 pontos no desempenho do BACS SD ( $p < 0,001$ , IC 95%: 0,087 – 0,226).

A tabela 5 apresenta o resultado da regressão da BACS SD para o grupo controle.

Tabela 5 - Modelo de regressão de BACS SD para o grupo controle (n = 46)

	Coefficiente	t	p	valor	IC 95%
(Constante)	6,625	2,878	0,006	1,986	11,264
BACS MV	0,212	4,186	0,000	0,110	0,315

Variável Dependente: BACS SD; n = 46. R2 ajustado = 26,9%

Nesse grupo (n = 46), o modelo apresentou um R<sup>2</sup> ajustado de 26,9%, indicando que 26,9% da variabilidade no desempenho no BACS SD foi explicada pela subescala de memória verbal do BACS (BACS MV).

O desempenho médio na BACS SD, quando todas as variáveis independentes têm valor zero, foi estimado em 6,625, com significância estatística ( $p = 0,006$ , IC 95%: 1,986 – 11,264). Cada ponto adicional na subescala de memória verbal foi associado a um incremento médio de 0,212 pontos no desempenho da BACS SD ( $p < 0,001$ , IC 95%: 0,110 – 0,315) dos controles.

#### 4.3.2 Teoria da Mente

Na tabela 6 está o modelo do teste das insinuações para o grupo caso.

Tabela 6 - Modelo de regressão do Hinting para o grupo caso (n = 122)

	Coeficiente	t	valor p	IC 95%	
(Constante)	4,241	2,166	0,032	0,363	8,118
Idade	0,073	2,425	0,017	0,013	0,132
Sexo - feminino	1,814	2,559	0,012	0,41	3,217
BACS SD	0,297	3,933	0,000	0,147	0,446

Variável Dependente: Hinting; n = 122. R<sup>2</sup> ajustado = 14,5%

A análise de regressão linear foi realizada para identificar os fatores associados ao desempenho no teste das insinuações no grupo de pacientes com esquizofrenia (n = 122). O modelo apresentou um R<sup>2</sup> ajustado de 14,5%, indicando que 14,5% da variabilidade na pontuação do *Hinting* foi explicada pelas variáveis independentes incluídas no modelo: idade, sexo e BACS SD.

A pontuação média no *Hinting*, quando todas as variáveis independentes têm valor zero, foi estimada em 4,241 (p = 0,032, IC 95%: 0,363 – 8,118). Cada aumento de um ano na idade esteve associado a um incremento médio de 0,073 pontos no Hinting (p = 0,017, IC 95%: 0,013 – 0,132). Ser do sexo feminino foi associado a um aumento médio de 1,814 pontos no Hinting em comparação ao sexo masculino (p = 0,012, IC 95%: 0,41 – 3,217). Cada ponto adicional na subescala BACS SD esteve associado a um incremento médio de 0,297 pontos no *Hinting* (p < 0,001, IC 95%: 0,147 – 0,446).

A tabela 7 mostra a mesma análise de regressão, porém para o grupo controle.

Tabela 7 - Modelo de regressão do *Hinting* para o grupo controle (n = 32)

	Coeficiente	t	valor p	IC 95%	
(Constante)	18,052	7,955	0,000	13,411	22,694
Sexo - Feminino	-4,368	-2,313	0,028	-8,23	-0,506
BACS MV	0,084	2,882	0,007	0,024	0,143

Variável Dependente: *Hinting*; n = 32. R<sup>2</sup> ajustado = 24,7%

A análise de regressão linear foi realizada para identificar os fatores associados ao desempenho no Teste das Insinuações no grupo controle (n = 32). O modelo apresentou um R<sup>2</sup> ajustado de 24,7%, indicando que 24,7% da variabilidade na

pontuação do *Hinting* foi explicada pelas variáveis independentes incluídas no modelo: sexo e memória verbal (BACS MV).

Nos controles, a pontuação média no *Hinting*, quando todas as variáveis independentes têm valor zero, foi estimada em 18,052 ( $p < 0,001$ , IC 95%: 13,411 – 22,694). Ser do sexo feminino foi associado a uma redução média de 4,368 pontos no *Hinting* em comparação ao sexo masculino ( $p = 0,028$ , IC 95%: -8,23 – -0,506). Cada ponto adicional na subescala BACS MV foi associado a um incremento médio de 0,084 pontos no *Hinting* ( $p = 0,007$ , IC 95%: 0,024 – 0,143).

#### 4.3.3 Processamento Emocional

A análise de regressão linear foi realizada para identificar os fatores associados ao processamento emocional no grupo de pacientes com esquizofrenia ( $n = 122$ ), conforme a tabela 8.

Tabela 8 - Modelo de regressão de processamento emocional para o grupo caso ( $n = 122$ )

	Coefficiente	t	valor p	IC 95%	IC 95%
(Constante)	-0,68	-1,735	0,085	-1,456	0,096
PANSS-N	-0,034	-2,397	0,018	-0,063	-0,006
Escolaridade	0,15	2,349	0,021	0,023	0,277
BACS SD	0,064	2,887	0,005	0,02	0,108

Variável Dependente: Processamento emocional;  $n = 114$ .  $R^2$  ajustado = 25,9%

O modelo apresentou um  $R^2$  ajustado de 25,9%, indicando que 25,9% da variabilidade no processamento emocional foi explicada pelas variáveis independentes incluídas no modelo: sintomas negativos (PANSS-N), escolaridade e BACS SD.

A pontuação no processamento emocional, quando todas as variáveis independentes têm valor zero, foi estimada em -0,68, sem alcançar significância estatística ( $p = 0,085$ , IC 95%: -1,456 a 0,096). Cada ponto adicional na subescala de sintomas negativos foi associado a uma redução média de 0,034 pontos no processamento emocional ( $p = 0,018$ , IC 95%: -0,063 a -0,006). Cada aumento de um nível de escolaridade (por exemplo, de ensino fundamental completo para ensino médio completo) foi associado a um incremento médio de 0,15 pontos no processamento emocional ( $p = 0,021$ , IC 95%: 0,023 a 0,277). Cada ponto adicional

no sequenciamento de dígitos esteve associado a um aumento médio de 0,064 pontos no processamento emocional ( $p = 0,005$ , IC 95%: 0,02 a 0,108).

Conforme a tabela 9, a análise de regressão linear foi realizada para identificar os fatores associados ao processamento emocional no grupo controle ( $n = 32$ ).

Tabela 9 - Modelo de regressão de processamento emocional para o grupo controle ( $n = 32$ )

	Coefficiente	t	valor p	IC 95%	
(Constante)	5,911	4,937	0,000	3,462	8,359
Sexo - Femininc	-3,449	-4,176	0,000	-5,138	-1,76
Idade	-0,053	-3,65	0,001	-0,082	-0,023

Variável Dependente: processamento emocional;  $n = 32$ . R2 ajustado = 41,3%

O modelo apresentou um  $R^2$  ajustado de 41,3%, indicando que 41,3% da variabilidade no processamento emocional foi explicada pelas variáveis independentes incluídas no modelo: sexo e idade.

A pontuação média no processamento emocional, quando todas as variáveis independentes têm valor zero, foi estimada em 5,911, com significância estatística ( $p < 0,001$ , IC 95%: 3,462 – 8,359). Ser do sexo feminino foi associado a uma redução média de 3,449 pontos no processamento emocional em comparação ao sexo masculino ( $p < 0,001$ , IC 95%: -5,138 – -1,76). Cada aumento de um ano na idade esteve associado a uma redução média de 0,053 pontos no processamento emocional ( $p = 0,001$ , IC 95%: -0,082 – -0,023).

## 5 DISCUSSÃO

O objetivo principal deste estudo foi investigar a influência do sexo biológico nas diferenças de desempenho cognitivo e nos subdomínios relacionados à cognição social em pacientes com esquizofrenia, considerando o impacto de fatores sociodemográficos nesses aspectos. Para melhor entendimento e fluidez de leitura, a discussão foi subdividida em 8 seções: Avaliação sociodemográfica geral, avaliação neurocognitiva e de cognição social, avaliação sociodemográfica e clínica entre os sexos, avaliação da memória de trabalho entre os sexos, avaliação da Teoria da Mente entre os sexos- grupo caso, avaliação do processamento emocional entre os

sexos- grupo caso, avaliação da cognição social- grupo controle e limitações do estudo.

### 5.1 Avaliação sociodemográfica geral

Os resultados da avaliação sociodemográfica entre os grupos de casos e controle demonstram diferenças significativas, particularmente no nível educacional, em que 59,6% dos controles possuem ensino superior completo, comparado a apenas 2,1% dos pacientes com esquizofrenia ( $p < 0,0001$ ). Esse achado está alinhado com a literatura atual, que indica que indivíduos com esquizofrenia alcançam níveis educacionais mais baixos que a população geral (TESLI *et al.*, 2022) e têm uma menor chance de ingressar no ensino superior (DICKSON *et al.*, 2020). Níveis educacionais mais elevados estão associados a um melhor funcionamento pré-mórbido e a menos sintomas psicóticos em pessoas com esquizofrenia (SWANSON *et al.*, 1998). Isso também envolve melhor desempenho em testes neuropsicológicos e maior qualidade de vida (CÁMARA *et al.*, 2021). A educação parece mitigar alguns dos déficits de funções executivas e problemas comportamentais associados à esquizofrenia, indicando um efeito protetor dos níveis mais elevados de escolaridade (Cámara *et al.*, 2021; Veleva *et al.*, 2020). Dessa forma, destaca-se a necessidade de estratégias de reabilitação educacional e social específicas para esses pacientes (VELEVA *et al.*, 2020).

Outras variáveis sociodemográficas avaliadas, por outro lado, como cor da pele e idade, não demonstraram diferenças significativas entre os grupos ( $p = 0,598$  e  $p = 0,191$ , respectivamente). A ausência de diferença quanto à cor da pele pode ser atribuída à homogeneidade racial da população estudada. Já a similaridade na idade mediana entre os grupos (42 anos para casos e 39 anos para controles) revela uma seleção amostral consistente e controlada, garantindo maior comparabilidade nos achados. No entanto, é necessário considerar que a ausência de diferenças em características como idade e cor da pele não elimina a possibilidade de influências indiretas dessas variáveis sobre o curso da esquizofrenia, especialmente no contexto de desigualdades estruturais que afetam o acesso a cuidados de saúde e educação (VELEVA *et al.*, 2020; DOBBINS; HUBBARD; LEUTWYLER, 2023).

