

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

TACIANA CRISTINA CARVALHO RAGAZZI

**Experiências psicóticas na população geral: correlatos neurocognitivos e
neurobiológicos**

Ribeirão Preto

2023

TACIANA CRISTINA CARVALHO RAGAZZI

Experiências psicóticas na população geral: correlatos neurocognitivos e neurobiológicos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental (PGSM) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de Concentração: Saúde Mental

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Marta Del-Ben

Ribeirão Preto

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Ragazzi, Taciana Cristina Carvalho.

Experiências psicóticas na população geral: correlatos neurocognitivos e neurobiológicos. Ribeirão Preto, 2023.

132f.;il.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental. Área de concentração: Saúde Mental – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Marta Del-Ben

1. Experiências psicóticas; 2. Modelo *continuun* da psicose; 3. Neurocognição; 4. Prejuízos cognitivos; 5. Neurobiologia; 6. Conectividade funcional; 7. Redes em estado de repouso; 7. Trauma na infância; 8. Uso de cannabis.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Taciana Cristina Carvalho Ragazzi

Título: Experiências psicóticas na população geral: correlatos neurocognitivos e neurobiológicos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental (PGSM) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Aprovada em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Para a minha filha Flora que me deu a oportunidade de aprender o que nenhum livro seria capaz de ensinar. O amor materno.

Para o meu avô Cristalino (*in memoriam*) que foi uma das primeiras pessoas que me amou.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Cristina Marta Del-Ben, que me recebeu em seu laboratório, há mais de 10 anos, e me permitiu entrar neste universo da ciência. Aprendi a fazer pesquisa e, também, aprendi sobre ética, responsabilidade e comprometimento. Meus sinceros agradecimentos e admiração.

À querida Rosana Shuhama por sua disponibilidade genuína em contribuir. Agradeço pelo tempo dedicado ao meu trabalho e por todas as sugestões feitas nesta tese e em seus desdobramentos. Sem você eu não conseguiria.

À Prof^a Dr^a Renata Ferranti Leoni e ao querido Pedro Henrique Rodrigues da Silva pela disponibilidade em analisar, discutir e revisar os dados de neuroimagem apresentados nesta tese.

A todos meus companheiros de laboratório, em especial, agradeço à Camila, Daiane, Daniela, Elizabeth, Fabiana, Juliana, Marcos, Vinícius e Rosana. Foram dez anos de convivência e de aprendizados diversos. Sou grata por todos os nossos momentos!

À Universidade de São Paulo e ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental por serem a "minha casa" científica.

Aos meus amados pais, João e Tamara, e ao meu irmão Guilherme que sempre me incentivaram e acreditaram que eu conseguiria.

Ao meu querido Eduardo e à minha amada Flora que aceitaram a minha ausência em muitos momentos ao longo destes anos. Eu amo vocês, infinitamente.

Aos meus amigos do Centro Brasileiro de Ciência Comportamental Contextual (CECONTE), em especial aos queridos companheiros de tutoria e de vida, Letícia e Fernando. Gratidão por todas as vezes que me auxiliaram a ser flexível.

Aos participantes deste estudo que disponibilizaram tempo para contribuir com o avanço da pesquisa na área da Saúde Mental.

À CAPES pelo apoio financeiro e institucional que foram importantes para a minha dedicação e a realização deste trabalho. Meus sinceros agradecimentos.

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

“O que você faz, faz diferença, e você precisa decidir que tipo de diferença que fazer.”

Jane Goodall

RESUMO

RAGAZZI, T.C.C. **Experiências psicóticas na população geral: correlatos neurocognitivos e neurobiológicos.** Tese (Doutorado em Saúde Mental) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2022.

Introdução: O estudo das experiências psicóticas (EPs) na população geral permitiu a investigação de variáveis socioambientais e biológicas relacionadas à Esquizofrenia, o que pode auxiliar na identificação de potenciais biomarcadores, ampliar a compreensão de sua neuropatologia e contribuir para a definição de alvos para intervenções individualizadas e precoces. Apesar disso, sabe-se pouco a respeito da caracterização neurocognitiva e neurobiológica em amostras da população geral com EPs, especialmente em países emergentes como o Brasil. **Objetivo:** 1) Explorar o perfil neurocognitivo; 2) Identificar alterações no padrão de intra e inter Conectividade Funcional (CF) cerebral das redes em estado de repouso, ambos de indivíduos da população geral com altas EPs em comparação com indivíduos com EPs baixas ou ausentes. **Métodos:** A amostra neurocognitiva foi composta por 417 voluntários (319 indivíduos de base populacional e 98 irmãos não afetados de pacientes psicóticos), idade entre 16 - 64 anos. A subamostra neurobiológica foi composta por 85 voluntários (56 indivíduos de base populacional e 29 irmãos não afetados de pacientes), idade entre 16 – 55 anos. Os participantes eram de ambos os sexos, residentes na área de abrangência de Ribeirão Preto (STREAM, Brasil). Foram excluídas pessoas com história atual ou passada de sintomas psicóticos e que não sabiam ler ou escrever. As EPs (positivas, negativas e depressivas) foram avaliadas usando a versão em português do *Community Assessment of Psychic Experiences* (CAPE). O percentil 75 da distribuição das respostas foi usado para classificar os voluntários com EPs altas. Os domínios neurocognitivos foram analisados usando os seguintes instrumentos: Tarefa de contas (Raciocínio/resolução de problemas), Ruído branco (Atenção), Reconhecimento facial de emoções degradadas (Cognição social), Reconhecimento facial de Benton (Cognição social), WAIS-III versão breve (quociente intelectual – QI) com os subtestes códigos (Velocidade de processamento), cubos (Aprendizagem visual), aritmética (Memória operativa) e informação (Aprendizagem Verbal). A CF foi avaliada por meio de ressonância magnética funcional a partir do método de aquisição em estado de repouso em três principais redes: Rede de Modo Padrão, Fronto-parietal (FP) e de Saliência. Modelos de regressão logística foram realizadas para a análise neurocognitiva. Imagens do cérebro foram adquiridas em equipamento Philips

3-Tesla e analisadas no SPM12 e com a “CONN *toolbox*”. **Resultados:** Um pior desempenho no subteste códigos (velocidade de processamento) foi associado às EPs altas, em todas as dimensões da CAPE. Uma menor habilidade no subteste cubos (aprendizado visual) e no WAIS-III versão breve (QI) associaram às altas EPs negativas. O pior desempenho no subteste aritmética (memória operativa) associou-se às altas EPs depressivas. A maior identificação da face raiva (cognição social) foi associada às altas EPs positiva. Observou-se uma hipoconectividade dentro da rede FP entre córtex pré-frontal lateral esquerdo e direito em pessoas com altas EPs negativas, sem diferenças significativas nas demais redes estudadas. **Conclusão:** Indivíduos brasileiros com altas EPs apresentaram prejuízos neurocognitivos semelhantes aos que vivem em países desenvolvidos. Sugere-se que a cognição seja um possível alvo para intervenções individualizadas e precoces. A dimensão negativa foi a única com anormalidades significativas da CF e mais fortemente associadas aos déficits neurocognitivos. A hipoconectividade na FP é coerente com a hipótese de desconexão funcional na esquizofrenia.

Palavras-chave: Experiências psicóticas; população geral não clínica; Neurocognição; Conectividade funcional; Redes em estado de repouso; Trauma na infância; Uso de cannabis.

ABSTRACT

RAGAZZI, T.C.C. **Psychotic experiences in the general population: neurocognitive and neurobiological correlates.** Thesis (Doctor in Mental Health) – Ribeirão Preto Medical School. University of São Paulo. Ribeirão Preto, 2023.

Background: Research on Psychotic Experiences (PEs) in the general population allowed a new avenue of investigation of socio-environmental and biological factors related to schizophrenia, which can help identify potential biomarkers, broaden the understanding of its neuropathology and contribute to the definition of targets for individualised and early interventions. Despite this, little is known about the neurocognitive and neurobiological characterization in samples of the general population with PEs, especially in emerging countries such as Brazil. **Aims:** 1) To explore the neurocognitive profile and; 2) To identify changes in the pattern of intra and inter functional connectivity (FC) of resting state networks of individuals from the general population with high PEs compared to individuals with low or absent PEs. **Methods:** For the neurocognitive sample, 417 volunteers (319 population-based individuals and 98 unaffected siblings of patients), aged between 16 -64 years were included. A neurobiological subsample comprised 85 volunteers (56 population-based individuals and 29 unaffected siblings), aged between 16 - 55 years. The participants were of both sexes, residing in the Ribeirão Preto catchment area (STREAM, Brazil), and included over a period of three years. Individuals with a lifetime history of psychosis and who could not read or write were excluded. PEs (positive, negative and depressive) were assessed using the Portuguese version of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE). The 75th percentile of the response distribution was used to classify volunteers with high PEs. Neurocognitive domains were analysed using the following instruments: Beads task (Reasoning/Problem-Solving), White noise (Attention), Degraded faces affect recognition (Social Cognition), Benton facial recognition (Social Cognition), Wechsler Adult Intelligence Scale-third edition (WAIS-III) version brief (current IQ) with the subtests digit symbol (Processing speed), block design (Visual Learning), arithmetic (Working memory) and information (Verbal Learning). The FC was assessed using functional magnetic resonance imaging using the resting state acquisition method in three main networks: Default Mode Network, Fronto-Parietal (FP) and Salience Network. Logistic regression models were performed for neurocognitive analysis. For the acquisition of brain images, Philips 3-Tesla equipment was used. The FC analysis between the regions of interest by ROI-to-ROI was

performed with the “CONN toolbox”. **Results:** Worse performance on the digit symbol subtest (processing speed) was associated with high PEs in the three tested models. Lower performance in the block design subtest (visual learning) and in the WAIS-III brief version (IQ) were associated with high negative PEs. The worst performance in the arithmetic subtest (working memory) was associated with high depressive EPs in two models. The greater identification of the angry face (social cognition) was associated with high positive PEs. Moreover, we showed the presence of hypoconnectivity within the FP network between left and right lateral prefrontal cortex (LPC) in individuals with high negative PEs. . **Conclusion:** Brazilian individuals with high EPs showed neurocognitive impairments similar to those living in developed countries. It is suggested that cognition is a possible target for individualized and early interventions. High negative EPs was the only dimension with significant FC abnormalities and most strongly associated with neurocognitive deficits. Hypoconnectivity in FP is consistent with the hypothesis of functional disconnection in schizophrenia

Keywords: Psychotic experiences; non-clinical general population; Neurocognition; Functional connectivity; Resting state networks; Childhood trauma; Cannabis use.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática das manifestações psicóticas na população geral à população clínica.	21
Figura 2 - Modelo representativo dos potes A e B apresentados aos participantes na tarefa BT.	46
Figura 3 - Exemplo da apresentação das faces neutra, medo, raiva e alegria degradadas e com intensidade emocional 100%. Figura retirada do artigo de VAN DIJKE <i>et al.</i> , 2016.	47
Figura 4 - Localização das redes no cérebro e as suas áreas correspondentes. Imagem disponível no site www.nitrc.org/projects/conn	71
Figura 5 - Hipoconectividade na rede FP entre córtex pré-frontal lateral esquerdo e córtex pré-frontal lateral direito - ajustado por sexo, idade e escolaridade.	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição das tarefas comportamentais e cognitivas usadas para a avaliação dos domínios cognitivos.....	48
Tabela 2 - Pontuação mínima e máxima das três dimensões da CAPE-33 e as categorias de frequências/intensidades de EPs de acordo com o percentil 75.	49
Tabela 3 - Pontuações mínima e máxima da tarefa DFAR e suas categorias de acordo com o percentil 75.....	50
Tabela 4 - Pontuações mínima e máxima referentes à tarefa de reconhecimento facial de Benton e suas categorias de acordo com o percentil 75.	51
Tabela 5 - Pontuações mínima e máxima referentes aos subtestes da WAIS-III e suas categorias de acordo com o percentil 75.	51
Tabela 6 - Comparação das variáveis sociodemográficas, adversidades ambientais e EPs de irmãos não psicóticos de pacientes psicóticos e pessoas na comunidade (amostra de base populacional).....	53
Tabela 7 - Comparação das variáveis sociodemográficas, adversidades ambientais e grupo de vulnerabilidade da amostra da população geral com altas e baixas EPs nas dimensões positiva, negativa e depressiva.....	54
Tabela 8 - Resultado da associação das variáveis neurocognitivas e EPs positiva por OR com seus intervalados de confiança (IC 95%).....	56
Tabela 9 - Resultado da associação das variáveis neurocognitivas e EPs negativa OR com seus intervalados de confiança (IC 95%).....	58
Tabela 10 - Resultado da associação das variáveis neurocognitivas EPs depressiva por OR com seus intervalados de confiança (IC 95%).....	60
Tabela 11 - Apresentação das Redes de interesse junto às áreas e coordenadas (MNI) do centro de massa correspondentes.	72
Tabela 12 - Comparação das características sociodemográficas e EPs de irmãos não psicóticos de pacientes psicóticos e pessoas da comunidade (amostra de base populacional).	74
Tabela 13 - Comparação das variáveis sociodemográficas e QI da amostra da população geral com altas e baixas EPs nas dimensões positiva, negativa e depressiva.	75
Tabela 14 - Correlação da CF entre o CPFL esquerdo e direito na FP e o desempenho cognitivo (n = 85).	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPE	Community Assessment of Psychic Experiences
CEQ	Cannabis Experiences Questionnaire
CF	Conectividade Funcional
CPFL	Córtex Pré-Frontal Lateral
CTQ	Questionário sobre Traumas na Infância
DFAR	Degraded Faces Affect Recognition
DMN	Rede de Modo Padrão
DP	Desvio Padrão
DRS XIII	Departamento Regional de Saúde do Estado de São Paulo
EPs	Experiências Psicóticas
EU-GEI	European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions
fMRI	Imagens por Ressonância Magnética Funcional
FP	Fronto-Parietal
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalos de Confiança
MNI	Montreal Neurological Institute
OR	Odds Ratio
PEP	Primeiro Episódio Psicótico
QI	Quociente de Inteligência
RSN	Resting-State Network
SCID	Structured Clinical Interview
SN	Saliência
SPS	Sintomas Psicóticos Subclínicos
STREAM	Schizophrenia and other psychosis Translational Research: Environment and Molecular Biology
WAIS-III	Escala de Inteligência Wechsler III

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	18
1.1.	EXPERIÊNCIAS PSICÓTICAS NA POPULAÇÃO GERAL: CONCEITO, CARACTERIZAÇÃO E EVIDÊNCIAS EPIDEMIOLÓGICAS.....	19
1.2.	FATORES SOCIODEMOGRÁFICO E AMBIENTAIS ASSOCIADOS ÀS EXPERIÊNCIAS PSICÓTICAS.....	23
1.2.1.	<i>Vivências traumáticas na infância.</i>	23
1.2.2.	<i>Uso de cannabis alguma vez na vida.</i>	25
1.3.	FATORES BIOLÓGICOS ASSOCIADOS ÀS EXPERIÊNCIAS PSICÓTICAS.....	26
1.3.1.	<i>Neurocognição</i>	27
1.3.2.	<i>Conectividade funcional em redes em estado de repouso</i>	31
2.	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	36
3.	OBJETIVOS E HIPÓTESES	38
4.	ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS E ALTAS EXPERIÊNCIAS PSICÓTICAS EM UMA AMOSTRA DE BASE POPULACIONAL	40
4.1.	MATERIAIS E MÉTODOS	40
4.1.1.	<i>Contextualização do estudo</i>	40
4.1.2.	<i>Aspectos éticos</i>	41
4.1.3.	<i>Constituição da amostra com base na população geral</i>	41
4.1.4.	<i>Instrumentos de avaliação</i>	43
4.1.4.1.	Avaliação de variáveis sociodemográficas e ambientais de risco	43
4.1.4.2.	Avaliação das Experiências Psicóticas	43
4.1.4.3.	Avaliação das variáveis neurocognitivas	45
4.1.5.	<i>Definição de variáveis</i>	48
4.1.5.1.	Definição das variáveis confundidoras	48
4.1.5.2.	Definição da variável dependente	49
4.1.5.3.	Definição de variáveis independentes	49
4.1.6.	<i>Análises dos dados</i>	51
4.2.	RESULTADOS	52
4.2.1.	<i>Caracterização sociodemográfica e ambientais da amostra do estudo</i>	52
4.2.2.	<i>Associações entre os domínios neurocognitivos e EPs.</i>	55
4.3.	DISCUSSÃO	61

4.3.1.	<i>Características sociodemográficas e ambientais da amostra</i>	61
4.3.2.	<i>Velocidade de Processamento e altas EPs positiva, negativa e depressiva</i>	61
4.3.3.	<i>Prejuízos cognitivos e as Altas EPs negativas</i>	63
4.3.4.	<i>Memória operativa e Altas EPs Depressivas</i>	64
4.3.5.	<i>Cognição social e Altas EPs positivas</i>	64
4.3.6.	<i>Limitações e Forças do estudo</i>	66
4.4.	CONCLUSÃO	67
5.	ALTERAÇÕES NAS REDES EM ESTADO DE REPOUSO EM PESSOAS DA POPULAÇÃO GERAL COM ALTA FREQUENCIA DE EXPERIÊNCIAS PSICÓTICAS	69
5.1.	MATERIAIS E MÉTODOS	69
5.1.1.	<i>Participantes da Neuroimagem</i>	69
5.1.2.	<i>Instrumentos de avaliação</i>	69
5.1.3.	<i>Ressonância magnética funcional (fMRI)</i>	69
5.1.4.	<i>Análise das imagens</i>	73
5.2.	RESULTADOS	73
5.2.1.	<i>Caracterização sociodemográfica da amostra do estudo</i>	73
5.2.2.	<i>Conectividade funcional por ROI to ROI</i>	76
5.2.3.	<i>Análise por correlação</i>	77
5.3.	DISCUSSÃO	77
5.3.1.	<i>Limitações e forças do estudo</i>	79
5.4.	CONCLUSÃO	80
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	82
7.	CONCLUSÕES	87
	REFERÊNCIAS	89
	<i>Anexos</i>	105

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia e os outros transtornos psicóticos são doenças graves que apresentam sintomatologia complexa, de patogênese pouco específica, com tratamento limitado e de alto custo. Estimativas recentes apontaram que a prevalência média das psicoses foi de 3,89 por 1.000 pessoas-ano e de 7,49 por 1.000 pessoas ao longo da vida (MORENO-KÜSTNER; MARTÍN; PASTOR, 2018), e a incidência foi de 21,4 por 100.000 pessoas-ano (IC95%, 19,4-23,4 por 100.000 pessoas-ano) (JONGSMA *et al.*, 2018). Na região de Ribeirão Preto, SP, estimamos uma incidência de 19,46 por 100.000 pessoas-ano (IC95% 18,71-20,20 por 100.000 pessoas-ano) com predomínio em adultos jovens, homens e entre pessoas que se auto relataram como pretas ou pardas (DEL-BEN *et al.*, 2019). Estes transtornos são responsáveis por uma redução significativa na qualidade de vida de seus acometidos, com relatos de prejuízos no funcionamento pessoal, social e ocupacional, e estão entre as principais causas de incapacidade entre as doenças mentais (CLOUTIER *et al.*, 2016; DEGENHARDT *et al.*, 2013). Estima-se que os transtornos psicóticos reduzam em 15 anos na expectativa de vida, com média de idade de 60 anos para os homens e 68 anos para as mulheres, além de aumentar o risco de suicídio (HJORTHØJ *et al.*, 2017). Em nosso meio, a média de anos de vida perdido foi de 25,94 anos (IC95% 24,02 - 27,86), com expectativa de vida de 45,87 anos para os homens e 51,83 para as mulheres, e taxa de mortalidade de 14,71 por 1.000 pessoas-ano (IC95% 12,36 - 17,37) (DA ROZA *et al.*, 2022).

O tratamento de referência para a esquizofrenia é o uso de medicações antipsicóticas que, por vezes, podem ocasionar efeitos extrapiramidais e síndromes metabólicas além de não serem efetivas nos sintomas negativos e cognitivos (CRELLIN *et al.*, 2022; LOCHMANN VAN BENNEKOM; GIJSMAN; ZITMAN, 2013). Ademais, os custos anuais com estes tratamentos, diretos e indiretos, acarretam em uma enorme carga econômica de grande impacto para a saúde pública (CHONG *et al.*, 2016). Por estes motivos, esforços têm sido realizados para compreender quais os mecanismos estão envolvidos nos transtornos psicóticos com o objetivo de aprimorar a precisão diagnóstica, ampliar as possibilidades de tratamento e melhorar o prognóstico destes indivíduos. Para isso, as diferentes hipóteses etiológicas da esquizofrenia têm sido testadas em estudos com amostras de pacientes psicóticos e/ou reproduzidas em modelos animais (LINSCOTT; VAN OS, 2010; ULIANA *et al.*, 2022).

No entanto, embora estas pesquisas venham alcançando importantes avanços, algumas características podem limitar a generalização destes dados. Os estudos realizados com amostras de pacientes psicóticos raramente têm composição homogênea e possuem fatores de confusão dificilmente superados como o uso da medicação, a variação do tempo de psicose

tratada e não tratada, o tempo de internação, além das próprias restrições impostas pelo baixo funcionamento global (CATALAN *et al.*, 2021; DEL FABRO *et al.*, 2021). Estas interveniências prejudicam a interpretação e o entendimento da influência de alguns fatores implicados na patogênese da esquizofrenia, principalmente de cunho neurocognitivo e neurobiológico (CATALAN *et al.*, 2021; DEL FABRO *et al.*, 2021). Por outro lado, os estudos com modelos animais apropriaram-se do ambiente controlado para mimetizar aspectos clínicos destes transtornos, especialmente de caráter comportamental e cognitivo (MEYER; FELDON, 2010; ULIANA *et al.*, 2022). Embora ocorra a facilidade da manipulação de fatores intervenientes, o fato é que existe uma evidente restrição da reprodução de toda a complexidade destas condições psiquiátricas em animais (ULIANA *et al.*, 2022).

Uma alternativa viável para lidar com algumas destas limitações tem sido a condução de estudos com amostras de pessoas da população geral com relato de vivenciar Experiências Psicóticas (EPs) (apresentadas a seguir). A partir das evidências de que manifestações psicóticas se estendem para a população não clínica, hipóteses etiológicas, mecanismos de funcionamento ainda pouco conhecidos e novas proposições referentes à patogênese da esquizofrenia podem ser testadas, confirmadas ou refutadas em amostras livres de medicação, de internação e com funcionalidade preservada (HINTERBUCHINGER; MOSSAHEB, 2021; MONSHOUWER *et al.*, 2022; STAINES *et al.*, 2022). Deste modo, o estudo das EPs pode ajudar a evidenciar sinais ou sintomas de início precoce, encontrar biomarcadores e, por vezes, ampliar o entendimento clínico para que possíveis intervenções sejam planejadas e realizadas.

1.1. EXPERIÊNCIAS PSICÓTICAS NA POPULAÇÃO GERAL: CONCEITO, CARACTERIZAÇÃO E EVIDÊNCIAS EPIDEMIOLÓGICAS.

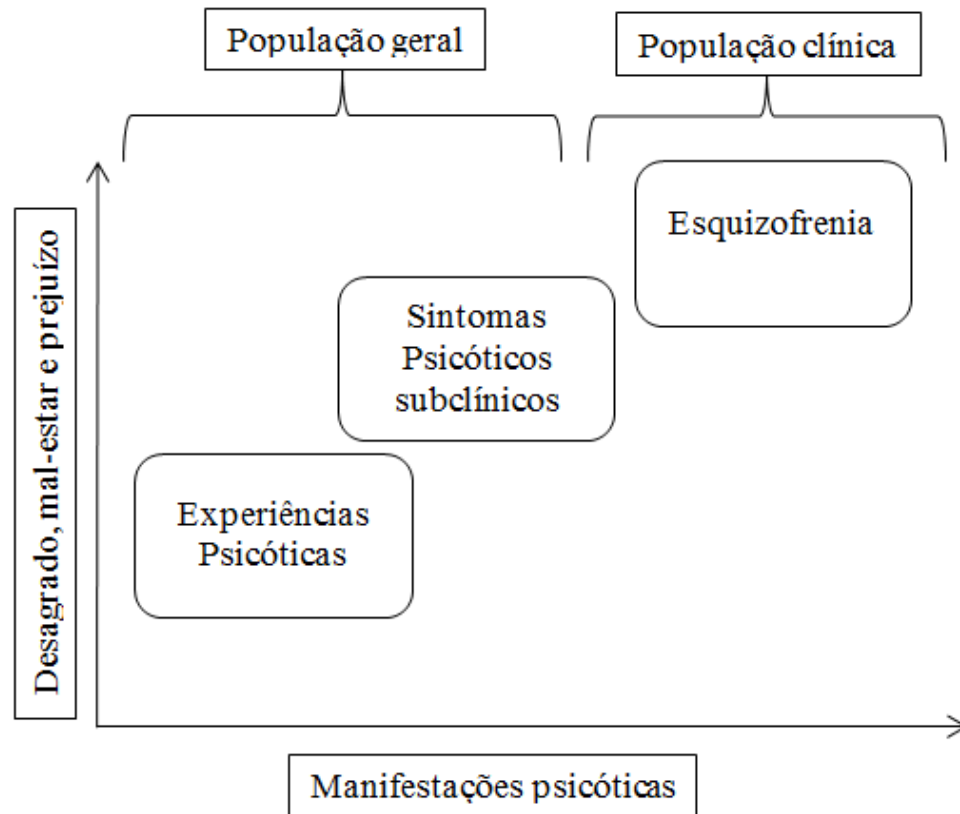
Evidências consistentes têm demonstrado que as manifestações psicóticas não estão limitadas às categorias diagnósticas, como apresentado de maneira clássica nos manuais diagnósticos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014), mas que são características implícitas distribuídas de forma dimensional na população geral (JOHNS; VAN OS, 2001; LINSOTT; VAN OS, 2010; TAYLOR *et al.*, 2021; VAN OS *et al.*, 2009; Y. *et al.*, 2015; YUNG *et al.*, 2006). O modelo denominado de *continuum* da psicose é descrito como a extensão das manifestações psicóticas que atravessam a população não clínica até a população clínica com diferentes sinais de frequência, intensidade e prejuízo (LINSOTT; VAN OS, 2013). Deste modo, afirma-se que os sintomas psicóticos são

vivenciados por indivíduos diagnosticados com esquizofrenia e outras psicoses e, também, experimentados por pessoas da população geral de maneira ocasional ou intermitente (CANNON; KELLEHER, 2016; VERDOUX; VAN OS, 2002).

A proposição da continuidade dos sintomas psicóticos é sustentada pela premissa de que doenças crônicas, como os transtornos mentais, não possuem uma etiologia uni fatorial e por isso não são dicotômicas em sua origem (JOHNS; VAN OS, 2001; LINSCOTT; VAN OS, 2010; STEFANIS *et al.*, 2002). Desta maneira, os seus múltiplos fatores causais interativos, sejam de ordem biológica ou socioambiental, favoreceriam uma distribuição fenotípica de seus sintomas na comunidade (VAN OS *et al.*, 2009). Embora essa abordagem possa parecer ousada, outras especialidades médicas apropriaram-se dela para promover evidências epidemiológicas em suas áreas. Por exemplo, a distribuição populacional de alteração na pressão arterial e de tolerância à glicose são características estudadas para a compreensão da fisiopatologia e dos fatores de risco associados às condições clínicas de hipertensão e diabetes (JOHNS; VAN OS, 2001); no entanto, entende-se que essas disfunções ou sintomas não confirmam, necessariamente, a existência dessas patologias (LINSCOTT; VAN OS, 2010, 2013; VERDOUX; VAN OS, 2002).