## 5.2 Avaliação neurocognitiva e de cognição social

Há evidências consistentes e históricas na literatura de que pacientes com esquizofrenia apresentam déficits cognitivos significativos quando comparados a controles saudáveis (SHEFFIELD; KARCHER; BARCH, 2018; MCCUTCHEON; KEEFE; MCGUIRE, 1949) e existe uma correlação direta entre o desempenho cognitivo na esquizofrenia e o funcionamento no mundo real (BURTON *et al.*, 2013; HALVERSON *et al.*, 2019; MCCUTCHEON *et al.*, 2023). Para uma melhor avaliação, a cognição costuma ser subdividida em neurocognição (que inclui domínios como atenção, memória de trabalho, velocidade de processamento, aprendizagem verbal e visual, e raciocínio/solução de problemas) e cognição social (BARNETT *et al.*, 2010; FIORAVANTI *et al.*, 2005; KHALIL *et al.*, 2020; VITA *et al.*, 2022). No presente trabalho, o grupo de pacientes com esquizofrenia teve um pior desempenho nos testes de avaliação neurocognitiva e de cognição social (teoria da mente), corroborando com os achados da literatura atual.

O desempenho inferior na BACS MV, teste que avalia memória verbal, observado nos pacientes (mediana: 25; Q1-Q3: 19-32) em relação ao grupo controle (mediana: 43; Q1-Q3: 35-50;  $p < 0,0001$ ) está alinhado com estudos prévios que apontam que tanto a memória verbal quanto a memória não verbal estão prejudicadas na esquizofrenia, sendo as medidas de aprendizado e recordação as mais gravemente afetadas (TRACY *et al.*, 2001). Os déficits de aprendizado verbal na esquizofrenia estão associados a reduções no volume do hipocampo. Estudos mostram uma correlação positiva entre o volume do hipocampo e a recordação verbal imediata e tardia em pacientes com esquizofrenia, sugerindo que a disfunção do hipocampo desempenha um papel crucial nesses prejuízos (ANTONIADES *et al.*, 2018; YU, 2023).

Há evidências que indicam que a velocidade de processamento seja o domínio cognitivo mais afetado na esquizofrenia e que os déficits nesse aspecto são o principal preditor do desempenho cognitivo geral (BURTON *et al.*, 2013; DICKINSON; RAMSEY; GOLD, 2007; HARVEY, 2019a; OJEDA *et al.*, 2012). No presente trabalho, a avaliação da velocidade de processamento dos pacientes e controles saudáveis (pacientes: mediana de 42; Q1-Q3: 26-56; controles: mediana de 72; Q1-Q3: 55-88;  $p < 0,0001$ ) corrobora as observações de prejuízo nesse domínio. Vale ressaltar que a velocidade de processamento é particularmente afetada por medicamentos

antipsicóticos (KNOWLES; DAVID; REICHENBERG, 2010), e em coorte com indivíduos que nunca usaram medicação, a magnitude desse prejuízo não foi maior do que a observada para a memória verbal ou de trabalho (FATOUROS-BERGMAN *et al.*, 2014).

A memória de trabalho é outro subdomínio cognitivo significativamente afetado em pacientes com esquizofrenia (FORBES *et al.*, 2009; LEE; PARK, 2005). Corroborando com esse dado da literatura, os pacientes deste estudo também apresentaram prejuízo na memória de trabalho, quando comparado ao grupo controle (pacientes: mediana de 12; Q1-Q3: 10-15; controles: mediana de 16; Q1-Q3: 13-20;  $p < 0,0001$ ). Os prejuízos na memória de trabalho e na atenção têm uma prevalência ainda maior nos pacientes resistentes ao tratamento. Esses déficits cognitivos estão associados a sintomas de desorganização, à duração da doença e a sintomas dissociativos, destacando-se a importância da avaliação cognitiva precoce no manejo da esquizofrenia (PANOVA; DYULGEROVA; PANOVA, 2023).

A cognição social é outro campo muito prejudicado nos pacientes com esquizofrenia e se manifesta como dificuldades em identificar emoções, sentir-se conectados com outras pessoas, inferir os pensamentos dos outros e reagir emocionalmente a eles (GREEN; HORAN; LEE, 2015). O estudo Social Cognition Psychometric Evaluation (SCOPE) identificou quatro subdomínios centrais da cognição social: processamento emocional, percepção social, teoria da mente/atribuição de estados mentais e estilo/viés de atribuição (PINKHAM *et al.*, 2014). Indivíduos com esquizofrenia apresentam comprometimentos substanciais em todos esses aspectos (GREEN; HORAN; LEE, 2015). Corroborando os dados da literatura, a avaliação da TdM feita no presente estudo demonstrou prejuízo significativo nesse subdomínio, em comparação com controles saudáveis (medianas de 14 (11 - 16); 17 (16 - 18), respectivamente.  $p < 0,0001$ ).

Por outro lado, a ausência de diferenças significativas no processamento emocional (avaliado através das escalas FERT-100 e BLERT) entre os grupos ( $p = 0,889$ ) é um achado relevante, mas surpreendente, considerando que o prejuízo nessa função, em pacientes com esquizofrenia, é bem estabelecido pela literatura (LI, HUIJIE *et al.*, 2010). Este resultado pode ser atribuído à variabilidade metodológica nos instrumentos utilizados e à influência da padronização dos dados de duas ferramentas distintas de avaliação (FERT-100 e BLERT). Além disso, é possível que a ausência

de diferença reflita a eficácia de estratégias compensatórias desenvolvidas pelos pacientes, uma hipótese que requer investigações futuras mais detalhadas.

### 5.3 Avaliação sociodemográfica e clínica entre os sexos

Dentre as características sociodemográficas avaliadas neste estudo, as diferenças entre o sexo masculino e feminino foram aprofundadas. Há uma demanda crescente para considerar o sexo como uma variável biológica em pesquisas, especialmente nos estudos biomédicos. No entanto, muitos pesquisadores não possuem treinamento adequado para investigar diferenças entre os sexos, o que pode levar a interpretações equivocadas e à superestimação de efeitos específicos de sexo sem evidências estatísticas adequadas. Isso pode resultar tanto em afirmações exageradas sobre diferenças entre os sexos quanto em práticas que as ocultam, como a junção de dados de ambos os sexos sem a realização prévia de testes para verificar tais diferenças (GARCIA-SIFUENTES; MANEY, 2021).

No presente estudo, dentre os dados sociodemográficos avaliados comparativamente ao sexo biológico, houve uma diferença significativa na proporção de pacientes com filhos entre os sexos ( $p = 0,015$ ). Entre os homens, 31,5% tinham filhos; entre as mulheres essa porcentagem foi de 51,8%. Esses dados reforçam a literatura, que indica que pacientes do sexo feminino com esquizofrenia tendem a ter taxas de fertilidade mais altas do que pacientes do sexo masculino. Em uma amostra com 870.093 participantes, uma pesquisa Finlandesa demonstrou que mulheres com esquizofrenia tinham uma taxa de fertilidade de 0,83 filhos, em média, enquanto homens apresentam uma taxa de 0,44 (HAUKKA; SUVISAARI; LÖNNQVIST, 2003). Sabe-se, entretanto, que fatores culturais também podem desempenhar um papel importante. Por exemplo, nos Estados Unidos, pacientes homens são mais propensos a serem solteiros e sem filhos em comparação com pacientes mulheres, enquanto na Índia não foram observadas diferenças significativas entre os gêneros nas taxas de fecundidade (BHATIA, 2004). Voltando-se o olhar para a população brasileira, Terzian et al (2006) encontrou uma taxa de fertilidade de 25% para mulheres, em comparação com 15,8% para homens (TERZIAN *et al.*, 2006). Comparativamente à população saudável, tanto homens quanto mulheres com esquizofrenia apresentam taxas de fertilidade mais baixas. A taxa de fertilidade para mulheres com esquizofrenia é menos

da metade da taxa da população feminina geral, e, para os homens, é ainda mais baixa (LAURSEN; MUNK-OLSEN, 2010; SVENSSON *et al.*, 2007). Por questões metodológicas, este estudo não obteve os dados de fecundidade dos controles saudáveis, sendo essa uma limitação do trabalho. Tabagismo, hipogonadismo e os níveis de testosterona são fatores significativos que podem influenciar as taxas de fertilidade em pacientes com esquizofrenia (AJEENA, 2017). Porém, a literatura é escassa nesse cenário e mais estudos são necessários para o efetivo estabelecimento de associações ou relações causais.

Diferenças de sintomatologia clínica também podem estar presentes dentre os sexos. Neste estudo, na subescala de sintomas negativos (PANSS-N), as mulheres apresentaram uma pontuação mediana ligeiramente menor (16; Q1-Q3: 12-21) do que os homens (18; Q1-Q3: 13-23) ( $p = 0,092$ ). Apesar de não ter alcançado significância estatística, este achado está alinhado com a literatura atual, que mostra que os homens, de modo geral, apresentam sintomas negativos mais graves, como avolição e déficits expressivos, em comparação às mulheres (BUCCI *et al.*, 2022; GIORDANO *et al.*, 2021; SHTASEL *et al.*, 1992). Assim como neste trabalho, os achados sobre diferenças entre os sexos em relação aos sintomas positivos são inconsistentes, com estudos não identificando diferenças significativas (GIORDANO *et al.*, 2021; SHTASEL *et al.*, 1992).