Na população geral as manifestações psicóticas são descritas em duas grandes perspectivas: (a) As Experiências Psicóticas (EPs) em que pessoas vivenciam fenômenos semelhantes aos sintomas psicóticos, em diferentes frequências e intensidades, mas não apresentam sofrimento significativo, prejuízo do funcionamento geral ou necessidade de buscar tratamento; e (b) os Sintomas Psicóticos Subclínicos (SPS) em que pessoas relatam os sintomas clínicos da psicose, descrevem incômodo ou pouco prejuízo e, por isso, buscam ajuda especializada, porém não exibem todos os critérios necessários para determinar o diagnóstico (ARMANDO *et al.*, 2012; LINSCOTT; VAN OS, 2013; VAN OS *et al.*, 2009; YUNG *et al.*, 2006). As EPs e SPS diferenciam-se quantitativamente na frequência e na intensidade das manifestações psicóticas e no desagrado ou mal-estar ocasionado por elas (**Figura 1**), e comportamentalmente distinguem-se em relação ao dano no funcionamento global e na busca pela ajuda de um profissional, embora ambas façam parte de um mesmo modelo de *continuum*.

Figura 1 - Representação esquemática das manifestações psicóticas na população geral à população clínica.



A caracterização das EPs na população geral assemelha-se aos sintomas positivos, negativos e afetivos descritos na esquizofrenia e outras psicoses (HANSSEN *et al.*, 2003; KELLEHER *et al.*, 2011; STEFANIS *et al.*, 2002). Portanto, há relatos de experiências como ouvir vozes, ver vultos, apresentar crenças irrealistas ou pouco plausíveis, características semelhantes aos sintomas positivos (LINSKOTT; VAN OS, 2013), de distanciamento social, pouca expressão emocional, empobrecimento cognitivo, como referido nos sintomas negativos (HANSSEN *et al.*, 2004); e humor entristecido, baixa motivação e perda da satisfação como no humor deprimido (STEFANIS *et al.*, 2002). Destaca-se que estas dimensões das EPs estão correlacionadas, porém manifestam-se de forma variada e não ocorrem, necessariamente, de maneira concomitante (RAGAZZI *et al.*, 2020; STEFANIS *et al.*, 2002).

A taxa de prevalência atual das EPs na população geral é estimada em 5,8%, enquanto a projeção do risco de EPs ao longo da vida é de 7,8% (MCGRATH *et al.*, 2016). Um estudo mais recente indicou uma estimativa de prevalência de 6,0% de EPs na população adulta, entre 18 a 64 anos, quando avaliadas por instrumentos validados e profissionais treinados

(MONSHOUWER *et al.*, 2022). Nos mais jovens, há indicativo que as EPs ocorram com maior frequência na infância, com prevalência de 17%, e na adolescência com 8% (KELLEHER *et al.*, 2013a), embora se discuta que esta taxa possa ser um pouco menor ao considerar aspectos próprios do neurodesenvolvimento (MCLAWHORN; JACKSON, 2020). De fato, estima-se que os primeiros relatos de EPs ao longo da vida sejam no final da adolescência e no início da fase adulta e projeta-se que um quarto ocorra após os 40 anos de idade, o que indica uma ampla faixa etária de risco entre 17 aos 41 anos (MCGRATH *et al.*, 2016). A respeito da incidência das EPs na população geral, aponta-se para uma média anual de 2,5% a 3,0% (LINSCOTT; VAN OS, 2013; VAN OS *et al.*, 2009), e para taxas de 1,9%, 3,7% e 4,6% para três, seis e nove anos de acompanhamento, respectivamente (MONSHOUWER *et al.*, 2022).

Aproximadamente 80% dos relatos de EPs são transitórios e 20% são persistentes (LINSCOTT; VAN OS, 2013). Efetivamente, 32,2% das pessoas manifestam apenas um episódio de EPs e 31,8% podem manifestar até cinco ocorrências durante a vida (MCGRATH *et al.*, 2015). Na adolescência, a ocorrência de EPs transitórias é estimada em 1/100 pessoas-ano e as EPs persistentes é de 0,6/100 pessoas-ano (SULLIVAN *et al.*, 2020). Na população adulta, um grande estudo indicou que uma em cada quatro pessoas que relataram EPs persistentes mantiveram o relato após o período de três anos, com taxa de 20,7%, e nove anos, com taxa de 3,4% (MONSHOUWER *et al.*, 2022). Ademais, 1,5% das pessoas com EPs persistentes apresentam algum desdobramento clínico, como sintomas de ansiedade ou depressão (RIMVALL *et al.*, 2021), propensão a desenvolver algum transtorno psicótico (LINSCOTT; VAN OS, 2013), além de alto risco de suicídio (DEVYLLDER *et al.*, 2020; YATES *et al.*, 2019).

As evidências de uma continuidade das manifestações psicóticas em população não clínica possibilitou um aprofundamento da investigação de diferentes fatores considerados de risco para a esquizofrenia, além de especulações a respeito de suas etiologias (LINSCOTT; VAN OS, 2010, 2013). Desse modo, características e fatores sociais, ambientais e biológicos que possam estar ligados aos mecanismos dos transtornos psicóticos podem ser investigados em pessoas da população geral com relatos de EPs (KELLEHER *et al.*, 2013c; MONSHOUWER *et al.*, 2022), com a vantagem de controle de variáveis confundidoras como duração de psicose não tratada, tempo de evolução da doença, aparecimento de comorbidades clínicas e exposição à psicofármacos.

1.2. FATORES SOCIODEMOGRÁFICO E AMBIENTAIS ASSOCIADOS ÀS EXPERIÊNCIAS PSICÓTICAS.

As evidências a respeito da ocorrência de EPs em homens e mulheres apontam para resultados divergentes. Embora dois grandes estudos não indiquem diferenças significativas nas frequências de EPs entre os sexos (LINSCOTT; VAN OS, 2013; MCGRATH *et al.*, 2016), há relatos de maior predomínio em homens (VAN OS *et al.*, 2009) e também em mulheres (MCGRATH *et al.*, 2015). A aparente contradição de resultados pode ser explicada por um estudo recente que apontou que as EPs associam-se mais fortemente ao sexo masculino, porém queixas associadas a estas experiências são mais comuns entre mulheres (STAINES *et al.*, 2022).

Características sociodemográficas, como possuir baixo poder socioeconômico e ter menos anos de escolaridade, associam-se ao maior risco e gravidade das EPs (LINSCOTT; VAN OS, 2013; LOCH *et al.*, 2017; MONSHOUWER *et al.*, 2022). Entretanto, viver em áreas urbanas de países de baixa e média renda não se relacionou às EPs (DEVYLDER *et al.*, 2018), como descrito em países de alta renda (LINSCOTT; VAN OS, 2010, 2013; VAN OS *et al.*, 2009). Curiosamente, em um grande estudo que envolveu a análise de 18 países as estimativas de prevalência das EPs foram de 6,8% em países de alta renda, 7,2% em países de renda média e 3,2% em países de baixa renda (MCGRATH *et al.*, 2015). Argumenta-se que, somados a esta desvantagem social, outros fatores ambientais como estar em maior vulnerabilidade para situações estressantes (DEVYLDER *et al.*, 2016), ter histórias de vivências traumáticas na infância (TROTТА; MURRAY; FISHER, 2015), fazer ou ter feito uso de substâncias psicoativas como a cannabis (RAGAZZI *et al.*, 2018) e outros fatores culturais possam influenciar nestas estimativas.

1.2.1. Vivências traumáticas na infância.

Embora não haja um consenso a respeito da definição sobre trauma na infância, entende-se que são experiências difíceis ou desagradáveis ainda em estágios precoces do desenvolvimento humano, mais precisamente antes dos 16 anos (HEIM *et al.*, 2010; MORGAN; GAYER-ANDERSON, 2016). Compreende-se por trauma situações adversas que envolvam abusos físicos, sexuais, abandono, negligência de cuidados básicos de saúde, *bullying*, perda parental entre outros (BERNSTEIN *et al.*, 1994; MORGAN; GAYER-ANDERSON, 2016). Diversos estudos têm demonstrado que estas vivências traumáticas estão ligadas a alterações biológicas, psicológicas e sociais de curto, médio e longo prazo na

vida de um indivíduo (CORSI-ZUELLI *et al.*, 2020; HEIM *et al.*, 2010; LOUREIRO *et al.*, 2021; MCGRATH *et al.*, 2017; VARESE *et al.*, 2012).

Com relação aos aspectos emocionais, o trauma na infância associa-se com a ideação suicida, transtorno de personalidade emocionalmente instável, transtornos depressivos, ansiosos e psicóticos, sendo responsável por 30% das condições de saúde mental na vida adulta (KESSLER *et al.*, 2010). Nos transtornos psicóticos, uma metanálise revelou uma forte associação entre as vivências traumáticas na infância e o risco de psicose, atribuindo estas adversidades a 33% dos casos (VARESE *et al.*, 2012). Em nosso meio, a prevalência de maus tratos na infância foi relatada por 43,9% dos pacientes em primeiro episódio psicótico (PEP) (CORSI-ZUELLI *et al.*, 2020), próximo ao que verificamos em estudo multinacional (16 centros da Europa e 1 no Brasil) onde 43,5% dos pacientes em PEP relataram ter vivenciado algum tipo de negligência e 40,7% algum tipo de abuso (SIDELI *et al.*, 2022). Ademais, as exposições às múltiplas adversidades ainda em estágios precoces, entre abusos e negligências, contribuem significativamente para o diagnóstico de esquizofrenia e outras psicoses (MORGAN; GAYER-ANDERSON, 2016).

De maneira semelhante, as EPs têm sido associadas com os traumas vividos precocemente (MONSHOUWER *et al.*, 2022; PIGNON *et al.*, 2021). O dado de uma metanálise relativamente recente indicou que as adversidades na infância aumentaram em até 76% o risco de EPs ao menos uma vez na vida (TROTТА; MURRAY; FISHER, 2015). Outro grande estudo que incluiu a análise de amostras de 17 países identificou que 31% dos primeiros relatos de EPs foram atribuídos aos diferentes tipos de traumas na infância (MCGRATH *et al.*, 2017). Em Ribeirão Preto e região, verificamos que a vivência de diversos traumas ocorridos na infância associou-se aos altos relatos de EPs positivas, negativas e depressivas (RAGAZZI *et al.*, 2020). Há diversos fios de evidências a respeito dos subtipos de adversidades vividas na infância relacionadas às EPs (BEGEMANN *et al.*, 2022). Por exemplo, ser vítima de *bullying* na infância ou na adolescência associou-se ao relato de EPs persistentes (FISHER *et al.*, 2013), com predomínio de alterações auditivas e visuais (MACKIE; CASTELLANOS-RYAN; CONROD, 2011) e crenças pouco plausíveis (WIGMAN *et al.*, 2011). Além disso, adultos com alto relato de EPs positivas estavam mais propensos a ter vivido abuso sexual e emocional quando crianças, com chances de três a cinco vezes maiores quando comparados aos controles saudáveis (DAALMAN *et al.*, 2012a). Na mesma linha, a agressão sexual e o estupro contribuíram para uma maior frequência de EPs em homens e mulheres (MURPHY *et al.*, 2013; SHEVLIN *et al.*, 2011). Especificamente, uma pessoa que, antes dos 16 anos, passou por ao menos um episódio de estupro ou vivenciou

algum tipo de agressão sexual esteve 3,3 vezes mais propensa a relatar EPs visuais e 3,5 vezes a relatar EPs auditivas (SHEVLIN *et al.*, 2011). Ainda, um estudo prospectivo revelou que a criança que foi exposta a violência doméstica, verbal ou física, esteve predisposta a usar cannabis na adolescência e relatar diferentes EPs quando adulta (KONINGS *et al.*, 2012).

Ressalta-se ainda que, como visto nos transtornos psicóticos, as vivências de diversificados e numerosos traumas na infância aumentam proporcionalmente a ocorrência de EPs, o que os estudos chamam de efeito dose-resposta (BEGEMANN; HERINGA; SOMMER, 2016; KELLEHER *et al.*, 2013b; KONINGS *et al.*, 2012; MORGAN; GAYER-ANDERSON, 2016; WOLKE *et al.*, 2014).

1.2.2. *Uso de cannabis alguma vez na vida.*

A cannabis é uma das substâncias psicoativas mais utilizadas em diversos países, com aproximadamente 192 milhões de usuários em todo o mundo entre as idades de 15 a 64 anos (UNITED NATIONS PUBLICATION, 2018). Evidências indicam que o abuso e a dependência de cannabis são maiores em pessoas com transtornos mentais com taxa de consumo de 10,1% maior em pessoas com esquizofrenia comparadas a população geral (DIEHL; CORDEIRO; LARANJEIRA, 2010). De maneira consistente, o uso desta substância tem sido associado como um fator de risco para diversos problemas de saúde mental, incluindo as psicoses (LARGE *et al.*, 2011; MARCONI *et al.*, 2016; MURRAY *et al.*, 2007; PEARSON; BERRY, 2019; VAN OS *et al.*, 2002; WAINBERG *et al.*, 2021; ZUARDI *et al.*, 2006).

Segundo dados de uma metanálise, o uso diário da cannabis pode aumentar a chance do desenvolvimento de um transtorno psicótico em até 3,9 vezes (MARCONI *et al.*, 2016). Em estudo caso-controle multinacional (16 centros da Europa e 1 no Brasil), verificamos que o uso diário de maconha aumentou em três vezes o risco de desenvolvimento de psicose, mas essa associação se tornou mais pronunciada, quando o uso diário era de maconha com alto teor de THC. Essas associações ficam ainda mais consistentes quando os dados de alguns centros europeus, onde há grande disponibilidade de variedades de maconha com alto teor de THC, foram analisados separadamente. O uso diário de maconha de alta potência aumentou em cinco vezes o risco de psicose em Londres e em nove vezes em Amsterdam (DI FORTI *et al.*, 2019). Ademais, um grande estudo global que envolveu mais de 230,000 sujeitos indicou que jovens usuários de cannabis estão em maior risco a desenvolverem sintomas psicóticos agudos que os usuários mais velhos (SCHOELER; FERRIS; WINSTOCK, 2022).