Mulheres com esquizofrenia geralmente apresentam um início mais tardio e um curso menos grave da doença em comparação aos homens. Isso pode ser parcialmente atribuído a diferenças hormonais e aos efeitos neuroprotetores do estrogênio. O estrogênio está associado a melhores desfechos terapêuticos e pode reduzir a gravidade dos sintomas ao influenciar a neurotransmissão e a neuroproteção, segundo estudos (DA SILVA; RAVINDRAN, 2015; GOGOS *et al.*, 2019; GONÇALVES, VANESSA F.; CUPERFAIN; KENNEDY, 2019; HÄFNER, 2003). Os níveis de estrogênio correlacionam-se negativamente com a gravidade dos sintomas e positivamente com a neurocognição, especialmente em mulheres (DA SILVA; RAVINDRAN, 2015; GONÇALVES, VANESSA F.; CUPERFAIN; KENNEDY, 2019). As mulheres, em geral, apresentam melhor resposta ao tratamento com antipsicóticos, possivelmente devido essa influência do estrogênio nos sistemas neurotransmissores e às suas propriedades neuroprotetoras (GONÇALVES, VANESSA F.; CUPERFAIN; KENNEDY, 2019; HÄFNER, 2003). Neste estudo, as mulheres apresentaram uma carga antipsicótica discretamente menor que os homens

(medianas de 400 e 425, respectivamente.  $p=0,157$ ), mas essa diferença não foi estatisticamente significativa. As variações hormonais ao longo do ciclo menstrual podem influenciar a expressão dos sintomas e a função cognitiva, ressaltando a importância de abordagens terapêuticas personalizadas que considerem o status hormonal (BRZEZINSKI-SINAI; BRZEZINSKI, 2020; SEEMAN; GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, 2021).

#### 5.4 Avaliação da memória de trabalho entre os sexos

A ciência sugere uma interação complexa entre fatores biológicos e sociais nas diferenças de desempenho cognitivo por sexo em esquizofrenia (MCCUTCHEON; KEEFE; MCGUIRE, 2023). O cortisol, juntamente com o estrogênio, influencia o funcionamento neuropsicológico nesse transtorno, exercendo efeitos específicos sobre determinados domínios cognitivos (HALARI *et al.*, 2004). Mulheres com esquizofrenia, em geral, apresentam melhor desempenho do que os homens em testes neuropsicológicos, com exceção dos domínios de atenção e memória de trabalho (VASKINN *et al.*, 2011). Ordenado a isso, os resultados deste estudo apontaram diferenças significativas no desempenho cognitivo entre homens e mulheres com esquizofrenia, particularmente no domínio da memória de trabalho. Nele, as mulheres apresentaram desempenho inferior em relação aos homens (mediana: 11; Q1-Q3: 8-14 para mulheres e 13; Q1-Q3: 11-16 para homens;  $p = 0,005$ ). Como forma de avaliar as variáveis que poderiam influenciar este achado, foram realizadas regressões lineares para o teste da BACS SD no grupo caso e no grupo controle. Em acordo com o resultado apresentado, observou-se, na regressão do grupo caso, que ser do sexo feminino esteve associado a uma redução média de 2,367 pontos no desempenho do BACS SD em comparação ao sexo masculino ( $p < 0,001$ , IC 95%: -3,594 – -1,140).

Esse resultado corrobora alguns achados da literatura nos quais machos apresentam uma vantagem na memória de trabalho em modelos de roedores para esquizofrenia (LEGER; NEILL, 2016) e homens desempenham melhor durante tarefas de memória de trabalho, dentre pacientes psicóticos (ITTIG *et al.*, 2015; TORNIAINEN *et al.*, 2011). Em estudos de neuroimagem, maior assimetria para a direita do fascículo longitudinal superior III em mulheres com alto risco para psicose foi associada a um

pior funcionamento da memória de trabalho (STEINMANN *et al.*, 2021). No entanto, outras pesquisas indicam que homens com esquizofrenia frequentemente apresentam déficits mais pronunciados na memória de trabalho em comparação às mulheres. (HAN *et al.*, 2012; ITTIG *et al.*, 2015). Assim, mais pesquisas são necessárias nesse campo— especialmente com amostras maiores— para replicar o achado deste estudo e fortalecer o aprendizado sobre as características da memória de trabalho em cada sexo. A compreensão dessas diferenças pode contribuir para o tratamento das disfunções cognitivas na esquizofrenia, auxiliando no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais personalizadas.

Além do sexo biológico, a escolaridade e a memória verbal também foram fatores que influenciaram os resultados na BACS SD, sendo variáveis independentes. Cada aumento de um nível de escolaridade foi associado a um incremento médio de 1,101 pontos no desempenho do BACS SD ( $p < 0,001$ , IC 95%: 0,670 – 1,531). Cada ponto adicional na subescala de memória verbal esteve associado a um incremento médio de 0,157 pontos no desempenho do BACS SD ( $p < 0,001$ , IC 95%: 0,087 – 0,226). A regressão em questão resultou em um  $R^2$  ajustado de 43,6%, indicando que 43,6% da variabilidade no desempenho na BACS SD foi explicada pelas variáveis independentes: sexo, escolaridade e a subescala de memória verbal da BACS (BACS MV).

Esse achado contribui com estudos anteriores que avaliaram memória de trabalho e esquizofrenia. Esses trabalhos evidenciaram que indivíduos com esquizofrenia, em geral, possuem menor nível de escolaridade em comparação com controles saudáveis, estando esse nível educacional inversamente associado ao desempenho em memória de trabalho e a outros déficits cognitivos (DICKSON *et al.*, 2020; PACHOU *et al.*, 2008).

O grupo controle também evidenciou uma associação da BACS SD com a BACS MV, com um  $R^2$  ajustado de 26,9%. Cada ponto adicional na subescala de memória verbal foi associado a um incremento médio de 0,212 pontos no desempenho da BACS SD ( $p < 0,001$ , IC 95%: 0,110 – 0,315) dos controles. Pesquisas indicam que os domínios cognitivos não são isolados; ao contrário, eles interagem de forma dinâmica dentro das redes cerebrais (WILLIAMS; NUMSSEN; HARTWIGSEN, 2022). Eles são organizados de forma hierárquica, com as funções executivas exercendo controle sobre processos mais básicos. Essa hierarquia permite

flexibilidade e coordenação entre os domínios, essencial para a adaptação a diferentes tarefas e condições cognitivas (HARVEY, 2019; LALAND & SEED, 2021).

### 5.5 Avaliação da Teoria da Mente entre os sexos- grupo caso

A análise das diferenças de cognição social foi realizada através da avaliação da TdM e do processamento emocional dos participantes. Na regressão feita para a TdM no grupo de pacientes com esquizofrenia, as variáveis idade, sexo e BACS SD mostraram influência significativa. Cada aumento de um ano na idade esteve associado a um incremento médio de 0,073 pontos no Teste das insinuações ( $p = 0,017$ , IC 95%: 0,013 – 0,132). Ser do sexo feminino foi associado a um aumento médio de 1,814 pontos no Hinting em comparação ao sexo masculino ( $p = 0,012$ , IC 95%: 0,41 – 3,217). Cada ponto adicional na subescala BACS SD esteve associado a um incremento médio de 0,297 pontos no Hinting ( $p < 0,001$ , IC 95%: 0,147 – 0,446).

A influência do sexo biológico nas diferenças de teoria da mente, em pacientes com esquizofrenia, foi pouco explorada nos estudos. Abu-Akel & Bo (2013), revelou que, no contexto da esquizofrenia, as mulheres são melhores em atribuir e compreender estados mentais afetivos, quando comparadas aos homens. A ocitocina periférica está correlacionada com a percepção emocional em mulheres saudáveis e em mulheres com esquizofrenia, mas não em homens saudáveis ou em homens com esquizofrenia (RUBIN *et al.*, 2011). Com evidências indicando uma influência positiva da ocitocina nas habilidades de teoria da mente na esquizofrenia (PEDERSEN *et al.*, 2011), as diferenças relacionadas ao gênero nos níveis basais de ocitocina na esquizofrenia podem justificar melhores habilidades de TdM entre as pacientes do sexo feminino. Navarra-Ventura *et al* (2018) e García-Fernández *et al* (2020), entretanto, não confirmaram este resultado e não encontraram diferenças de gênero significativas para a TdM em pacientes com esquizofrenia, sugerindo que o próprio transtorno seria o principal fator relacionado ao déficit na cognição social. Amostras pequenas e a diferenças nos testes utilizados para avaliar a TdM, são explicações plausíveis para esses achados distintos (GARCÍA-FERNÁNDEZ *et al.*, 2020). Revisões sistemáticas anteriores e meta-análises demonstraram claramente que a cognição social, especialmente a TdM, é um preditor bem estabelecido do funcionamento psicossocial em pacientes com esquizofrenia (FETT *et al.*, 2011), com as mulheres apresentando desempenho superior aos homens na maioria das medidas

de desfecho (MORGAN; CASTLE; JABLENSKY, 2008; OCHOA *et al.*, 2012). Nesse sentido, e fortalecido pelo achado do presente estudo, o sexo biológico pode influenciar o desempenho em tarefas de TdM em pacientes com esquizofrenia, com mulheres tendendo a ter uma melhor performance do que pacientes do sexo masculino (ABU-AKEL; BO, 2013).

Outra variável sociodemográfica associada ao desempenho em TdM no grupo caso foi a idade, com indivíduos mais velhos tendendo a ter ligeiramente uma melhor performance. Esse resultado contrasta com achados da literatura atual, em que o acréscimo dos anos (CROCA *et al.*, 2018) e a cronicidade da doença (GARCÍA-FERNÁNDEZ *et al.*, 2020) foram associados a um pior desempenho em tarefas de TdM. Uma revisão sistemática utilizando o teste *Reading the Mind in the Eyes Test* (RMET) encontrou que o desempenho em TdM diminui com a idade, tanto em pacientes quanto em indivíduos saudáveis, com uma redução notável após os 31 anos de idade (DENG *et al.*, 2024). Fatores metodológicos, como tamanho de amostra pequeno, idade de maior do que 65 anos como critério de exclusão e mediana de idade do sexo feminino maior do que do sexo masculino (tendo em vista que ser mulher está associado a uma maior pontuação no *Hinting Task*), podem ter influenciado o achado contrastante deste estudo. Dessa forma, se faz necessário mais estudos, com coortes maiores para replicação e validação do resultado desta pesquisa.