Nas duas últimas décadas, associações semelhantes têm sido encontradas entre amostras de pessoas com EPs e usuários de cannabis (RAGAZZI *et al.*, 2018, 2020). Algumas evidências apontam que o uso desta substância em qualquer momento da vida associa-se ao relato de EPs positiva e negativa em adolescentes e adultos (DENISSOFF *et al.*, 2022; HIDES *et al.*, 2009; SKINNER *et al.*, 2011; STEFANIS *et al.*, 2004). Mais especificamente, há dados consistentes que indicam que o uso frequente de cannabis está mais fortemente associado à alta ocorrência destas experiências (SAMI *et al.*, 2020; VERDOUX *et al.*, 2003; WAINBERG *et al.*, 2021), com uma taxa de incidência de 31% atribuída aos expostos à cannabis (KUEPPER *et al.*, 2011). Deste modo, aponta-se para um efeito dose-resposta onde a maior quantidade de cannabis consumida associa-se a ocorrências mais frequentes e intensas de EPs (STEFANIS *et al.*, 2004; WAINBERG *et al.*, 2021). Além disso, sugere-se que o consumo desta substância iniciada precocemente pode influenciar na frequência de EPs positiva e negativa, mais precisamente com início antes dos 15 anos (DENISSOFF *et al.*, 2022; KONINGS *et al.*, 2008; SCHUBART *et al.*, 2011; WAINBERG *et al.*, 2021).

Este corpo consistente de evidências sugere fortemente que a cannabis e os traumas na infância estão associados às EPs e aos transtornos psicóticos. Contudo, compreende-se que esta relação pode ser mais complexa do que se apresenta, podendo ser mediada ou potencializada por outras variáveis relevantes como fatores genéticos (WAINBERG *et al.*, 2021), cognitivos (FRYDECKA *et al.*, 2020), a inter-relação entre diferentes fatores ambientais (CARLYLE *et al.*, 2021) e entre fatores gene-ambiente (FONSECA-PEDRERO *et al.*, 2020; TAYLOR *et al.*, 2021).

1.3. FATORES BIOLÓGICOS ASSOCIADOS ÀS EXPERIÊNCIAS PSICÓTICAS.

A vulnerabilidade biológica tem sido apontada como um dos grandes fatores associados à etiologia das psicoses. Apesar disso, ainda hoje não há um biomarcador que consiga identificar possíveis casos deste transtorno psiquiátrico. De acordo com um dado recente, a esquizofrenia tem uma hereditariedade alta com taxa de 60% a 80% atribuídos aos diferentes genes (TRUBETSKOY *et al.*, 2022). De maneira semelhante, a carga genética apresenta-se como uma influência na ocorrência de EPs, com estimativa de 15% a 59% analisadas entre pares gêmeos (SHAKOOR *et al.*, 2015; TAYLOR *et al.*, 2021). Além disso, há indicativo de que alguns comportamentos maternos durante gestação como o uso de tabaco, cannabis, consumo excessivo de álcool e infecções gestacionais podem aumentar o risco para EPs (DORRINGTON *et al.*, 2014; FINE *et al.*, 2019; ZAMMIT *et al.*, 2009). Condições como nascer abaixo do baixo peso (DRAKESMITH *et al.*, 2016) e a desregulação

do sistema imunológico na infância também foram apontados como fatores de vulnerabilidade para as EPs (FÖCKING *et al.*, 2021; KHANDAKER *et al.*, 2014a; MONGAN *et al.*, 2021). Tomados em conjunto, os fatores supracitados implicariam em um impacto no desenvolvimento cerebral, afetando desde sua estrutura até seu funcionamento (ARARIPE NETO; BRESSAN; BUSATTO FILHO, 2007; KINROS; REICHENBERG; FRANGOU, 2010; LEWIS; LEVITT, 2002; RAPOPORT; GIEDD; GOGTAY, 2012; WEINBERGER, 1995).

1.3.1. Neurocognição

Embora o comprometimento neurocognitivo não seja um critério que integra o diagnóstico da esquizofrenia e outras psicoses, prejuízos na neurocognição são relatados desde as primeiras descrições deste transtorno psiquiátrico (KAHN, 2020; KAHN; KEEFE, 2013). De fato, é bem estabelecido que indivíduos com esquizofrenia apresentam deficiências significativas em uma ampla gama de domínios cognitivos (BARCH; CEASER, 2012; HEINRICHS; ZAKZANIS, 1998; REICHENBERG; HARVEY, 2007; ZANELLI *et al.*, 2010) e em diferentes momentos da doença (MCCLEERY *et al.*, 2014; PENG *et al.*, 2021).

Estima-se que parcela significativa dos pacientes com esquizofrenia manifeste um decréscimo na função cognitiva em indicadores pré-mórbidos, ainda na infância e adolescência (SHEFFIELD; KARCHER; BARCH, 2018). Especificamente, uma metanálise revelou que uma diminuição no quociente de inteligência (QI) previu casos futuros de esquizofrenia, com risco aumentado de 3,7% a cada ponto a menos no QI (KHANDAKER *et al.*, 2014b). Em pacientes em PEP, sem uso de medicação, estima-se que o comprometimento da capacidade cognitiva tenha prevalência de 85,1% dos casos (PENG *et al.*, 2021), enquanto em pacientes com esquizofrenia de longa data a deficiência neurocognitiva foi atribuída a 63,7% dos casos (SHEFFIELD; KARCHER; BARCH, 2018). Além disso, pacientes mais velhos e com histórico de internações constantes têm maior probabilidade de apresentarem um pior funcionamento cognitivo (HARVEY, 2014).

O comprometimento neurocognitivo se relaciona a um pior funcionamento social, ocupacional e piora a qualidade de vida do paciente (GREEN; KERN; HEATON, 2004; HUGHES *et al.*, 2003; JAVED; CHARLES, 2018; LEWANDOWSKI; COHEN; ONGUR, 2020; MCGRATH *et al.*, 2008; NUECHTERLEIN *et al.*, 2008). Ademais, destaca-se que estes prejuízos podem persistir mesmo após a remissão dos sintomas psicóticos (HARVEY, 2014), além de não apresentarem, até o momento, respostas satisfatórias a intervenção medicamentosa (ORTIZ-ORENDAIN *et al.*, 2019; TANDON; NASRALLAH; KESHAVAN,

2010). Por estes motivos, diferentes esforços vêm sendo realizados para compreender o papel da neurocognição na esquizofrenia, seja como um fator de risco ou peça chave relacionada à etiologia da doença (KAHN, 2020; KARCHER *et al.*, 2022).

Diversos fios de evidências apontam para numerosos domínios cognitivos com funcionalidade aquém do esperado neste transtorno psiquiátrico, contudo por muito tempo a heterogeneidade destes estudos limitou a caracterização da neurocognição nas psicoses (SHEFFIELD; KARCHER; BARCH, 2018). Por isso, a partir de uma grande iniciativa para a avaliação e tratamento da cognição na esquizofrenia definiram-se os domínios cognitivos que se encontram amplamente prejudicados neste transtorno. São eles: a velocidade de processamento, atenção, raciocínio e resolução de problemas, memória operativa, aprendizado visual, aprendizado verbal e cognição social (FIORAVANTI; BIANCHI; CINTI, 2012; GREEN *et al.*, 2004; KERN *et al.*, 2011).

Apesar disso, um número limitado de pesquisas preocupou-se até agora em avaliar prejuízos neurocognitivos nas EPs na população geral, de modo que há lacunas importantes neste campo de conhecimento (SHEFFIELD; KARCHER; BARCH, 2018). Sabe-se que o domínio cognitivo velocidade de processamento quando deficitário na infância foi preditor de EPs na adolescência (CAREY *et al.*, 2019; J. *et al.*, 2018; NIARCHOU *et al.*, 2013). Entretanto, esta associação ainda é pouco sólida em estudos transversais, confirmando-se em dois estudos (JABBEN *et al.*, 2007a; WIKSTROM *et al.*, 2015), mas refutada em outros (KORPONAY *et al.*, 2014; MOLLON *et al.*, 2016; TRASK *et al.*, 2021). De fato, considera-se a velocidade de processamento um domínio de grande alcance no funcionamento mental que tem influência no desempenho de outras importantes funções cognitivas (DICKINSON; RAMSEY; GOLD, 2007; KAIL; SALTHOUSE, 1994; SHEFFIELD; KARCHER; BARCH, 2018). Especificamente, este domínio refere-se à agilidade que um indivíduo apresenta na execução de determinadas tarefas (RANDERS *et al.*, 2020) que, em princípios psicométricos, define-se como o número de acertos que uma pessoa é capaz de dar em certa atividade em um espaço de tempo específico (DICKINSON; RAMSEY; GOLD, 2007). Na literatura a respeito da neurocognição na esquizofrenia, o prejuízo na velocidade de processamento associa-se aos estágios iniciais e crônicos da psicose (DICKINSON; HARVEY, 2009; GONZÁLEZ-BLANCH *et al.*, 2011; THUAIRE *et al.*, 2020), além de ser apontado como um forte indicador pré-mórbido deste transtorno (MOHN-HAUGEN *et al.*, 2022).

De modo semelhante, uma falha proveniente da atenção associa-se à esquizofrenia em diferentes momentos do quadro clínico (CORNBLETT; KEILP, 1994; LUCK; GOLD, 2022; RODRÍGUEZ-BLANCO *et al.*, 2017). Embora o seu conceito seja complexo e

multifacetado, a atenção inclui comportamentos como a capacidade que um sujeito tem de a) selecionar estímulos relevantes dentro vários outros; b) manter-se focado em uma tarefa durante um longo período de tempo; c) manter-se numa atividade mental complexa, como resolver conflitos; e d) conseguir ter alternância de foco (FIORAVANTI; BIANCHI; CINTI, 2012; LUCK; GOLD, 2022). Uma revisão recente revelou que pessoas com esquizofrenia possuem uma atenção restrita e intensa, ou seja, super focada, que pode direcionar-se para informações irrelevantes, internas e/ou externas, e com isso ocasionar conclusões distorcidas (LUCK; GOLD, 2022). Foi demonstrado que crianças com baixo desempenho em testes que avaliam o domínio cognitivo de atenção apresentam uma maior frequência de relatos de EPs na adolescência (MOLLON *et al.*, 2018; NIARCHOU *et al.*, 2013), embora este dado não tenha sido encontrado quando as amostras eram compostas apenas por adultos (KORPONAY *et al.*, 2014; WIKSTROM *et al.*, 2015). De fato, as diferentes composições e características amostrais podem restringir as comparações e possibilidades de generalizações dos resultados dos estudos.

Na mesma linha, a relação entre o prejuízo no raciocínio e resolução de problemas e as EPs é escassa e ainda pouco consistente. Foi demonstrada uma associação entre um déficit neste domínio cognitivo e as EPs em estudantes universitários (TALLENT; GOODING, 1999) e em adultos da comunidade (VAN DAEL *et al.*, 2006), porém este resultado não se replicou em amostras de crianças (BLANCHARD *et al.*, 2010; NIARCHOU *et al.*, 2013). Considera-se o raciocínio e resolução de problemas uma das operações cognitivas fundamentais das funções executivas (DIAMOND, 2020). Este domínio cognitivo tem a função de recolher informações do ambiente, ajudar a formar conceitos, trabalhar nos detalhes do problema e auxiliar na tomada de decisão (CRISTOFORI; COHEN-ZIMMERMAN; GRAFMAN, 2019; DIAMOND, 2020; SHEFFIELD; KARCHER; BARCH, 2018). Em pessoas com esquizofrenia pode ocorrer uma falha de execução neste domínio cognitivo que pode refletir em comportamentos precipitados e uma tomada de decisão prejudicada (FIORAVANTI; BIANCHI; CINTI, 2012; SHEFFIELD; KARCHER; BARCH, 2018). Em decorrência desta falha cognitiva, o viés de raciocínio chamado *jumping to conclusions* (em tradução livre: pular para conclusões) é amplamente relatado em pacientes psicóticos e refere-se literalmente para o comportamento de tirar conclusões precipitadas (EVANS; AVERBECK; FURL, 2015; REININGHAUS *et al.*, 2019; SNYDER *et al.*, 2008; TRIPOLI *et al.*, 2021).

A memória operativa refere-se à manipulação e armazenamento temporário de informações relevantes para a execução de tarefas de curto prazo sendo fundamental para o

aprendizado humano e para as funções executivas (BADDELEY, 1992; DIAMOND, 2020). É bem descrito na literatura que pacientes com esquizofrenia demonstram um amplo déficit neste domínio cognitivo (FORBES *et al.*, 2009; LEE; PARK, 2005; ZILLES *et al.*, 2013) desde fases muito iniciais da doença (FIORAVANTI; BIANCHI; CINTI, 2012; ZHOU *et al.*, 2022). Apesar disso, as evidências a respeito da memória operativa e as EPs na população geral ainda não estão esclarecidas. Há evidências de que a memória operativa esteja prejudicada em pessoas com altos relatos de EPs positivas (ABU-AKEL; RENIERS; WOOD, 2016; MOLLON; MORGAN; REICHENBERG, 2016; TALLENT; GOODING, 1999) e negativas (ABU-AKEL; RENIERS; WOOD, 2016), embora estes resultados não tenham sido identificados em alguns estudos (BLANCHARD *et al.*, 2010; CHHABRA; BADCOCK; MAYBERY, 2013; MOLLON *et al.*, 2018; NIARCHOU *et al.*, 2013). As diferentes formas de coleta e os diversos instrumentos usados para a apropriação dos relatos de EPs podem ter influenciado nestes resultados. Um estudo recente indicou que há diferenças significativas na ocorrência das EPs quando autorrelatadas e aquelas avaliadas por instrumento aplicado por profissional habilitado (MONSHOUWER *et al.*, 2022). Por este motivo, o uso de instrumento padrão tem sido recomendado (LEE *et al.*, 2015).

De maneira semelhante, os dados a respeito da associação entre os domínios cognitivos de aprendizagem verbal e aprendizagem visual e as EPs na população geral são pouco consistentes. Sabe-se que crianças que tiveram um alto relato de EPs mostraram limitações na linguagem verbal e nas habilidades motoras quando comparadas a controles (BLANCHARD *et al.*, 2010). Entretanto, um grande estudo longitudinal não indicou associação entre desempenho em habilidades viso-espacial na infância e alta frequência de EPs na adolescência (MOLLON *et al.*, 2018). Além disso, embora dois estudos tenham demonstrado que adultos com alto relato de EPs apresentaram baixa habilidade no aprendizado verbal (CARRIGAN *et al.*, 2017; MOLLON *et al.*, 2016), este resultado não foi identificado em um estudo (WIKSTROM *et al.*, 2015). Há evidências na literatura que as aprendizagens verbais e visuais apresentam-se deficitárias em alguns pacientes com esquizofrenia desde os estágios iniciais da doença (KERN *et al.*, 2011; MOHN-HAUGEN *et al.*, 2022; SHEFFIELD; KARCHER; BARCH, 2018). Recentemente, duas grandes revisões sistemáticas indicaram que estes domínios cognitivos podem estar deficitários antes mesmo do PEP, iniciando-se ainda na primeira infância e sendo identificadas como atrasos no desenvolvimento (SHEFFIELD; KARCHER; BARCH, 2018), em particular a habilidade viso-espacial (MOHN-HAUGEN *et al.*, 2022).

A cognição social tem sido considerada um dos domínios responsáveis pelo pobre funcionamento social presente em alguns dos pacientes com esquizofrenia (TOGNIN *et al.*, 2020; TRIPOLI *et al.*, 2021). Na literatura, há evidências de que existe um prejuízo no reconhecimento facial geral e, principalmente, nas faces de medo e raiva em pacientes crônicos e em PEP (ANDRIC *et al.*, 2016b; ATHANASSIOU *et al.*, 2021; BARKL *et al.*, 2014; CALDIROLI *et al.*, 2016; FETT; MAAT, 2013; ROMERO-FERREIRO *et al.*, 2016). Este domínio refere-se à forma como os seres humanos pensam e definem as suas relações sociais e, especificamente, apresenta-se na maneira como um indivíduo reconhece emoções e como percebe e interpreta os ambientes e os contextos (GREEN *et al.*, 2008; PINKHAM *et al.*, 2014). Nas EPs sabe-se pouco a respeito desta caracterização. Um estudo longitudinal não encontrou associação preditiva entre a identificação de emoções faciais e EPs nos adolescentes (STEENHUIS *et al.*, 2020), embora dados transversais indicam relação entre o pior reconhecimento da face de tristeza (RODDY *et al.*, 2012) e da face de medo (PELLETIER *et al.*, 2013) em crianças e jovens adultos, ambos com alta frequência de EPs.

Destaca-se que, embora os domínios neurocognitivos sejam analisados separadamente compreende-se que o seu funcionamento acontece de forma complexa operando em áreas cerebrais que trabalham em conjunto com redes neurais em larga escala (BRESSLER; MENON, 2010; DI CRISTO; CHATTOPADHYAYA, 2020).

1.3.2. *Conectividade funcional em redes em estrado de repouso*

Entre os pressupostos biológicos associados aos mecanismos da esquizofrenia, a hipótese da desconectividade funcional sugere que ocorra uma falha na neuromodulação sináptica e, como consequência, haja uma alteração na integração funcional do cérebro, especificamente nas redes neurais (BRESSLER; MENON, 2010; DEL FABRO *et al.*, 2021; FRISTON *et al.*, 1998). Deste modo, diversos fios de evidência apoiam que este transtorno psiquiátrico é caracterizado por anormalidades na conectividade funcional cerebral de maneira generalizada sendo elas responsáveis pelos principais sintomas da doença (BRESSLER; MENON, 2010; DONG *et al.*, 2018; PETERSSON-YEO *et al.*, 2011).

A conectividade funcional é um processo que se refere à ativação sincrônica de determinadas áreas cerebrais, as chamadas redes, durante a execução de tarefas ou procedimentos mentais (BRESSLER; MENON, 2010; DI; BISWAL, 2015). Já a rede é considerada uma representação matemática de um mundo real complexo e é definida com um conjunto de nós e conexões estabelecidas entre pares destes nós (BRESSLER; MENON, 2010; POWER *et al.*, 2011). Efetivamente, os nós das redes representam as regiões do cérebro

e a conexão entre eles representa a conectividade funcional estabelecida (RUBINOV; SPORNS, 2010).

Sem dúvida, a possibilidade de analisar imagens cerebrais contribuiu muito para compreensão de como o cérebro humano funciona e se estrutura (BRESSLER; MENON, 2010) além de ampliar o conhecimento a respeito da neurobiologia dos transtornos mentais (ALLOZA *et al.*, 2020a). A ressonância magnética funcional é uma técnica de neuroimagem não invasiva com a capacidade de observar a dinâmica das conexões cerebrais *in vivo* e que tem sido usada para investigar a conectividade funcional cerebral de pessoas com esquizofrenia (DOSENBACH *et al.*, 2007; FRISTON *et al.*, 1998; RAICHLE *et al.*, 2001). Entre os seus métodos, a imagem do cérebro em estado de repouso (*resting state*) permite que o funcionamento deste órgão seja analisado em seu estado basal, ou seja, sem ocupação ativa na execução de uma determinada tarefa (RAICHLE *et al.*, 2001). Analisar o cérebro em estado de repouso parte da proposição de que ele está constantemente em funcionamento e, portanto, está permanentemente ativo (RAICHLE *et al.*, 2001).

Embora a hipótese da desconectividade funcional aponte para uma desconexão generalizada, evidências têm ressaltado que três redes em grande escala apresentam anormalidades no cérebro de pessoas com esquizofrenia, sendo as redes Rede de Modo Padrão (*Default Mode Network*, DMN), Fronto-Parietal (FP) e de Saliência (*Salience Network*, SN) (DEL FABRO *et al.*, 2021; DONG *et al.*, 2018; O'NEILL; MECHELLI; BHATTACHARYYA, 2019; PETTERSSON-YEO *et al.*, 2011). Estas três redes, quando funcionando normalmente, operam de maneira conjunta alternando entre ativação e desativação nas redes DMN e FP, mediadas pela rede SN, sendo elas as responsáveis por comportamentos e cognições (ALLOZA *et al.*, 2020a; DEL FABRO *et al.*, 2021; MENON, 2011).

A DMN está associada ao estado de repouso do cérebro e tem sido relacionada a processos mentais internamente dirigidos que envolvem memórias de autorreferência, percepção a respeito de si e automonitoramento (BUCKNER; ANDREWS-HANNA; SCHACTER, 2008; MENON, 2011). Deste modo, sugere-se que, mesmo na ausência de tarefas, o cérebro tende a vagar para pensamentos autodirigidos como recordações (ANDREWS-HANNA *et al.*, 2010; RAICHLE *et al.*, 2001). Esta rede está apoiada por regiões como o córtex pré-frontal medial, córtex precúneo (ou precuneus), cíngulo posterior e parietal lateral bilateral (WHITFIELD-GABRIELI; NIETO-CASTANON, 2012). A rede FP, ou mais comumente chamada de central executiva, tem sido associada às funções cognitivas de altos níveis, como o controle executivo, planejamento de tarefas, tomada de decisão,

controle da atenção e memória operativa (DOSENBACH *et al.*, 2007; MENON, 2011; SEELEY *et al.*, 2007). As regiões que ancoram esta rede são o córtex pré-frontal lateral e o córtex parietal posterior, bilaterais (WHITFIELD-GABRIELI; NIETO-CASTANON, 2012). Já a SN vai envolver a integração, seleção e monitoramento de estímulos internos e externos decorrentes de informações sensoriais, emocionais e cognitivas (BRESSLER; MENON, 2010). As regiões cerebrais que dão suporte a este rede são o cíngulo anterior, a ínsula anterior, o córtex pré-frontal rostral e o giro supramarginal bilaterais (WHITFIELD-GABRIELI; NIETO-CASTANON, 2012).

De acordo com dados de uma metanálise, em pessoas com esquizofrenia crônica ocorre um predomínio da hipoconectividade dentro e entre diferentes redes, embora também aconteça uma hiperconectividade entre elas (DONG *et al.*, 2018). Especificamente, na DMN houve uma hipoconectividade entre as regiões do córtex cíngulo anterior e o córtex pré-frontal medial, e na SN a hipoconectividade aconteceu nas entre as regiões do putâmen e córtex cíngulo anterior (DONG *et al.*, 2018). Além disso, foi observada hipoconectividade entre a DMN e regiões da SN, com predomínio do córtex cíngulo anterior e a ínsula, na DMN e uma região da FP, no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, e na SN e a FP nas regiões do córtex parietal posterior estendendo-se ao precúneo (DONG *et al.*, 2018). Ademais, o estudo demonstrou hipoconectividade entre a SN e rede talâmica e hiperconectividade entre a SN e a rede afetiva.

Em pacientes em PEP identificou-se desconexão funcional dentro e entre redes em estado de repouso (O'NEILL; MECHELLI; BHATTACHARYYA, 2019), embora com algumas distinções das alterações encontradas em pessoas com esquizofrenia crônica (DONG *et al.*, 2018). Uma metanálise recente relatou que algumas regiões dentro da DMN, como o giro orbital medial e o giro cíngulo ventral anterior, e da FP, com *clusters* no córtex pré-frontal dorso bilateral, estavam em hipoconectividade quando comparadas aos controles (O'NEILL; MECHELLI; BHATTACHARYYA, 2019). Ainda, relatou-se que a SN apresentou hipoconectividade com regiões da DMN e FP, com *clusters* no giro temporal medial bilateral (O'NEILL; MECHELLI; BHATTACHARYYA, 2019). Além disso, a rede FP também apresentou hiperconectividade entre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e o lobo temporal posterior em pacientes em PEP (O'NEILL; MECHELLI; BHATTACHARYYA, 2019).

Além das possíveis diferenças metodológicas, características como tempo e progressão da doença, o uso da medicação e a exposição prolongada a outros tratamentos podem estar associadas a estas inconsistências, pois possivelmente interferem na comunicação das redes

neurais. Apesar disso, poucos são os estudos que analisaram a conectividade funcional das redes em estado de repouso em pessoas da população geral com EPs (AMICO *et al.*, 2017; HUA *et al.*, 2019; ORR; TURNER; MITTAL, 2014).

Na rede DMN foi encontrada uma diminuição na conectividade funcional entre o córtex cingulado anterior esquerdo e o córtex temporal inferior esquerdo, porém também ocorreu uma hiperconectividade entre o córtex cingulado anterior direito e o putâmen direito em pessoas com EPs (AMICO *et al.*, 2017). Além disso, esta rede apresentou hipoconectividade entre sub-regiões estriadas e corticais (HUA *et al.*, 2019).

Os dados a respeito da conectividade funcional da rede FP em pessoas com EPs são divergentes. Foi encontrada uma hiperconectividade entre a rede FP e o córtex pré-frontal anterior direito e o lobo parietal inferior direito em pessoas com EPs positiva em comparação a controles (ORR; TURNER; MITTAL, 2014). Por outro lado, esta mesma rede mostrou-se com conectividade reduzida entre o córtex pré-frontal dorsolateral direito e opérculo frontal inferior esquerdo em pessoas com EPs com predomínio de distorções auditivas e visuais (AMICO *et al.*, 2017). Ainda, em outro estudo a rede FP apresentou-se com a conectividade funcional inalterada (HUA *et al.*, 2019).

Destaca-se que o único dado a respeito da rede SN indicou hipoconectividade entre córtex cingulado anterior dorsal direito e o giro pré-central esquerdo (AMICO *et al.*, 2017).

Justificativa do estudo

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Embora exista uma quantidade crescente de pesquisas voltadas para a compreensão dos mecanismos envolvidos na esquizofrenia, ainda hoje o que se sabe é relativamente limitado. Evidências epidemiológicas consistentes indicam que causas multifatoriais provenientes da interação sinérgica entre fatores ambientais e biológicos sejam decisivas para o desenvolvimento deste transtorno psiquiátrico. É bem descrito na literatura a influência da experiência do trauma na infância e do uso de cannabis. Além disso, fatores neurocognitivos e neurobiológicos têm sido apontados como peças-chave para a compreensão da fisiopatologia desta doença, além de poder auxiliar na acurácia do diagnóstico e ampliar possibilidades de tratamento. O estudo das EPs tem sido uma estratégia viável para avaliar a relação e interação entre fatores de risco ambientais e biológicos por serem relativamente mais prevalentes e livres de variáveis intervenientes comparadas a amostras de pacientes e as evidentes limitações dos modelos animais. Apesar disso, o número de estudos que visam avaliar os domínios cognitivos e a conectividade funcional do cérebro de pessoas com EPs provenientes da população geral ainda é escasso.

Por este motivo, como originalidade deste estudo, investigamos a existência de possíveis alterações neurocognitivas e neurobiológicas associadas às altas ocorrências de EPs em uma amostra de base populacional que, em estudo anterior, associou-se com a experiência de traumas graves na infância e com o uso de cannabis na vida (RAGAZZI *et al.*, 2020). Espera-se que pessoas que relatam alta ocorrência de EPs manifestem prejuízos neurocognitivos e desconectividade funcional em redes em estado de repouso. O intuito é dar continuidade às nossas descobertas e auxiliar na identificação de fatores ambientais e biológicos envolvidos nos mecanismos etiológicos das psicoses e, com isso, oferecer subsídios para a proposição de futuras ações preventivas e interventivas.

Portanto, o ineditismo deste estudo baseia-se na especulação e integração de diferentes fatores considerados de risco para a esquizofrenia, ambientais e biológicos, em uma amostra representativa da população em risco para psicose, incluindo irmãos não afetados de pacientes psicóticos. Além disso, considera-se que realizar um estudo com estas características em um país emergente do hemisfério sul possa trazer contribuições relevantes para esse campo de conhecimento, uma vez que particularidades econômicas, culturais e biológicas podem influenciar na ocorrência das EPs (DEVYLDER *et al.*, 2016, 2018). Ademais, em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo realizado no Brasil com tais características.

Objetivos e Hipóteses

3. OBJETIVOS E HIPÓTESES

Este é um estudo exploratório com o objetivo de verificar possíveis alterações neurocognitivas e neurobiológicas em amostra não clínica de pessoas da população geral com relato de EPs persistentes (EPs altas), comparadas com pessoas com relato de EPs transitórias ou ausentes (EPs baixa).