Outro achado positivamente associado ao desempenho dos pacientes com esquizofrenia, no Teste das Insinuações, foi a pontuação da BACS SD. Diversos estudos identificaram uma correlação moderada a forte entre a TdM e a memória de trabalho na esquizofrenia. Isso sugere que déficits na memória de trabalho podem contribuir para dificuldades em compreender e inferir os estados mentais de outras pessoas, componente central da TdM (JHA, 2012; RAMBEAU *et al.*, 2021; THIBAUDEAU *et al.*, 2020). A relação entre os dois domínios cognitivos em questão pode variar dependendo do perfil sintomático do indivíduo. Por exemplo, em pacientes com predominância de sintomas positivos, a TdM mostrou-se mais estreitamente associada à memória de trabalho (RAMBEAU *et al.*, 2021). Essa, juntamente com outras funções cognitivas, como função executiva e inteligência, foi identificada como um preditor do desempenho em Teoria da Mente (TdM), em alguns estudos. No entanto, o poder preditivo pode variar entre diferentes tarefas de TdM e grupos de pacientes (JHA, 2012; YÜCEL *et al.*, 2016). Faz-se importante observar também, que

o aumento médio decorrente da memória de trabalho na TdM ainda é menor que o ganho médio decorrente da influência do sexo feminino (0,297 vs. 1,814) nessa função. Isso sugere que o sexo biológico pode influenciar a TdM mais do que a memória de trabalho. Um melhor desempenho nesse domínio e na TdM está associado a uma melhora no funcionamento social na esquizofrenia. Isso destaca a importância de direcionar esses domínios cognitivos em intervenções terapêuticas para aprimorar os desfechos sociais (BORA *et al.*, 2006).

### 5.6 Avaliação do Processamento Emocional entre os sexos- grupo caso

A regressão feita neste estudo para avaliar as variáveis envolvidas no desempenho dos pacientes com esquizofrenia nas escalas de processamento emocional (FERT-100/BLERT) evidenciou a relação desta com os seguintes fatores: sintomas negativos ( $p = 0,018$ , IC 95%: -0,063 a -0,006), escolaridade ( $p = 0,021$ , IC 95%: 0,023 a 0,277) e memória de trabalho ( $p = 0,005$ , IC 95%: 0,02 a 0,108). O modelo apresentou um  $R^2$  ajustado de 25,9%, indicando que 25,9% da variabilidade no processamento emocional foi explicada pelas variáveis por essas variáveis incluídas no modelo.

A pontuação no processamento emocional, quando todas as variáveis independentes têm valor zero, foi estimada em -0,68, sem alcançar significância estatística ( $p = 0,085$ , IC 95%: -1,456 a 0,096). Cada ponto adicional na subescala de sintomas negativos foi associado a uma redução média de 0,034 pontos no processamento emocional ( $p = 0,018$ , IC 95%: -0,063 a -0,006). Cada aumento de um nível de escolaridade foi associado a um incremento médio de 0,15 pontos no processamento emocional ( $p = 0,021$ , IC 95%: 0,023 a 0,277). Cada ponto adicional no sequenciamento de dígitos esteve associado a um aumento médio de 0,064 pontos no processamento emocional ( $p = 0,005$ , IC 95%: 0,02 a 0,108).

Na análise estatística realizada, o sexo não teve contribuição significativa com o processamento emocional da amostra do grupo caso. Esse achado está alinhado com a literatura, que na única metanálise sobre o assunto, evidenciou que os sexos não apresentam diferenças significativas na percepção de emoções faciais. Tanto homens quanto mulheres no espectro da esquizofrenia têm desempenho inferior em tarefas de processamento emocional em comparação com indivíduos saudáveis. No entanto, há limitações importantes na literatura existente que podem ser abordadas,

como a inclusão de mais mulheres nos estudos e uma melhor compreensão do papel dos sintomas e das diferenças de sexo no processamento emocional na esquizofrenia (MOTE; KRING, 2016).

A correlação inversa e significativa dos sintomas negativos com a cognição social é bem estabelecida na literatura. Entretanto, os fatores envolvidos nessa relação permanecem em debate científico atual (MELILLO *et al.*, 2023). O presente estudo evidenciou uma associação significativa entre a gravidade dos sintomas negativos, avaliados através da PANSS-N, e o processamento emocional. Esse também foi resultado de uma recente metanálise sobre o tema. Ela evidenciou que tarefas de processamento emocional de nível superior estão mais fortemente associadas aos sintomas negativos em indivíduos com esquizofrenia, sugerindo uma relação mediadora entre o processamento emocional e o funcionamento social (MURRIHY *et al.*, 2024). O estudo da relação entre sintomas negativos, déficits neurocognitivos e cognição social pode contribuir para a compreensão da etiologia dos transtornos psicóticos e, conseqüentemente, para a identificação de terapias que melhorem o funcionamento geral e a qualidade de vida. Os estudos analisados até o momento mostram possíveis associações entre cognição e sintomas negativos, mas a presença de resultados frequentemente inconsistentes, parcialmente atribuível às diferentes conceituações dos diversos domínios dos sintomas negativos adotadas, dificulta a generalização dos resultados (MELILLO *et al.*, 2023).

Neste estudo, outra variável independente que demonstrou influência direta e significativa no processamento emocional foi o nível de educação ( $p = 0,021$ , IC 95%: 0,023 a 0,277). Na literatura até o momento, não foi encontrado pela autora estudos que avaliassem diretamente o subdomínio do processamento emocional e sua relação com os anos de estudo, em pacientes com esquizofrenia. Entretanto, sabe-se que indivíduos com esquizofrenia têm menor probabilidade de alcançar níveis mais elevados de educação, o que pode estar relacionado a uma cognição social mais prejudicada (DICKSON *et al.*, 2020). Além disso, esses pacientes têm maior probabilidade de vivenciar bullying na infância, o que contribui significativamente para os graves prejuízos em cognição social apresentados por eles (PENG *et al.*, 2024). As intervenções voltadas para a cognição social demonstram potencial em melhorar os desfechos de cognição social em pessoas com esquizofrenia. No entanto, pesquisas futuras devem concentrar-se em terapias combinadas e na sustentabilidade

dos ganhos obtidos além do período de intervenção (TAN; LEE; LEE, 2018). Dessa forma, este estudo contribui para a avaliação da cognição social, no subdomínio do processamento emocional, correlacionando-a com o nível educacional e reforça o conhecimento pré-existente.

A memória de trabalho, avaliada através da escala BACS SD, também foi um fator que influenciou o desempenho dos participantes do grupo caso, nas tarefas de processamento emocional ( $p = 0,005$ , IC 95%: 0,02 a 0,108). Esse dado corrobora dados da literatura que demonstram que os domínios neurocognitivos e a cognição social interagem entre si de maneira dinâmica nos circuitos neurais (WILLIAMS; NUMSSEN; HARTWIGSEN, 2022). Entretanto, na maioria dos estudos encontrados nessa esfera de cognição social e memória de trabalho, a cognição social foi avaliada através da TdM (PU *et al.*, 2016; SMITH *et al.*, 2014). Em estudos de neuroimagem avaliando o processamento emocional, pacientes com esquizofrenia apresentaram atividade cerebral alterada em regiões como o córtex pré-frontal dorsolateral e o hipocampo durante tarefas de memória de trabalho com carga emocional. Apesar de manterem respostas intactas da amígdala a estímulos emocionais, pessoas com esquizofrenia exibiram respostas alteradas em outras áreas cerebrais, sugerindo que a excitação emocional pode tanto desafiar quanto beneficiar os sistemas de controle cognitivo (BECERRIL; BARCH, 2011). Mais estudos são necessários como forma de elucidar melhor a correlação entre a memória de trabalho e o processamento emocional.

### 5.7 Avaliação da cognição social- grupo controle

No grupo controle, a regressão para o processamento emocional evidenciou associação inversamente proporcional à idade. Cada aumento de um ano na idade esteve associado a uma redução média de 0,053 pontos no processamento emocional ( $p = 0,001$ , IC 95%: -0,082 – -0,023). Esse achado corrobora com estudos de metanálise que mostraram que indivíduos mais velhos apresentam maior dificuldade em reconhecer emoções básicas em diversas modalidades, com exceção das expressões faciais de nojo, sugerindo um modelo neuropsicológico do envelhecimento adulto (GONÇALVES, ANA R. *et al.*, 2018; RUFFMAN *et al.*, 2008).

Nesta mesma população adulta saudável, a regressão realizada para TdM associou positivamente a memória verbal ao desempenho no Teste das Insinuações

( $p = 0,007$ , IC 95%: 0,024 – 0,143). A relação entre a TdM e a memória verbal é uma área significativa de pesquisa em ciência cognitiva, particularmente na compreensão de como essas funções cognitivas interagem e se influenciam mutuamente. Em amostras de adultos não clínicos, o raciocínio verbal é um preditor significativo da TdM afetiva, enquanto a inteligência fluida não verbal prediz a TdM cognitiva. Isso sugere que as habilidades de memória e raciocínio verbal são essenciais para compreender as emoções e crenças dos outros (DI TELLA; ARDITO; *et al.*, 2020).

No grupo controle, a análise feita através das regressões evidenciou que o sexo biológico é uma variável independente correlacionada significativamente tanto ao processamento emocional ( $p < 0,001$ , IC 95%: -5,138 – -1,76) quanto à TdM ( $p = 0,028$ , IC 95%: -8,23 – -0,506). Ser mulher influenciou um pior desempenho nesses subdomínios avaliados. As diferenças de sexo nos comportamentos emocionais representam alguns dos estereótipos de gênero mais robustos em todo o mundo (WHITTLE *et al.*, 2011). Atualmente, não há um consenso na literatura sobre as diferenças entre os sexos no tangente à cognição social na população geral, com estudos revelando resultados discrepantes (DI TELLA; MITI; *et al.*, 2020).

Os estudos apresentam resultados mistos em relação às diferenças de gênero na Teoria da Mente (TdM). A TdM pode ser dividida em dois componentes: afetivo e cognitivo. A Teoria da Mente afetiva refere-se à capacidade de compreender as emoções de outras pessoas. Sua avaliação é geralmente realizada por meio de tarefas como o Teste de Reconhecimento de Gafe (*Faux Pas Recognition Test*) (BOTTIROLI *et al.*, 2016; LÓPEZ-NAVARRO, 2018). A TdM cognitiva refere-se à capacidade de compreender as crenças e intenções de outras pessoas (IOANNIDI *et al.*, 2014). Sua avaliação é frequentemente realizada por meio de tarefas como o *Hinting Test*, que mede a habilidade de inferir intenções a partir da comunicação indireta (LINDGREN *et al.*, 2018). Esse teste demonstrou níveis variados de validade e confiabilidade em diferentes populações. Ele apresenta validade discriminante moderada e é influenciado pelo raciocínio verbal e pela memória verbal, sugerindo que seu uso como medida isolada deve ser feito com cautela (MALLAWAARACHCHI *et al.*, 2019).