Os objetivos específicos foram:

a) Explorar o perfil neurocognitivo (atenção, raciocínio e resolução de problemas, cognição social, velocidade de processamento, aprendizado visual, memória operativa, aprendizado verbal e QI breve atual) de indivíduos da população geral com altas EPs em comparação com indivíduos com EPs baixas ou ausentes (**Capítulo 4**).

b) Identificar alterações no padrão de intraconectividade e de interconectividade funcional das redes em estado de repouso Rede de Modo Padrão (*Default Mode Network*, DMN), Fronto-Parietal (FP) e de Saliência (*Salience Network*, SN) avaliados por meio de ressonância magnética funcional, em indivíduos com altas EPs em comparação com indivíduos com baixa EPs (**Capítulo 5**);

c) Explorar possíveis alterações no padrão de intraconectividade funcional de outras seis redes em estado de repouso do atlas CONNs *Resting-State Network* sendo a sensório motor (*sensorimotor*), atenção dorsal (*dorsal attention*), visual (*visual*), linguagem (*language*) e cerebelar (*cerebellar*) (**Capítulo 5**).

Hipóteses:

A hipótese geral deste estudo é que pessoas com altas EPs apresentarão alterações em domínios neurocognitivos e na conectividade funcional do cérebro quando comparadas com pessoas com EPs baixas/ausentes. Ainda, estas alterações serão semelhantes com as alterações neurocognitivas e neurobiológicas relatadas na literatura a respeito de pacientes com esquizofrenia.

Especificamente, espera-se que pessoas com alta ocorrência de EPs apresentarão (i) prejuízos cognitivos em alguns dos domínios de atenção, raciocínio e resolução de problemas, cognição social, velocidade de processamento, aprendizado visual, memória de trabalho, aprendizado verbal e QI breve atual e (ii) e diminuição na conectividade funcional nas redes em estado de repouso, especialmente nas três redes Rede de Modo Padrão (*Default Mode Network*, DMN), Fronto-Parietal (FP) e de Saliência (*Salience Network*, SN).

*Alterações neurocognitivas e altas
experiências psicóticas em uma
amostra de base populacional*

4. ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS E ALTAS EXPERIÊNCIAS PSICÓTICAS EM UMA AMOSTRA DE BASE POPULACIONAL.

4.1. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1.1. Contextualização do estudo

Este estudo observacional, com delineamento transversal, faz parte do estudo “Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos: determinantes sociais e biológicos, (STREAM de *Schizophrenia and other psychosis Translational Research: Environment and Molecular Biology*)”, que objetivou estimar a incidência de esquizofrenia e outras psicoses na região de Ribeirão Preto – SP e investigar possíveis interações entre fatores ambientais e biológicos nestes transtornos mentais (projeto financiado pela FAPESP, 2012/05178-0) (DEL-BEN *et al.*, 2019). O STREAM integra o consórcio internacional multicêntrico *European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions* (EU-GEI; www.eu-gei.eu) que investiga a etiologia, os mecanismos e prognóstico da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos (GAYER-ANDERSON *et al.*, 2020; VAN OS *et al.*, 2014).

O STREAM foi conduzido na região do décimo-terceiro Departamento Regional de Saúde do Estado de São Paulo - sede Ribeirão Preto (DRS XIII) que, além de Ribeirão Preto, inclui os seguintes 25 municípios: Altinópolis, Barrinha, Batatais, Brodowski, Cajuru, Cássia dos Coqueiros, Cravinhos, Dumont, Guariba, Guatapar, Jaboticabal, Jardinópolis, Luís Antnio, Monte Alto, Pitangueiras, Pontal, Pradópolis, Santa Cruz da Esperança, Santa Rita do Passa Quatro, Santa Rosa de Viterbo, Santo Antnio da Alegria, São Simão, Serra Azul, Serrana e Sertãozinho.

A coleta de dados aconteceu de maneira sistematizada e foi caracterizada por extensa sequência de instrumentos e procedimentos padronizados de acordo com o protocolo do estudo multicêntrico EU-GEI, na seguinte ordem: 1. Avaliao diagnóstica; 2. Avaliao psicossocial e sociodemográfica; 3. Avaliao neurocognitiva; 4. Coleta de material biológico (que não serão avaliados neste estudo) e 5. Exame de ressonância magnética do cérebro.

A aplicao da bateria de instrumentos foi realizada em locais e horários convenientes aos participantes, sendo a maioria das coletas realizadas em visitas domiciliares, e tiveram durao média de três horas com até três sessões para a finalizao.

Para as avaliaes, compuseram a equipe de pesquisa 14 psicólogas e duas enfermeiras que coletavam os dados, sempre em duplas, de segunda a sábado, no período de

três anos. Todos os colaboradores de pesquisa do projeto STREAM fizeram treinamento dos instrumentos aplicados no estudo.

Com o consórcio internacional EU-GEI, foram realizados treinamentos *online* por meio de vídeos de entrevistas realizadas com pacientes psicóticos. Os pesquisadores envolvidos na coleta de dados foram registrados na plataforma do EU-GEI e instruídos a registrar, eletronicamente e de forma independente, as suas respostas para os itens componentes dos instrumentos incluídos no projeto original. O treinamento foi realizado até que houvesse um nível de concordância considerado satisfatório pelos coordenadores do projeto multicêntrico.

Adicionalmente, durante todo o período de coleta de dados, foram realizadas supervisões semanais com profissionais de saúde mental experientes visando a manutenção dos níveis de concordância entre os colaboradores de pesquisa obtidos com o treinamento inicial e correção de possíveis inconsistências.

Os dados coletados no projeto STREAM foram armazenados na plataforma *online* do consórcio internacional EU-GEI. A digitação dos dados de todos os instrumentos passou por uma dupla checagem para busca de eventuais inconsistências. Após a completude da digitação dos dados, arquivos em planilha Excel foram enviados para cada centro participante do consórcio internacional para nova checagem da consistência dos dados.

4.1.2. Aspectos éticos

O projeto STREAM, do qual este subprojeto faz parte, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP/USP), processo HCRP nº 12606/2012, em sua 357ª Reunião Ordinária realizada em 03/12/2012 (ANEXO 1).

Aos participantes que concordaram em colaborar com a pesquisa foi garantido o sigilo de suas informações e a possibilidade de se retirar do estudo quando desejassem, não acarretando nenhuma forma de prejuízo. Todos os participantes assinaram, em duas vias, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2) com todas as informações relevantes sobre a pesquisa e telefones para contato.

4.1.3. Constituição da amostra com base na população geral

A amostra do STREAM foi composta por: a) indivíduos de 16 a 64 anos, moradores do DRS XIII, em primeiro contato com serviço de saúde mental devido a sintomas psicóticos psicótico, no período de 01/04/2012 a 31/12/2015; b) indivíduos de 16 a 64 anos, moradores

do DRS XIII, sem história atual ou pregressa de sintomas psicóticos, identificados por busca ativa para a composição de amostra representativa de base populacional; c) irmãos não afetados de pacientes em primeiro episódio psicóticos incluídos no estudo STREAM, com idade ente 16 e 64 anos, também moradores do DRS XIII. Foram excluídos, de ambos os grupos, pessoas com limitação física ou cognitiva para a realização dos testes neurocognitivos sendo elas autorrelatada ou visivelmente notadas pelos avaliadores.

Especificamente para este estudo, a amostra foi composta pelas pessoas da comunidade e pelos irmãos não afetados.

a) O grupo “pessoas da comunidade” foi constituído por uma amostra representativa da população em risco a partir da base populacional do DRS XIII. Para garantir a representatividade da amostra, foram usadas informações referentes ao número de habitantes dos 26 municípios obtidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (www.ibge.gov.br), e o perfil sociodemográfico desta população, considerando sexo, idade e perfil econômico. Ainda, a quantidade de participantes foi estimada a partir dos dados do IBGE, com base no eleitorado de 2010, e de acordo com a distribuição populacional por sexo e faixa etária de moradores de Ribeirão Preto e mais oito cidades da região sendo, Cravinhos, Jaboticabal, Guatapar, Barrinha, Sertãozinho, Pradópolis, Santo Antnio da Alegria e Brodowski.

Realizou-se uma captao ativa destes participantes por meio de setores censitários do IBGE selecionados aleatoriamente. A busca se iniciava no primeiro endereço descrito no setor e se estendia até que fosse encontrado um voluntário que se encaixasse nos critérios de inclusão e disponível para participar da pesquisa. As visitas foram realizadas em diferentes períodos do dia e da semana e tiveram início em Ribeirão Preto no mês de fevereiro de 2013. Nas cidades de Cravinhos, Jaboticabal, Guatapar, Barrinha, Sertãozinho, Pradópolis, Santo Antnio da Alegria e Brodowski (apresentados em ordem de captao) tiveram início em fevereiro de 2014. Até que a nossa amostra fosse completamente composta, foram realizadas ao todo 9.208 tentativas, com mediana de 15,0 (variância 1 - 334) tentativas por setor censitário.

b) O grupo “irmãos não afetados de pacientes psicóticos” foi constituído a partir dos pacientes selecionados para o estudo maior. Para que a participao deste irmão fosse efetivada era necessária a anuência verbal do paciente em PEP a respeito da inclusão do seu familiar. A inclusão de um grupo de irmãos foi considerada importante para investigar o

impacto e a interação das variáveis biológicas e socioambientais que possam ser consideradas de risco e/ou confundidoras.

4.1.4. Instrumentos de avaliação

4.1.4.1. Avaliação de variáveis sociodemográficas e ambientais de risco

4.1.4.1.1. Entrevista sociodemográfica modificada (*Medical Research Council – MRC*)

Para a caracterização sociodemográfica como idade, sexo e escolaridade foi usada a MRC – modificada (MALLETT, 1997).

4.1.4.1.2. Questionário sobre Traumas na Infância (*Childhood Trauma Questionnaire - CTQ*)

O CTQ (BERNSTEIN *et al.*, 2003; GRASSI-OLIVEIRA; STEIN; PEZZI, 2006), traduzido e validado para uso no Brasil, é uma escala autoaplicável, direcionado para adolescentes e adultos, que investiga cinco componentes traumáticos na infância que ocorreram antes dos 17 anos de vida, sendo abuso físico, abuso emocional, abuso sexual, negligência física e negligência emocional.

Neste estudo foi usada a versão breve do CTQ que contém 25 itens. Este instrumento visa produzir escores para cada um dos cinco tipos de trauma precoce, assim como um escore total, a partir de uma escala likert de cinco pontos entre nunca (1) e muito frequentemente (5) (ANEXO 3).

4.1.4.1.3. Questionário de Experiências com Maconha (*Cannabis Experience Questionnaire - CEQ*)

O CEQ (FORTI; MARCOS.; ET AL., 2009) é um instrumento de avaliação composto por 16 questões que tem o objetivo de detalhar o padrão do uso da maconha e de outras substâncias psicoativas. Suas questões incluem data da primeira vez que experimentou a droga, frequência de uso, gastos mantidos com a substância, além de sintomas relacionados ao seu consumo (ANEXO 4). Este instrumento foi traduzido e adaptado para o português pelos autores do projeto temático e submetido à retrotradução.

4.1.4.2. Avaliação das Experiências Psicóticas

4.1.4.2.1. A Escala de Avaliação das Experiências Psíquicas na Comunidade (*Community Assessment of Psychic Experiences - CAPE*)

A CAPE (STEFANIS *et al.*, 2002) é um instrumento de autorrelato, aplicada em adolescentes e adultos, que tem o objetivo geral de avaliar a ocorrência das EPs na população não clínica. Estas EPs podem ter ocorrido em qualquer momento da história de vida e, por isso, as questões do instrumento iniciam com “Alguma vez”. O registro é feito em duas escalas likert, a primeira que avalia quatro níveis de frequência/intensidade de EPs (1 - nunca, 2 - algumas vezes, 3 - frequentemente e 4 - quase sempre) e, uma segunda escala que avalia o grau de sofrimento, caso tenha ocorrido, (1 - nenhum, 2 - pouco, 3 - moderado e 4- muito) (ANEXO 5). Além disso, a avaliação das EPs pela CAPE é feita em uma abordagem tridimensional, sendo uma dimensão positiva que objetiva avaliar experiências referentes aos sintomas psicóticos positivos (por exemplo, “Alguma vez, você achou que estava sendo perseguido de alguma forma?”); uma dimensão negativa que avalia experiências referentes aos sintomas negativos (por exemplo, “Alguma vez, você achou que não era uma pessoa muito animada?”) e uma dimensão depressiva (por exemplo, “Alguma vez, você chorava por nada?”).

O processo de tradução e adaptação da CAPE para a versão brasileira foi realizado pelo grupo de pesquisa do projeto STREAM. A tradução foi realizada de maneira independente por dois doutores em saúde mental e a versão final de consenso contou com a participação de um terceiro especialista na área. A retrotradução foi feita por pesquisadora bilíngue vinculada ao consórcio EU-GEI. A sua validade psicométrica foi testada na população brasileira e obteve bons índices de ajustamento (RAGAZZI *et al.*, 2020).

A versão brasileira da CAPE possui 33 itens no total que são distribuídos em 13 itens na dimensão positiva, 12 na dimensão negativa e oito na dimensão depressiva (RAGAZZI *et al.*, 2020). A escala fornece uma pontuação para cada uma das suas três dimensões referentes a somatória das respostas obtidas. Este instrumento não possui um ponto de corte, pois considera-se que escores mais elevados correspondam a uma maior frequência/intensidade de EPs na história de vida do indivíduo, assim como o grau de sofrimento.

4.1.4.2.2. *Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (Structured Clinical Interview - SCID)*

Para a confirmação da não existência de qualquer transtorno psicótico entre os participantes deste estudo foi usada a versão não clínica da SCID (FIRST *et al.*, 1997). A SCID é uma entrevista semiestruturada que tem como objetivo realizar o diagnóstico psiquiátrico de acordo com os critérios propostos pela quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994).

A primeira parte da SCID é uma revisão geral onde são identificados dados demográficos, história escolar, história ocupacional, início e evolução da doença, história de tratamento e o contexto ambiental. A segunda parte é composta por módulos de acordo com as categorias diagnósticas do Eixo 1 do DSM-IV. Cada módulo contém perguntas relacionadas aos critérios para os transtornos mentais e são pontuadas de acordo com o julgamento clínico do entrevistador e de outras fontes de informações como prontuário médico, profissional de saúde e familiares. A SCID versão clínica (SCID-CV) em estudo brasileiro obteve bom índice de confiabilidade (DEL BEN *et al.*, 2001).

4.1.4.3. Avaliação das variáveis neurocognitivas

4.1.4.3.1. Ruído branco (White noise):

O Ruído Branco (GALDOS *et al.*, 2011) é uma tarefa criada para avaliar viés de atribuição de eventos aleatórios e, neste estudo, foi usada para a avaliação do domínio cognitivo de atenção/vigilância. Para tal, é usado um software de estimulação E-prime 1.1 (*Psychology Software Tools, Pittsburgh, Pensilvânia*) com o uso de um computador e um fone de ouvido. Nesta tarefa, o participante era convidado a escutar 75 fragmentos de ruídos sendo que destes, 25 eram um ruído mais a apresentação, concomitante, de alguma frase audível (ex: “Eu gosto mais de peixe do que de frango”; “Hoje está um dia quente”); outros 25 fragmentos eram um ruído e apresentação simultânea de uma frase vagamente audível; e 25 estímulos eram apenas a apresentação de um ruído, o ruído branco.

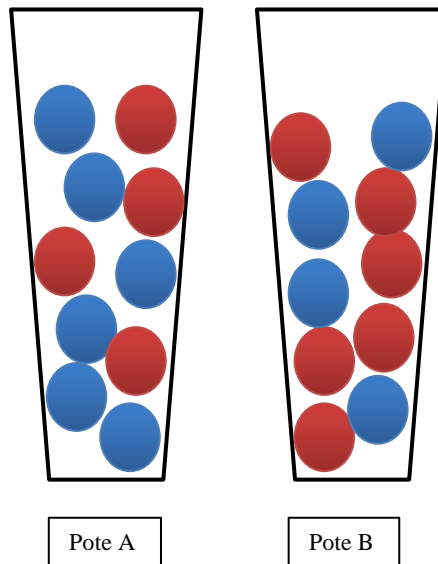
A apresentação destes 75 fragmentos de ruídos aconteceu em ordem aleatória que era selecionada pelo *software*. Após o estímulo sonoro o participante era questionado a respeito do que foi ouvido (“O que você ouviu?”) e eram oferecidas cinco opções de resposta: 1) ouvi algo positivo; 2) ouvi algo negativo; 3) ouvi algo neutro; 4) eu não tenho certeza e 5) eu não ouvi nada (ANEXO 6). A duração da aplicação da tarefa foi de aproximadamente 15 min.

4.1.4.3.2. Tarefas de Contas (Beads Task)

A tarefa de contas (GARETY; HEMSLEY; WESSELY, 1991) é um teste computadorizado criado para avaliar viés de raciocínio probabilístico e, neste estudo, foi usado para avaliar o domínio cognitivo raciocínio e solução de problemas. A tarefa tem início com a apresentação de dois potes (A e B) com diferentes proporções de bolas vermelhas e azuis (**Figura 2**). O pote A com 60 bolas azuis e 40 bolas vermelhas e o pote B com 60 bolas vermelhas e 40 bolas azuis. Os participantes eram informados que o computador selecionaria, aleatoriamente, um dos potes e que as bolas seriam retiradas, uma de cada vez e sempre deste

mesmo pote, e apresentadas a ele. A tarefa era decidir de qual pote as bolas saíram. O participante poderia pedir para ver quantas bolas achasse necessário, com no máximo de 20 chances, até a sua tomada de decisão (ANEXO 7).

Figura 2 - Modelo representativo dos potes A e B apresentados aos participantes na tarefa BT.



4.1.4.3.3. Reconhecimento facial de emoções degradadas (*Degraded Faces Affect Recognition - DFAR*)

A DFAR (VAN 'T WOUT *et al.*, 2004) é uma tarefa computadorizada elaborada para analisar a cognição social. O objetivo era que o participante reconhecesse entre 64 fotografias de faces, de quatro atores diferentes sendo dois homens e duas mulheres desconhecidos, as emoções neutra, alegria, medo ou raiva (ANEXO 8). Para cada emoção eram apresentadas, aleatoriamente, 16 faces com contraste visual reduzido em 30% e com intensidades emocionais de 100% e 75% criadas por um programa *morph* (VAN'T WOUT *et al.*, 2007; VAN DIJKE *et al.*, 2016) (**Figura 3**).

Figura 3 - Exemplo da apresentação das faces neutra, medo, raiva e alegria degradadas e com intensidade emocional 100%. Figura retirada do artigo de VAN DIJKE *et al.*, 2016.



O objetivo era aumentar a dificuldade da tarefa e provocar o uso do processamento de informação *top-down* ao influenciar percepções, interpretações e expectativas para o reconhecimento da emoção da face (VAN'T WOUT *et al.*, 2007; VAN 'T WOUT *et al.*, 2004). Os participantes eram convidados a identificar a emoção na face o mais rápido possível, mas sem contagem de tempo para finalizar a tarefa.

4.1.4.3.4. Reconhecimento facial de Benton (*Benton Facial Recognition - BFR*)

A tarefa de reconhecimento facial de Benton (BENTON *et al.*, 1983) também é indicada para avaliar a cognição social. O teste era realizado por meio de um caderno que possui 13 itens com 13 fotografias, em preto e branco, de faces de adultos entre homens e mulheres desconhecidos e que não possuem expressões emocionais. As 13 fotografias, chamadas de face alvo, eram apresentadas separadamente e o objetivo da tarefa era que o participante as identificasse dentre as outras seis opções de faces apresentas (ANEXO 9).

4.1.4.3.5. Escala de Inteligência Wechsler III - resumido (*WAIS-III*)

O WAIS é um teste psicológico usado para avaliar habilidades cognitivas em adultos na faixa etária entre 16 e 89 anos. Neste estudo, foi utilizada uma versão resumida do teste com a finalidade de realizar uma avaliação breve do QI atual com os seguintes subtestes: códigos, cubos, aritmética e informação (BLYLER *et al.*, 2000). Ainda, os subtestes foram analisados separadamente para avaliar, de acordo com os índices fatoriais, os seguintes domínios cognitivos: velocidade de processamento (subteste códigos), aprendizado visual (subteste cubos), memória operativa (subteste aritmética) e aprendizado verbal (subteste informação), como feito em outros estudos (MENGHINI-MÜLLER *et al.*, 2020; TRIPOLI *et*

al., 2021). A aplicação dos subtestes seguiu rigorosamente os procedimentos descritos no manual para administração e avaliação do WAIS-III (WECHSLER, 2011, 2012).

A **Tabela 1** apresenta um resumo das tarefas comportamentais e cognitivas usadas neste estudo para avaliação neurocognitiva e os domínios cognitivos correspondentes.

Tabela 1 - Descrição das tarefas comportamentais e cognitivas usadas para a avaliação dos domínios cognitivos.

Tarefa comportamental e cognitiva	Domínio cognitivo
Ruído branco	Atenção
Tarefa de contas	Raciocínio e resolução de problemas
DFAR	Cognição social
Benton	Cognição social
Subteste Códigos	Velocidade de processamento
Subteste Cubos	Aprendizado visual
Subteste Aritmética	Memória operativa
Subteste Informação	Aprendizado verbal
WAIS III - Resumido	QI breve atual

4.1.5. Definição de variáveis

4.1.5.1. Definição das variáveis confundidoras

4.1.5.1.1. Entrevista sociodemográfica modificada (*Medical Research Council – MRC*)

A idade foi tratada como variável contínua e o sexo (feminino e masculino) e a escolaridade (≤ 8 anos e >9 anos) como variáveis categóricas.

4.1.5.1.2. Questionário sobre Traumas na Infância (*Childhood Trauma Questionnaire - CTQ*)

Inicialmente os abusos e as negligências foram pontuados seguindo os critérios estabelecidos na literatura e, posteriormente, foi encontrada a gravidade de acordo com a tabela normativa (MACDONALD *et al.*, 2016). Foi considerada uma experiência traumática pontuações de gravidade moderada a grave e grave a extrema. Posteriormente, a amostra foi subdividida em duas categorias da seguinte maneira, uma categoria chamada “sem trauma” e “com trauma”.

4.1.5.1.3. Questionário de Experiências com Maconha (Cannabis Experience Questionnaire - CEQ)

Neste estudo, para identificar o uso de cannabis nos participantes foi extraído do questionário CEQ a seguinte questão: “15.1. Você já fumou/usou maconha alguma vez na vida?”, que oferecia a possibilidade de resposta entre sim ou não. A partir desta questão, duas categorias foram criadas para identificar o uso de cannabis na amostra, uma para quem “usou” que foi referente aos participantes que responderam sim e uma “nunca usou” para participantes que responderam não.

4.1.5.2. Definição da variável dependente

4.1.5.2.1. CAPE-33

As pontuações (escore total) de frequência/intensidade de EPs de cada subescala, correspondentes às três dimensões da CAPE-33, foram divididas em categorias a partir do percentil 75, como em estudos anteriores (JABBEN *et al.*, 2007; KORPONAY *et al.*, 2014; SHAKOOR *et al.*, 2015). Deste modo, os participantes foram divididos em dois grupos de frequência/intensidade, sendo uma categoria chamada de “altas EPs” (EPs persistentes) para pontuações que estavam no percentil ≥ 75 e uma chamada de “baixas EPs” (EPs transitórias ou ausentes) para pontuações que estavam iguais ou abaixo do percentil < 74 (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Pontuação mínima e máxima das três dimensões da CAPE-33 e as categorias de frequências/intensidades de EPs de acordo com o percentil 75.

Dimensões da CAPE - 33	Pontuação da escala		Percentil ≥ 75	Percentil < 74
	Mínima	Máxima	\uparrow EPs	\downarrow EPs
Positiva	13	52	18 a 33	13 - 17
Negativa	12	48	21 a 41	12 a 20
Depressiva	8	32	16 32	8 a 15

4.1.5.3. Definição de variáveis independentes

4.1.5.3.1. Ruído Branco

Foram analisadas as respostas dos 25 fragmentos que apresentaram somente o ruído branco (CATALAN *et al.*, 2014; PRIES *et al.*, 2017). Desta maneira, o participante que ao escutar apenas o ruído branco deu duas ou mais respostas em qualquer das seguintes

alternativas: 1) ouvi algo positivo, 2) ouvi algo negativo e 4) eu não tenho certeza, foi considerado alguém que apresentou alteração de atenção/vigilância. As respostas foram distribuídas em duas categorias: “sim” para quem apresentou alteração e “não” para que não apresentou alteração.

4.1.5.3.2. Tarefa de contas

Nesta tarefa a quantidade de bolas que cada participante pediu para chegar até a sua tomada de decisão foram divididas em duas categorias: “uma ou duas bolas” e “três ou mais bolas” (REININGHAUS *et al.*, 2019; TRIPOLI *et al.*, 2021).

4.1.5.3.3. DFAR

Para a análise da DFAR, cada reconhecimento correto da emoção facial apresentada equivaleu a um ponto. A pontuação total de cada emoção foram 16 pontos somados ao final. Após a somatória, as emoções foram divididas em categorias determinadas a partir do percentil 75 e que ficaram da seguinte maneira, como demonstrado na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Pontuações mínima e máxima da tarefa DFAR e suas categorias de acordo com o percentil 75.

Emoções	Pontuação da tarefa		Percentil ≥ 75	Percentil < 74
	Mínima	Máxima	↑ acertos	↓ acertos
Neutra	0	16	15 - 16	1 - 14
Alegria	0	16	15 - 16	3 - 14
Medo	0	16	11 - 16	1 - 10
Raiva	0	16	13 - 16	1 - 12

4.1.5.3.4. Benton

O teste foi avaliado como acerto e erro com pontuações totais que poderiam variar de 0 a 27 pontos e, posteriormente, a soma total foi dividida em duas categorias a partir do percentil 75 (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Pontuações mínima e máxima referentes à tarefa de reconhecimento facial de Benton e suas categorias de acordo com o percentil 75.

Reconhecimento facial de Benton	Pontuação da escala		Percentil ≥ 75	Percentil < 74
	Mínima	Máxima	↑ acertos	↓ acertos
	0	27	23 - 27	12 - 22

4.1.5.3.5. WAIS-III

Para a análise da avaliação breve do QI atual a pontuação bruta de cada subteste (códigos, cubos, aritmética e informação) foi convertida em escore ponderado, de acordo com a idade de cada participante e disponível na tabela normativa no manual deste instrumento validado para a população brasileira. Posteriormente, este escore ponderado foi somado e convertido em percentil e seu QI correspondente, conforme a tabela A5 do manual. Neste estudo, o QI foi dividido em duas categorias de acordo o percentil 50, sendo ≥ 50 (equivalente ao QI de 100 a 142) e < 49 (equivalente ao QI de 98 a 71), como proposto no manual.

A avaliação dos subtestes foi realizada a partir da somatória individual da pontuação em cada tarefa e, em seguida, o escore bruto foi dividido em duas categorias conforme percentil 75 (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Pontuações mínima e máxima referentes aos subtestes da WAIS-III e suas categorias de acordo com o percentil 75.

Subtestes da WAIS III	Pontuação da escala		Percentil ≥ 75	Percentil < 74
	Mínima	Máxima	↑ acertos	↓ acertos
Códigos	0	133	62 - 94	4 - 61
Cubos	0	68	37 - 66	5 - 36
Aritmética	0	30	12 - 21	3 - 11
Informação	0	28	14 - 28	2 - 13

4.1.6. Análises dos dados

A análise estatística dos dados foi feita pelo *Statistical Package for the Social Science* versão 20 (SPSS Inc; IBM Corp: Armonk, NY, EUA). A amostra foi caracterizada pela

média, desvio padrão (DP), mediana, frequências e porcentagens, quando apropriados. Usou-se a estatística descritiva, especificamente o teste-t (t) e o teste *qui*-quadrado (χ^2), para investigar as diferenças de sexo, idade, escolaridade, uso de cannabis e a ocorrência de trauma na infância entre os grupos. As correlações foram testadas usando teste de Correlação de Pearson (r).