Algumas pesquisas indicam que não há diferenças significativas, tanto na TdM afetiva quanto na cognitiva, entre homens e mulheres (DI TELLA; MITI; *et al.*, 2020), enquanto outros estudos sugerem uma vantagem masculina em tarefas específicas

de TdM, como a tarefa de quadrinhos de Happé (RUSSELL *et al.*, 2007). Outras pesquisas, entretanto, indicam que existem diferenças relacionadas ao gênero na TdM cognitiva, com mulheres apresentando um desempenho aprimorado quando o córtex pré-frontal medial é estimulado, um achado não observado em homens. Isso sugere uma base neural específica de gênero para a TdM cognitiva, destacando a importância de considerar o gênero nos estudos sobre TdM (ADENZATO *et al.*, 2017).

Alguns estudos indicam que as mulheres, de forma geral, possuem uma vantagem no reconhecimento de emoções e demonstram maior complexidade ao articular experiências emocionais em comparação aos homens (FELDMAN BARRETT *et al.*, 2000; FISCHER; KRET; BROEKENS, 2018). Estudos de neuroimagem revelam padrões distintos de ativação cerebral entre os gêneros durante o processamento emocional. As mulheres apresentam uma redução generalizada na latência frontal para imagens desagradáveis em comparação aos homens (KEMP *et al.*, 2004). Além disso, as mulheres mostram maior ativação na amígdala, no hipocampo e no mesencéfalo dorsal, enquanto os homens apresentam maior ativação no córtex pré-frontal medial e no córtex cingulado anterior (FILKOWSKI *et al.*, 2017; STEVENS; HAMANN, 2012). Essas diferenças sugerem que homens e mulheres podem utilizar estratégias neurais distintas para processar emoções, com as mulheres possivelmente dependendo mais de estratégias focadas na emoção, enquanto os homens recorrem mais a estratégias focadas na cognição (JIA, 2010; WHITTLE *et al.*, 2011). Embora para alguns estudos, as mulheres sejam melhores em reconhecer emoções e se expressem com maior facilidade, os homens apresentam respostas mais intensas a sinais ameaçadores (dominantes, violentos ou agressivos). Isso pode refletir diferentes tendências comportamentais entre homens e mulheres, bem como efeitos evolutivos (KRET; DE GELDER, 2012). No entanto, algumas pesquisas questionam a noção de uma vantagem feminina na sensibilidade emocional, não encontrando diferenças significativas na percepção da intensidade emocional entre os gêneros (FISCHER; KRET; BROEKENS, 2018).

As discrepâncias nos achados dos estudos podem ser decorrentes das variações metodológicas utilizadas neles (HARVEY, 2019), das diferenças nas tarefas utilizadas para medir a cognição social -por exemplo, as diferenças de gênero na memória de trabalho verbal e na reflexão cognitiva são influenciadas pelo tipo de tarefas e testes aplicados (OTERO *et al.*, 2024; VOYER *et al.*, 2021). Além disso, diferenças nas características das amostras, como idade e contexto cultural, assim

como no desenho dos estudos, podem levar a resultados variados em pesquisas sobre diferenças de gênero na cognição social (VOYER *et al.*, 2021; WOOD-DOWNIE *et al.*, 2020).

As diferenças na cognição social entre os sexos também podem ter explicações evolutivas e influências socioculturais. Na perspectiva evolucionária, homens e mulheres desenvolveram diferentes habilidades sociais devido aos papéis históricos na sociedade. Por exemplo, as mulheres podem ter evoluído para se destacar em interações em pequenos grupos, enquanto os homens podem ter se adaptado a grupos cooperativos maiores (ARCHER, 2019). Em um contexto social, as diferenças no comportamento, como agressividade e comportamentos de ajuda, frequentemente estão alinhadas com os papéis de gênero da sociedade, que moldam as expectativas e os comportamentos considerados apropriados para cada sexo (EAGLY; WOOD, 1991).

Em uma revisão sistemática recente, as diferenças cognitivas específicas de gênero persistem e têm como base substratos hormonais, neuroanatômicos e neurofuncionais, ressaltando sua origem biológica. Embora a interação psicossocial seja relevante, a base biológica primária das diferenças de gênero deve ser considerada de forma muito sólida e cuidadosa (NANOVA; KOLEV; YORDANOVA, 2024).

## 5.8 Limitações do estudo

Este estudo tem algumas limitações. Apesar do tamanho considerável da amostra, a inclusão de apenas 246 indivíduos pode limitar a generalização dos achados, especialmente ao analisar subgrupos por sexo biológico. O grupo controle apresentou um número reduzido de participantes em análises específicas, como as regressões, o que pode influenciar na robustez estatística. A ausência de dados sobre fecundidade no grupo controle impossibilitou a comparação direta entre pacientes e controles em uma variável relevante. A padronização conjunta dos testes BLERT e FERT pode ter reduzido a sensibilidade do instrumento de processamento emocional, dificultando a detecção de diferenças significativas. Não foi possível controlar o impacto de fatores como tabagismo e níveis hormonais, que poderiam influenciar o desempenho cognitivo e a fertilidade, particularmente em pacientes do sexo

masculino. O impacto de medicações antipsicóticas na velocidade de processamento e em outros domínios cognitivos não foi controlado em análises mais aprofundadas.

Alguns achados contrastam com estudos prévios, como a influência da idade na teoria da mente, que demandam replicação em coortes maiores e mais heterogêneas para confirmar sua validade. Fatores culturais, como o acesso à educação e a disparidade socioeconômica, não foram profundamente explorados, mas podem ter contribuído para as diferenças observadas entre os grupos.

### 5.9 Perspectivas futuras

Pesquisas futuras devem aprofundar a compreensão das diferenças no desempenho cognitivo considerando não apenas o sexo biológico, mas também a identidade de gênero e os papéis sociais desempenhados por indivíduos de diferentes grupos. A inclusão de participantes transgênero e não binários em estudos futuros é essencial para ampliar a representatividade e a aplicabilidade dos achados. Além disso, deve-se investigar o impacto de fatores sociodemográficos, como escolaridade, idade e contexto socioeconômico, na modulação das diferenças cognitivas. Estudos longitudinais e metodologias mais robustas são necessários para compreender as interações entre gênero, papéis sociais e saúde mental, especialmente no que diz respeito ao estigma e suas repercussões na funcionalidade e bem-estar dos indivíduos. A partir dessas descobertas, intervenções terapêuticas e educacionais poderão ser aprimoradas, com abordagens multidisciplinares focadas na memória verbal, cognição social e estratégias personalizadas para cada grupo populacional.

## 6 CONCLUSÃO

Este estudo confirmou diferenças significativas no desempenho neurocognitivo e na cognição social entre pacientes com esquizofrenia e controles saudáveis, além de identificar o sexo biológico como um fator relevante na cognição de trabalho e na teoria da mente. Entre os principais achados, destacam-se:

Pacientes com esquizofrenia apresentam déficits em memória verbal, memória de trabalho e velocidade de processamento, corroborando dados da literatura.

Mulheres com esquizofrenia apresentaram desempenho inferior em memória de trabalho, enquanto se destacaram positivamente em tarefas de teoria da mente, sugerindo diferenças biológicas e socioculturais que influenciam essas habilidades.

A escolaridade e a memória verbal foram preditores significativos de desempenho em memória de trabalho e cognição social, reforçando a importância de intervenções educacionais e terapêuticas multidisciplinares focadas nesses domínios.

Os resultados também apontam para a necessidade de incluir diferenças biológicas e sociais em abordagens personalizadas para o tratamento da esquizofrenia, especialmente na reabilitação cognitiva. Além disso, estudos futuros devem considerar amostras mais amplas e diversificadas, além de abordar metodologias específicas para esclarecer discrepâncias com a literatura, como o impacto da idade na cognição social. Por fim, a integração de intervenções multidisciplinares pode aprimorar os desfechos clínicos, sociais e funcionais desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

- ABU-AKEL, Ahmad; BO, Sune. Superior mentalizing abilities of female patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, v. 210, n. 3, p. 794–799, 30 dez. 2013.
- ADENZATO, Mauro *et al.* Gender differences in cognitive Theory of Mind revealed by transcranial direct current stimulation on medial prefrontal cortex. *Scientific Reports* 2017 7:1, v. 7, n. 1, p. 1–9, 24 jan. 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/srep41219>>. Acesso em: 23 jan. 2025.
- AJEENA, E. H. Fertility Rate and Risk Factors of Schizophrenia in Najaf, Iraq. 2017. Acesso em: 20 jan. 2025.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association Publishing, 2022. Disponível em: <<https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787>>.
- ANTONIADES, Mathilde *et al.* Verbal learning and hippocampal dysfunction in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 86, p. 166–175, 1 mar. 2018. Acesso em: 14 jan. 2025.
- ARCHER, John. The reality and evolutionary significance of human psychological sex differences. *Biological Reviews*, v. 94, n. 4, p. 1381–1415, 1 ago. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/brv.12507>>. Acesso em: 23 jan. 2025.
- BARNETT, Jennifer H. *et al.* Assessing cognitive function in clinical trials of schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 34, n. 8, p. 1161–1177, 1 jul. 2010. Acesso em: 14 jan. 2025.
- BECERRIL, Karla; BARCH, Deanna. Influence of Emotional Processing on Working Memory in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, v. 37, n. 5, p. 1027–1038, set. 2011. Disponível em: <<https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-lookup/doi/10.1093/schbul/sbq009>>. Acesso em: 23 jan. 2025.

BHATIA, T. Gender and procreation among patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 68, n. 2–3, p. 387–394, 1 jun. 2004. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996403002706>>. Acesso em: 20 jan. 2025.

BORA, Emre *et al.* Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry Research*, v. 145, n. 2–3, p. 95–103, 7 dez. 2006. Acesso em: 22 jan. 2025.

BOTTIROLI, Sara *et al.* Theory of Mind in aging: Comparing cognitive and affective components in the faux pas test. *Archives of gerontology and geriatrics*, v. 62, p. 152–162, 1 jan. 2016. Acesso em: 28 jan. 2025.

BRYSON, Gary; BELL, Morris; LYSAKER, Paul. Affect recognition in schizophrenia: a function of global impairment or a specific cognitive deficit. *Psychiatry Research*, v. 71, n. 2, p. 105–113, 4 jul. 1997. Acesso em: 19 mar. 2025.

BRZEZINSKI-SINAI, Noa A.; BRZEZINSKI, Amnon. Schizophrenia and Sex Hormones: What Is the Link? *Frontiers in Psychiatry*, v. 11, 15 jul. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00693>>. Acesso em: 28 jan. 2025.

BUCCI, P. *et al.* Gender differences in clinical and psychosocial features in a large sample of Italian patients with schizophrenia. *European psychiatry*, v. 65, n. S1, p. S796–S796, jun. 2022. Acesso em: 28 jan. 2025.

BURTON, Cynthia Z. *et al.* Factor structure of the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 146, n. 1–3, p. 244–248, 1 maio 2013. Acesso em: 13 jan. 2025.

CÁMARA, Silvia *et al.* The role of education in executive functions, behavioral problems and functional performance in people with schizophrenia. *Neuropsychology*, v. 35 4, n. 4, p. 366–373, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1037/neu0000679>>. Acesso em: 13 jan. 2025.

CHARLSON, Fiona J. *et al.* Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophrenia Bulletin*, v. 44, n. 6, p. 1195–1203, 17 out. 2018.

CHRISTOV-MOORE, Leonardo *et al.* *Empathy: Gender effects in brain and behavior. Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. [S.l.]: Elsevier Ltd. , 1 out. 2014

CORCORAN, Rhiannon; MERCER, Gavin; FRITH, Christopher D. Schizophrenia, symptomatology and social inference: Investigating “theory of mind” in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 17, n. 1, p. 5–13, set. 1995.

CROCA, Marta *et al.* Theory of mind and schizophrenia in young and middle-aged patients: Influence of executive functions. *Psychiatry Research*, v. 259, p. 532–537, 1 jan. 2018. Acesso em: 22 jan. 2025.

CRUZ, Breno Fiuza *et al.* Validation of the Brazilian version of the Hinting Task and Facial Emotion Recognition Test (FERT-100) in patients with schizophrenia. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 16, n. 3, p. 300–308, set. 2022.

DA SILVA, Tricia L.; RAVINDRAN, Arun V. Contribution of sex hormones to gender differences in schizophrenia: A review. *Asian journal of psychiatry*, v. 18, p. 2–14, 1 dez. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2015.07.016>>. Acesso em: 28 jan. 2025.

DENG, Fei *et al.* Assessing social cognition in patients with schizophrenia and healthy controls using the reading the mind in the eyes test (RMET): a systematic review and meta-regression. *Psychological medicine*, v. 54, n. 5, p. 1–27, 4 abr. 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/S0033291723003501>>. Acesso em: 22 jan. 2025.

DI TELLA, Marialaura; ARDITO, Rita B.; *et al.* On the (lack of) association between theory of mind and executive functions: a study in a non-clinical adult sample.

*Scientific Reports* 2020 10:1, v. 10, n. 1, p. 1–9, 14 out. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-020-74476-0>>. Acesso em: 23 jan. 2025.

DI TELLA, Marialaura; MITI, Francesca; *et al.* Social cognition and sex: Are men and women really different? *Personality and Individual Differences*, v. 162, p. 110045, 1 ago. 2020. Acesso em: 14 jan. 2025.

DICKINSON, Dwight; RAMSEY, Mary E.; GOLD, James M. Overlooking the Obvious: A Meta-analytic Comparison of Digit Symbol Coding Tasks and Other Cognitive Measures in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, v. 64, n. 5, p. 532–542, 1 maio 2007. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/482291>>. Acesso em: 14 jan. 2025.

DICKSON, Hannah *et al.* Academic achievement and schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychological Medicine*, v. 50, n. 12, p. 1949–1965, 1 set. 2020. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/academic-achievement-and-schizophrenia-a-systematic-metaanalysis/FDB57AA5FC6BCB9A9FCDCE051BE9CB51>>. Acesso em: 13 jan. 2025.

DOBBINS, Sarah; HUBBARD, Erin; LEUTWYLER, Heather. Education Mediates Racial Disparities in Cognitive Impairment Among Older Adults With Schizophrenia. *Clinical Gerontologist*, v. 46, n. 1, p. 66–79, 1 jan. 2023. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07317115.2021.1882021>>. Acesso em: 13 jan. 2025.

DODELL-FEDER, David; RESSLER, Kerry J.; GERMINE, Laura T. Social cognition or social class and culture? on the interpretation of differences in social cognitive performance. *Psychological Medicine*, v. 50, n. 1, p. 133–145, 1 jan. 2020.

EAGLY, Alice H.; WOOD, Wendy. Explaining Sex Differences in Social Behavior: A Meta-Analytic Perspective. *Personality and Social Psychology Bulletin*, v. 17, n. 3, p.

306–315, jun. 1991. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0146167291173011>>. Acesso em: 23 jan. 2025.

EKMAN, Paul; FRIESEN, Wallace V. *Emotion in the Human Face*. [S.l.]: Elsevier, 1972.

EUGEN BLEULER. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. Tradução Joseph Kinkin. New York: [s.n.], 1950.

FATOUROS-BERGMAN, Helena *et al.* Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, v. 158, n. 1–3, p. 156–162, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25086658/>>. Acesso em: 14 jan. 2025.

FELDMAN BARRETT, Lisa *et al.* Sex Differences in Emotional Awareness. *Personality and Social Psychology Bulletin*, v. 26, n. 9, p. 1027–1035, 2000. Acesso em: 23 jan. 2025.

FETT, Anne Kathrin J. *et al.* The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, v. 35, n. 3, p. 573–588, jan. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620163/>>. Acesso em: 22 jan. 2025.

FILKOWSKI, Megan M. *et al.* Sex differences in emotional perception: Meta analysis of divergent activation. *NeuroImage*, v. 147, p. 925–933, 15 fev. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.016>>. Acesso em: 23 jan. 2025.

FIORAVANTI, Mario *et al.* A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology Review*, v. 15, n. 2, p. 73–95, jun. 2005. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11065-005-6254-9>>. Acesso em: 14 jan. 2025.

FISCHER, Agneta H.; KRET, Mariska E.; BROEKENS, Joost. Gender differences in emotion perception and self-reported emotional intelligence: A test of the emotion

sensitivity hypothesis. *PLoS ONE*, v. 13, n. 1, 1 jan. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190712>>. Acesso em: 23 jan. 2025.

FORBES, N. F. *et al.* Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, v. 39, n. 6, p. 889–905, jun. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/S0033291708004558>>. Acesso em: 14 jan. 2025.

GARCÍA-FERNÁNDEZ, Lorena *et al.* Differences in theory of mind between early and chronic stages in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, v. 127, p. 35–41, 1 ago. 2020. Acesso em: 22 jan. 2025.

GARCIA-SIFUENTES, Yesenia; MANEY, Donna L. Reporting and misreporting of sex differences in the biological sciences. *eLife*, v. 10, 2 nov. 2021.

GIORDANO, Giulia Maria *et al.* *Gender Differences in Clinical and Psychosocial Features Among Persons With Schizophrenia: A Mini Review. Frontiers in Psychiatry*. [S.l.]: Frontiers Media S.A. , 22 dez. 2021

GOGOS, Andrea *et al.* Sex differences in schizophrenia, bipolar disorder, and post-traumatic stress disorder: Are gonadal hormones the link? *British Journal of Pharmacology*, v. 176, n. 21, p. 4119–4135, 1 nov. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/bph.14584>>. Acesso em: 28 jan. 2025.

GONÇALVES, Ana R. *et al.* Effects of age on the identification of emotions in facial expressions: a meta-analysis. *PeerJ*, v. 2018, n. 7, 2018. Acesso em: 23 jan. 2025.

GONÇALVES, Vanessa F.; CUPERFAIN, Ari B.; KENNEDY, James L. Sex differences in schizophrenia: estrogen and mitochondria. *Neuropsychopharmacology*, v. 44, n. 1, p. 216–217, 1 jan. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41386-018-0228-0>>. Acesso em: 28 jan. 2025.

GREEN, Michael F. *et al.* *Social cognition in schizophrenia: An NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. Schizophrenia Bulletin*. [S.l.: s.n.], nov. 2008

GREEN, Michael F.; HORAN, William P.; LEE, Junghee. Social cognition in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience* 2015 16:10, v. 16, n. 10, p. 620–631, 16 set. 2015. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrn4005>>. Acesso em: 14 jan. 2025.

GUEDES DE PINHO, Lara Manuela; PEREIRA, Anabela Maria de Sousa; CHAVES, Cláudia Margarida Correia Balula. Quality of life in schizophrenic patients: the influence of sociodemographic and clinical characteristics and satisfaction with social support. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, v. 40, n. 3, p. 202–209, 8 mar. 2018.

HÄFNER, H. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, v. 28, n. SUPPL. 2, p. 17–54, 1 abr. 2003. Acesso em: 28 jan. 2025.

HALARI, R. *et al.* The relationship of sex hormones and cortisol with cognitive functioning in Schizophrenia. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, v. 18, n. 3, p. 366–374, set. 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15358980/>>. Acesso em: 28 jan. 2025.

HALVERSON, Tate F. *et al.* Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 105, p. 212–219, 1 out. 2019. Acesso em: 13 jan. 2025.

HAN, Mei *et al.* Gender differences in cognitive function of patients with chronic schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 39, n. 2, p. 358–363, 3 dez. 2012. Acesso em: 23 jan. 2025.

HARTUNG, Cynthia M.; LEFLER, Elizabeth K. Sex and gender in psychopathology: DSM–5 and beyond. *Psychological Bulletin*, v. 145, n. 4, p. 390–409, abr. 2019.

HARVEY, Philip D. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 21, n. 3, p. 227–237, 2019a. Disponível em:

<<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.31887/DCNS.2019.21.3/pharvey>>. Acesso em: 14 jan. 2025.

HARVEY, Philip D. Domains of cognition and their assessment<sup>[P]</sup><sub>[SEP]</sub>. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 21, n. 3, p. 227–237, 30 set. 2019b.

HAUKKA, Jari; SUVISAARI, Jaana; LÖNNQVIST, Jouko. Fertility of Patients With Schizophrenia, Their Siblings, and the General Population: A Cohort Study From 1950 to 1959 in Finland. *American Journal of Psychiatry*, v. 160, n. 3, p. 460–463, 1 mar. 2003.

HIGUCHI, Cinthia H. *et al.* Factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in Brazil: convergent validation of the Brazilian version. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 36, n. 4, p. 336–339, 16 jul. 2014.

HYDE, Janet Shibley *et al.* The future of sex and gender in psychology: Five challenges to the gender binary. *American Psychologist*, v. 74, n. 2, p. 171–193, fev. 2019.

INSEL, Thomas R. Rethinking schizophrenia. *Nature*, v. 468, n. 7321, p. 187–193, 10 nov. 2010.

IOANNIDI, N. *et al.* EPA-0988 – Cognitive and affective theory of mind in schizophrenia and euthymic bipolar disorder. *European Psychiatry*, v. 29, p. 1, 1 jan. 2014. Acesso em: 28 jan. 2025.

ITTIG, S. *et al.* Sex Differences in Cognitive Functioning in At-Risk Mental State for Psychosis, First Episode Psychosis and Healthy Control Subjects. *European Psychiatry*, v. 30, n. 2, p. 242–250, 1 fev. 2015. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/abs/sex-differences-in-cognitive-functioning-in-atrisk-mental-state-for-psychosis-first-episode-psychosis-and-healthy-control-subjects/5297E0AB0CA0FBCA53FC8570C27EF9DB>>. Acesso em: 14 jan. 2025.

JHA, Manisha. Theory of Mind Deficit in Schizophrenia and Associated Cognitive Functions. *Psychological Studies*, v. 57, n. 3, p. 283–291, set. 2012. Acesso em: 22 jan. 2025.

JIA, Yuan. Gender Differences in Emotional Processing and Its Neural Mechanisms. 2010. Acesso em: 23 jan. 2025.

KAY, S. R.; FISZBEIN, A.; OPLER, L. A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, v. 13, n. 2, p. 261–276, 1 jan. 1987.

KEEFE, R. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia Research*, v. 68, n. 2–3, p. 283–297, 1 jun. 2004.

KEMP, A. H. *et al.* Gender differences in the cortical electrophysiological processing of visual emotional stimuli. *NeuroImage*, v. 21, n. 2, p. 632–646, 2004. Acesso em: 23 jan. 2025.

KHALIL, Afaf Hamed *et al.* Correlating cognitive functions to symptom domains and insight in Egyptian patients with schizophrenia. <https://doi.org/10.1177/0020764019897697>, v. 66, n. 3, p. 240–248, 13 jan. 2020. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0020764019897697>>. Acesso em: 14 jan. 2025.

KNOWLES, Emma E.M.; DAVID, Anthony S.; REICHENBERG, Abraham. Processing speed deficits in schizophrenia: Reexamining the evidence. *American Journal of Psychiatry*, v. 167, n. 7, p. 828–835, jul. 2010. Disponível em: <<https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2010.09070937>>. Acesso em: 14 jan. 2025.

KRAEPELIN, Emil. Dementia Praecox and Paraphrenia. *Annals of Internal Medicine*, v. 76, n. 6, p. 1058, 1 jun. 1972.

KRET, M. E.; DE GELDER, B. *A review on sex differences in processing emotional signals. Neuropsychologia.* [S.l: s.n.], jun. 2012

LACEY, Cameron *et al.* Sociodemographic, environmental characteristics and comorbidities of older adults with schizophrenia who access community health service support: A national cross-sectional study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, v. 53, n. 6, p. 570–580, 13 jun. 2019.

LALAND, Kevin; SEED, Amanda. Understanding Human Cognitive Uniqueness. *Annual Review of Psychology*, v. 72, n. 1, p. 689–716, 4 jan. 2021.

LAM, Max *et al.* Establishing the Brief Assessment of Cognition - Short form. *Journal of Psychiatric Research*, v. 93, p. 1–11, out. 2017.

LAURSEN, T. M.; MUNK-OLSEN, T. Reproductive patterns in psychotic patients. *Schizophrenia Research*, v. 121, n. 1–3, p. 234–240, 1 ago. 2010. Acesso em: 20 jan. 2025.

LEE, Junghee; PARK, Sohee. Working memory impairments in schizophrenia: A meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, v. 114, n. 4, p. 599–611, 2005. Acesso em: 14 jan. 2025.

LEGER, Marianne; NEILL, Joanna C. *A systematic review comparing sex differences in cognitive function in schizophrenia and in rodent models for schizophrenia, implications for improved therapeutic strategies. Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* [S.l.]: Elsevier Ltd., 1 set. 2016

LEWIN GROUP. *VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR MANAGEMENT OF FIRST-EPIISODE PSYCHOSIS AND SCHIZOPHRENIA* Department of Veterans Affairs Department of Defense QUALIFYING STATEMENTS Management of First-Episode Psychosis and Schizophrenia Work Group Office of Quality and Patient Safety, Veterans Health Administration and Clinical Quality Improvement Program, Defense Health Agency. . [S.l: s.n.], 2023.

LI, Huijie *et al.* Facial Emotion Processing in Schizophrenia: A Meta-analysis of Functional Neuroimaging Data. *Schizophrenia Bulletin*, v. 36, n. 5, p. 1029–1039, 1 set. 2010. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbn190>>. Acesso em: 14 jan. 2025.

LI, Yanli *et al.* Gender differences in empathy and clinical symptoms in chronic schizophrenia patients: a large sample study based on a Chinese Han population. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, v. 27, n. 3, p. 264–271, 1 set. 2023.

LINDGREN, Maija *et al.* Theory of mind in a first-episode psychosis population using the Hinting Task. *Psychiatry Research*, v. 263, p. 185–192, 1 maio 2018. Acesso em: 28 jan. 2025.

LÓPEZ-NAVARRO, Emilio. Contributions of executive functions components to affective and cognitive theory of mind in outpatients diagnosed with schizophrenia. *Psychiatry Research*, v. 269, p. 124–125, 1 nov. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.018>>. Acesso em: 28 jan. 2025.

MALLAWAARACHCHI, Sumudu Rasangi *et al.* Exploring the use of the Hinting Task in first-episode psychosis. *Cognitive Neuropsychiatry*, v. 24, n. 1, p. 65–79, 2 jan. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/13546805.2019.1568864>>. Acesso em: 28 jan. 2025.

MCCUTCHEON, Robert A; KEEFE, Richard S E; MCGUIRE, Philip K. EXPERT REVIEW Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. 1949. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41380-023-01949-9>>. Acesso em: 14 jan. 2025.

MCCUTCHEON, Robert A.; KEEFE, Richard S.E.; MCGUIRE, Philip K. *Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. Molecular Psychiatry*. [S.l.]: Springer Nature. , 1 maio 2023

MELILLO, A. *et al.* Association between cognitive deficits and negative symptoms: a systematic review of the literature. *European Psychiatry*, v. 66, n. S1, p. S1046–S1047, 2023. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/association-between-cognitive-deficits-and-negative-symptoms-a-systematic-review-of-the-literature/2FC65644A8D14488A8D1DE5F8D31F604>>. Acesso em: 22 jan. 2025.

MICHAEL B. FIRST *et al.* *Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5: SCID-5-CV Versão Clínica*. [S.l.: s.n.], 2017.

MORGAN, Vera A.; CASTLE, David J.; JABLENSKY, Assen V. Do Women Express and Experience Psychosis Differently from Men? Epidemiological Evidence from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. <http://dx.doi.org/10.1080/00048670701732699>, v. 42, n. 1, p. 74–82, 1 jan. 2008. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1080/00048670701732699>>. Acesso em: 22 jan. 2025.

MOTE, Jasmine; KRING, Ann M. Facial emotion perception in schizophrenia: Does sex matter? *World journal of psychiatry*, v. 6, n. 2, p. 257–68, 22 jun. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354969>>. Acesso em: 22 jan. 2025.

MURRIHY, Sean *et al.* Emotion Processing and Its Relationship to Social Functioning and Symptoms in Psychotic Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, 4 set. 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39360974/>>. Acesso em: 22 jan. 2025.

NANOVA, Plamenka; KOLEV, Vasil; YORDANOVA, Juliana. GENDER DIFFERENCES IN COGNITIVE ABILITIES IN HUMAN ADULTS. *Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences*, v. 77, n. 5, p. 629–645, 2024. Acesso em: 23 jan. 2025.

NAVARRA-VENTURA, Guillem *et al.* Gender Differences in Social Cognition: A Cross-Sectional Pilot Study of Recently Diagnosed Patients with Schizophrenia and

Healthy Subjects. *Canadian Journal of Psychiatry*, v. 63, n. 8, p. 538–546, 1 ago. 2018. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743717746661>>. Acesso em: 22 jan. 2025.

NUECHTERLEIN, Keith H. *et al.* Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 72, n. 1, p. 29–39, dez. 2004.

NUECHTERLEIN, Keith H *et al.* The early longitudinal course of cognitive deficits in schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, v. 75 Suppl 2, n. 0 2, p. 25–9, 2014.

OCHOA, Susana *et al.* Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophrenia Research and Treatment*, v. 2012, n. 1, p. 916198, 1 jan. 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2012/916198>>. Acesso em: 22 jan. 2025.

OJEDA, N. *et al.* Hierarchical structure of the cognitive processes in schizophrenia: the fundamental role of processing speed. *Schizophrenia Research*, v. 135, n. 1–3, p. 72–78, 1 mar. 2012. Acesso em: 14 jan. 2025.

OLDERBAK, Sally *et al.* Sex differences in facial emotion perception ability across the lifespan. *Cognition and Emotion*, v. 33, n. 3, p. 579–588, 3 abr. 2019.

OTERO, Inmaculada *et al.* Sex Differences in Cognitive Reflection: A Meta-Analysis. *Journal of Intelligence*, v. 12, n. 4, 1 abr. 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/jintelligence12040039>>. Acesso em: 23 jan. 2025.

PACHOU, Ellie *et al.* Working Memory in Schizophrenia: An EEG Study Using Power Spectrum and Coherence Analysis to Estimate Cortical Activation and Network Behavior. *Brain Topography*, v. 21, n. 2, p. 128–137, 26 dez. 2008.

PANOV, Georgi; DYULGEROVA, Silvana; PANOVA, Presyana. Cognition in Patients with Schizophrenia: Interplay between Working Memory, Disorganized Symptoms,

Dissociation, and the Onset and Duration of Psychosis, as Well as Resistance to Treatment. *Biomedicines*, v. 11, n. 12, 1 dez. 2023. Acesso em: 14 jan. 2025.

PEDERSEN, Cort A. *et al.* Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 132, n. 1, p. 50–53, 1 out. 2011. Acesso em: 22 jan. 2025.

PENG, Xing *et al.* Independent effects of early life adversity on social cognitive function in patients with schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, v. 15, 2024. Acesso em: 22 jan. 2025.

PENN, David L *et al.* *Social perception in schizophrenia: the role of context.* *Psychiatry Research*. [S.l.: s.n.], 2002.

PINKHAM, Amy E. *et al.* The social cognition psychometric evaluation study: Results of the expert survey and RAND Panel. *Schizophrenia Bulletin*, v. 40, n. 4, p. 813–823, 2014.

PROVERBIO, Alice Mado. *Sex differences in the social brain and in social cognition.* *Journal of Neuroscience Research*. [S.l.]: John Wiley and Sons Inc. , 1 maio 2023

PU, Shenghong *et al.* Social cognition and prefrontal hemodynamic responses during a working memory task in schizophrenia. *Scientific Reports*, v. 6, 1 mar. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/srep22500>>. Acesso em: 23 jan. 2025.

RAMBEAU, Sébastien *et al.* Relationship between neurocognition and theory of mind as a function of symptomatic profile in schizophrenia: results from the national FACE-SZ cohort. *Cognitive Neuropsychiatry*, v. 27, n. 1, p. 49–68, 2021. Acesso em: 22 jan. 2025.

RODRIGUEZ-JIMENEZ, R. *et al.* The MCCB impairment profile in a Spanish sample of patients with schizophrenia: Effects of diagnosis, age, and gender on cognitive functioning. *Schizophrenia Research*, v. 169, n. 1–3, p. 116–120, 1 dez. 2015.

RUBIN, Leah H. *et al.* Sex-specific associations between peripheral oxytocin and emotion perception in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 130, n. 1–3, p. 266–270, 1 ago. 2011. Acesso em: 22 jan. 2025.

RUFFMAN, Ted *et al.* A meta-analytic review of emotion recognition and aging: Implications for neuropsychological models of aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 32, n. 4, p. 863–881, 2008. Acesso em: 23 jan. 2025.

RUSSELL, Tamara A. *et al.* Sex differences in theory of mind: A male advantage on Happé's "cartoon" task. *COGNITION AND EMOTION*, v. 21, n. 7, p. 1554–1564, nov. 2007. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02699930601117096>>. Acesso em: 14 jan. 2025.

SEEMAN, Mary V.; GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, Alexandre. Stratification by Sex and Hormone Level When Contrasting Men and Women in Schizophrenia Trials Will Improve Personalized Treatment. *Journal of Personalized Medicine*, v. 11, n. 9, 1 set. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/jpm11090929>>. Acesso em: 28 jan. 2025.

SHEFFIELD, Julia M.; KARCHER, Nicole R.; BARCH, Deanna M. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychology Review 2018 28:4*, v. 28, n. 4, p. 509–533, 20 out. 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11065-018-9388-2>>. Acesso em: 13 jan. 2025.

SHTASEL, Derri L. *et al.* Gender differences in the clinical expression of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 7, n. 3, p. 225–231, 1992. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0920-9964\(92\)90016-X](https://doi.org/10.1016/0920-9964(92)90016-X)>. Acesso em: 28 jan. 2025.

SMITH, Matthew J. *et al.* Performance-based empathy mediates the influence of working memory on social competence in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, v. 40, n. 4, p. 824–834, 2014. Acesso em: 23 jan. 2025.

STEINMANN, Saskia *et al.* Sex-Related Differences in White Matter Asymmetry and Its Implications for Verbal Working Memory in Psychosis High-Risk State. *Frontiers in Psychiatry*, v. 12, 14 jun. 2021. Acesso em: 14 jan. 2025.

STEVENS, Jennifer S.; HAMANN, Stephan. Sex differences in brain activation to emotional stimuli: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, v. 50, n. 7, p. 1578–1593, jun. 2012. Acesso em: 23 jan. 2025.

SVENSSON, Anna C. *et al.* Fertility of first-degree relatives of patients with schizophrenia: A three generation perspective. *Schizophrenia Research*, v. 91, n. 1–3, p. 238–245, 1 mar. 2007. Acesso em: 20 jan. 2025.

SWANSON, Charlie L. *et al.* Premorbid educational attainment in schizophrenia: Association with symptoms, functioning, and neurobehavioral measures. *Biological Psychiatry*, v. 44, n. 8, p. 739–747, 15 out. 1998. Disponível em: <<http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006322398000468/fulltext>>. Acesso em: 13 jan. 2025.

TAN, Bhing Leet; LEE, Sara Ann; LEE, Jimmy. Social cognitive interventions for people with schizophrenia: A systematic review. *Asian journal of psychiatry*, v. 35, p. 115–131, 1 jun. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.06.013>>. Acesso em: 22 jan. 2025.

TANDON, Rajiv *et al.* Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*. [S.l: s.n.], out. 2013a

TANDON, Rajiv *et al.* Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*, v. 150, n. 1, p. 3–10, 1 out. 2013b. Acesso em: 18 nov. 2024.

TERZIAN, Angela Cristina Cesar *et al.* Fertility and fecundity of an outpatient sample with schizophrenia. *Revista brasileira de psiquiatria*, v. 28 4, n. 4, p. 305–7, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-44462006005000018>>. Acesso em: 20 jan. 2025.

TESLI, Martin *et al.* Educational attainment and mortality in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 145, n. 5, p. 481–493, 18 maio 2022.

THIBAudeau, Élisabeth *et al.* A meta-analysis of the associations between theory of mind and neurocognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 216, p. 118–128, 1 fev. 2020. Acesso em: 22 jan. 2025.

THOMPSON, Ashley E.; VOYER, Daniel. Sex differences in the ability to recognise non-verbal displays of emotion: A meta-analysis. *Cognition and Emotion*, v. 28, n. 7, p. 1164–1195, 2014.

TORNIAINEN, Minna *et al.* Sex differences in cognition among persons with schizophrenia and healthy first-degree relatives. *Psychiatry Research*, v. 188, n. 1, p. 7–12, 30 jun. 2011. Acesso em: 14 jan. 2025.

TORRES, A. *et al.* [Gender differences in cognitive functions and influence of sex hormones]. *Actas espanolas de psiquiatria*, 2006. Acesso em: 14 jan. 2025.

TRACY, Joseph I. *et al.* A comparison of memory for verbal and non-verbal material in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 50, n. 3, p. 199–211, 1 jul. 2001. Acesso em: 14 jan. 2025.

VAN DER GAAG, R.J.; VAN WIJNGAARDEN-CREMERS, P. Gender Matters: the Need for a New Approach to Psychopathology. *European Psychiatry*, v. 65, n. S1, p. S858–S858, 1 jun. 2022.

VASKINN, Anja *et al.* Sex differences in neuropsychological performance and social functioning in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychology*, v. 25 4, n. 4, p. 499–510, jul. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1037/a0022677>>. Acesso em: 28 jan. 2025.

VASKINN, Anja *et al.* Sex differences in social cognition among individuals with schizophrenia and in healthy control participants: a secondary analysis of published data. *Archives of Women's Mental Health*, 2024.

VELEVA, I *et al.* Sociodemographic determinants of disability in patients with schizophrenia (Bulgaria, 2018-2019). *European Journal of Public Health*, v. 30, n. Supplement\_5, 1 set. 2020. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckaa166.1016>>. Acesso em: 13 jan. 2025.

VITA, Antonio *et al.* European Psychiatric Association guidance on assessment of cognitive impairment in schizophrenia. *European Psychiatry*, v. 65, n. 1, p. e58, 5 set. 2022.

VITA, Antonio *et al.* European Psychiatric Association guidance on assessment of cognitive impairment in schizophrenia. *European Psychiatry*, v. 65, n. 1, p. e58, 5 set. 2022. Disponível em: <[https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0924933822023161/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0924933822023161/type/journal_article)>. Acesso em: 14 jan. 2025.

VOYER, Daniel *et al.* Sex differences in verbal working memory: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Bulletin*, v. 147, n. 4, p. 352–398, 1 abr. 2021. Acesso em: 14 jan. 2025.

WHITTLE, Sarah *et al.* Sex differences in the neural correlates of emotion: Evidence from neuroimaging. *Biological Psychology*, v. 87, n. 3, p. 319–333, 1 jul. 2011. Acesso em: 23 jan. 2025.

WILLIAMS, Kathleen A; NUMSSEN, Ole; HARTWIGSEN, Gesa. Task-specific network interactions across key cognitive domains. *Cerebral Cortex*, v. 32, n. 22, p. 5050–5071, 9 nov. 2022.

WOOD-DOWNIE, Henry *et al.* Research Review: A systematic review and meta-analysis of sex/gender differences in social interaction and communication in autistic and nonautistic children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, v. 62, n. 8, p. 922–936, 1 ago. 2020. Acesso em: 23 jan. 2025.

YU, Yitong. Verbal memory deficits in schizophrenia. *Theoretical and Natural Science*, v. 15, n. 1, p. 118–123, 4 dez. 2023. Acesso em: 14 jan. 2025.

YÜCEL, M. *et al.* [The Relationship of Verbal Working Memory and Theory of Mind in First Degree Relatives of Patients With Schizophrenia and Bipolar Disorder]. *Türk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry*, 2016. Acesso em: 22 jan. 2025.