Para a análise das associações entre variáveis dependentes e independentes foi usado modelos de regressão logística para avaliar a razão de chance (OR) e seus intervalos de confiança (IC 95%). Foi considerado como variável dependente as altas e baixas EPs e as variáveis independentes de interesse foram todos os domínios cognitivos avaliados neste estudo.

As associações foram testadas inicialmente de forma univariada, no modelo bruto e, posteriormente, de maneira multivariada em três modelos distintos. No modelo 1 foram ajustadas por variáveis sociodemográficas, sendo idade, sexo (masculino, feminino), escolaridade (≤ 8 anos e >9 anos) e grupo (pessoas da comunidade e irmãos não afetados de pacientes psicóticos); no modelo 2 foram ajustadas por variáveis sociodemográficas, grupo e uso de cannabis; e no modelo 3 as variáveis independentes foram ajustadas por variáveis sociodemográficas, grupo e trauma na infância.

Os valores ausentes foram tratados por imputação múltipla de dados realizada pelo SPSS 20 (AUSTIN *et al.*, 2021).

O nível de significância estatística adotado foi de $p \leq 0,05$.

4.2. RESULTADOS

4.2.1. Caracterização sociodemográfica e ambientais da amostra do estudo

A amostra foi composta por 417 participantes (com idade média de 32,7 anos [DP=12,2], 56,6% mulheres e 73,6% com escolaridade >9 anos), sendo 98 irmãos não afetados de pacientes psicóticos e 319 pessoas da comunidade. Houve um predomínio de mulheres no grupo de irmãos ($p = 0,001$) que também relatou mais traumas na infância ($p = 0,011$) quando comparados às pessoas da comunidade. Os grupos não diferiram na idade, escolaridade, uso de cannabis e relato de EPs nas três dimensões da CAPE-33 (**Tabela 6**). Houve correlações significativas entre as pontuações nas dimensões da CAPE-33 (positiva e negativa $r = 0,646$; $p < 0,001$; positiva e depressiva $r = 0,624$; $p < 0,001$; negativa e depressiva $r = 0,814$; $p < 0,001$).

Tabela 6 - Comparação das variáveis sociodemográficas, adversidades ambientais e EPs de irmãos não psicóticos de pacientes psicóticos e pessoas na comunidade (amostra de base populacional).

	Irmão (n=98)	Comunidade (n=319)	Total (n= 417)	Teste	p
Variáveis sociodemográficas: n (%), Média (DP)					
Idade, em anos ¹	31,6(11,0)	33,0(12,5)	32,7(12,2)	0,993	0,321
Sexo, feminino ²	70 (71,4)	166 (52,0)	236(56,6)	11,475	0,001*
Escolaridade, até 9 anos ²	33 (33,7)	78 (24,4)	111(26,6)	3,264	0,071
Adversidades ambientais²: n (%)					
Cannabis²:					
Nunca usou	87 (88,8)	260 (81,5)	347(83,2)	2,837	0,092
Usou	11 (11,2)	59 (18,5)	70 (16,8)		
Trauma na infância²:					
Sem trauma	64 (65,3)	249 (78,1)	313(75,1)	6,511	0,011*
Com trauma	34 (34,7)	70 (21,9)	104(24,9)		
EPs²: n (%)					
Positiva baixa	72 (73,5)	236 (74,0)	308(73,9)	0,010	0,920
Positiva alta	26 (16,5)	83 (26,0)	109(26,1)		
Negativa baixa	70 (71,4)	234 (73,4)	304(72,9)	0,141	0,708
Negativa Alta	28 (28,6)	85 (26,6)	113(26,1)		
Depressiva baixa	67 (68,4)	221 (69,3)	288(69,1)	0,029	0,864
Depressiva alta	31 (31,6)	98 (30,7)	129(30,9)		

EPs: Experiências Psicóticas; DP: Desvio Padrão.

¹Teste-t; ² Teste qui-quadrado.

*Valor de referência $p \leq 0,05$.

Encontrou-se uma maior porcentagem de mulheres no grupo de participantes com altas EPs (percentil ≥ 75) nas dimensões negativa e depressiva ($p < 0,001$ para ambas) comparadas às baixas EPs. O uso de cannabis foi maior nas pessoas com altas EPs na dimensão positiva ($p = 0,009$) comparadas com as baixas EPs. Além disso, a ocorrência de trauma na infância foi superior no grupo com altas EPs nas três dimensões da CAPE-33 ($p = 0,001$) (**Tabela 7**).

Tabela 7 - Comparação das variáveis sociodemográficas, adversidades ambientais e grupo de vulnerabilidade da amostra da população geral com altas e baixas EPs nas dimensões positiva, negativa e depressiva.

	↓ EPs Positiva (n=308)	↑ EPs Positiva (n=109)	p	↓ EPs Negativa (n=304)	↑ EPs Negativa (n=113)	p	↓ EPs Depressiva (n=288)	↑ EPs Depressiva (n=129)	p
Idade, Média (DP)¹	32,8 (12,6)	32,4 (10,9)	0,757	32,9 (12,2)	32,3 (12,2)	0,679	32,8 (12,8)	32,6 (10,8)	0,913
Sexo, n (%)									
Feminino	168 (54,5)	68 (62,4)	0,156	155 (51,0)	81 (71,7)	0,001	142 (49,3)	94 (72,9)	0,001
Masculino	140 (45,5)	41 (37,6)		149 (49,0)	32 (28,3)		146 (50,7)	35 (27,1)	
Escolaridade, n(%)²									
> 9 anos	232 (75,3)	74 (67,9)	0,131	227 (74,7)	79 (69,9)	0,328	220 (76,4)	86 (66,7)	0,038
≤ 8 anos	76 (24,7)	35 (32,1)		77 (25,3)	34 (30,1)		68 (23,6)	43 (33,3)	
Cannabis, n (%)²									
Nunca usou	265 (86,0)	82 (75,2)	0,009	250 (82,2)	97 (85,8)	0,381	244 (84,7)	103 (79,8)	0,218
Usou	43 (14,0)	27 (24,8)		54 (17,8)	16 (14,2)		44 (15,3)	26 (20,2)	
Trauma, n (%)²									
Sem trauma	246 (79,9)	67 (61,5)	0,001	241 (9,3)	72 (63,7)	0,001	239 (83,0)	74 (57,4)	0,001
Com trauma	62 (20,1)	42 (38,5)		63 (20,7)	41 (36,3)		49 (17,0)	55 (42,6)	
Grupo, n (%)²									
Irmão	236 (76,6)	83 (76,1)	0,920	234 (77,0)	85 (75,2)	0,708	221 (76,7)	98 (76,0)	0,864
Comunidade	72 (23,4)	26 (23,9)		70 (23,0)	28 (24,8)		67 (23,3)	31 (24,0)	

EPs: Experiências Psicóticas; DP: Desvio Padrão.

¹ análise estatística por Teste t; ² análise estatística por Teste qui-quadrado.

*Valor de referência $p \leq 0,05$.

4.2.2. Associações entre os domínios neurocognitivos e EPs.

Na **Tabela 8** apresentam-se as associações entre os domínios neurocognitivos e a **dimensão positiva** das EPs. Uma maior habilidade no reconhecimento facial da emoção atenuada de raiva, e um baixo desempenho no subteste códigos, tarefa que avaliou velocidade de processamento, associaram com as altas EPs em todos os modelos testados. Portanto, o maior reconhecimento da face de raiva aumentou a probabilidade de uma pessoa pertencer ao grupo com altas EPs quando comparados com baixas EPs. O mesmo ocorreu com um pobre funcionamento na velocidade de processamento que apresentou riscos de [OR = 2,71 (IC 95% 1,47 – 5,01)] no modelo bruto, [OR = 2,87 (IC 95% 1,51 – 5,45)] no modelo1, [OR = 2,57 (IC 95% 1,35 – 4,94)] no modelo2 e [OR = 2,91 (IC 95% 1,52 – 5,56) no modelo3].

Ainda, pessoas com altas EPs positivas apresentaram menor desempenho no reconhecimento de faces, na tarefa de cognição social avaliada pela Benton, no modelo bruto [OR = 1,71 (IC 95% 1,04 – 2,84)]. Essa associação perdeu a significância estatística quando o modelo foi ajustado para variáveis sociodemográficas (modelo 1) ou uso de cannabis (modelo 2), mas foi manteve a associação quando a análise foi controlada pela ocorrência de traumas na infância [modelo 3; OR = 1,71 (IC 95% 1,02 – 2,90)] ao comparadas às pessoas com baixas EPs.

Tabela 8 - Resultado da associação das variáveis neurocognitivas e EPs positiva por OR com seus intervalados de confiança (IC 95%).

	EPs Positivas		p	Bruto	Modelo 1 ¹	Modelo 2 ²	Modelo 3 ³
	↓ (n = 308)	↑ (n = 109)		OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Ruído branco (n%) (Atenção)							
Não	141 (45,8)	41 (37,6)		1	1	1	1
Sim	167 (54,2)	68 (62,4)	0,140	1,40 (0,89 – 2,19)	1,41 (0,89 – 2,21)	1,36 (0,86 – 2,15)	1,39 (0,88 – 2,18)
Tarefa de contas (n%) (Raciocínio)							
3 ou mais bolas	75 (24,4)	20 (18,3)		1	1	1	1
2 ou uma bola	233 (75,6)	89 (81,7)	0,199	1,43 (0,83 – 2,84)	1,33 (0,76 – 2,34)	1,27 (0,72 – 2,25)	1,34 (0,76 – 2,37)
DFAR (Cognição Social)							
Neutra							
↑acertos (≥75)	99 (32,1)	25 (22,9)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	209 (67,9)	84 (77,1)	0,071	1,59 (0,96 – 2,64)	1,53 (0,92 – 2,56)	1,44 (0,86 – 2,42)	1,58 (0,94 – 2,64)
Alegria							
↑acertos (≥75)	100 (32,5)	36 (33,0)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	208 (67,5)	73 (67,0)	0,915	0,97 (0,61 – 1,55)	0,99 (0,62 – 1,59)	0,98 (0,61 – 1,59)	0,98 (0,61 – 1,58)
Medo							
↑acertos (≥75)	68 (22,1)	25 (22,9)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	240 (77,9)	84 (77,1)	0,853	0,95 (0,56 – 1,60)	0,91 (0,53 – 1,56)	0,90 (0,52 – 1,54)	0,94 (0,55 – 1,61)
Raiva							
↑acertos (≥75)	93 (30,2)	46 (42,2)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	215 (69,8)	63 (57,8)	0,021*	0,59 (0,37 – 0,93)*	0,58 (0,36 – 0,92)*	0,59 (0,37 – 0,95)*	0,60 (0,37 – 0,95)*
Benton (Cognição Social)							
↑acertos (≥75)	104 (33,8)	25 (22,9)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	204 (66,2)	84 (77,1)	0,036*	1,71 (1,04 – 2,84)*	1,65 (0,98 – 2,77)	1,62 (0,96 – 2,74)	1,71 (1,02 – 2,90)
Tarefas WAIS – Índices							
Códigos (velocidade de processamento)							
↑acertos (≥75)	88 (28,6)	14 (12,8)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	220 (71,4)	95 (87,2)	0,001*	2,71 (1,47 – 5,01)*	2,87 (1,51 – 5,45)*	2,57 (1,35 – 4,94)*	2,91 (1,52 – 5,56)*
Cubos (aprendizado visual)							
↑acertos (≥75)	79 (25,6)	20 (18,3)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	229 (74,4)	89 (81,7)	0,124	1,53 (0,88 – 2,66)	1,36 (0,76 – 2,45)	1,39 (0,76 – 2,53)	1,52 (0,83 – 2,76)
Aritmética (memória operativa)							
↑acertos (≥75)	81 (26,3)	21 (19,3)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	227 (73,7)	88 (80,7)	0,142	1,49 (0,87 – 2,56)	1,28 (0,72 – 2,27)	1,17 (0,65 – 2,09)	1,35 (0,75 – 2,42)
Informação (aprendizado verbal)							
↑acertos (≥75)	82 (26,6)	21 (19,3)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	226 (73,4)	88 (80,7)	0,126	1,52 (0,89 – 2,60)	1,29 (0,71 – 2,34)	1,25 (0,68 – 2,28)	1,40 (0,76 – 2,56)
QI (n%) (QI geral)							
≥ 50	135 (43,8)	37 (33,9)		1	1	1	1
< 49	173 (56,2)	72 (66,1)	0,072	1,52 (0,96 – 2,40)	1,30 (0,77 – 2,19)	1,25 (0,73 – 2,11)	1,39 (0,82 – 2,36)

¹Modelo 1: ajustado por variáveis sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade) e grupo; ²Modelo 2: ajustado por variáveis sociodemográficas, grupo e uso de cannabis; ³Modelo 3: ajustado por variáveis sociodemográficas, grupo e trauma na infância. *Valor de referência p ≤ 0,05.

Na **dimensão negativa**, o pior desempenho no subteste códigos, no subteste cubos, e na WAIS III resumida associou-se com as altas EPs em todos os modelos testados (**Tabela 9**). Portanto, um pobre funcionamento da velocidade de processamento, no aprendizado visual e no QI atual, avaliado de maneira breve, aumentou a probabilidade de uma pessoa pertencer ao grupo com altas EPs negativas quando comparados às baixas EPs. Além disso, pessoas do grupo de EPs alta apresentaram menos acertos no subteste aritmética, que avaliou memória de trabalho, mas apenas no modelo bruto [OR=2,19 (IC95% 1,23–3,89)].

Tabela 9 - Resultado da associação das variáveis neurocognitivas e EPs negativa OR com seus intervalados de confiança (IC 95%).

	EPs Negativa		p	Bruto OR (IC 95%)	Modelo 1 ¹ OR (IC 95%)	Modelo 2 ² OR (IC 95%)	Modelo 3 ³ OR (IC 95%)
	↓(n = 304)	↑(n = 113)					
Ruído branco (n%) (Atenção)							
Não	137 (45,1)	45 (39,8)		1	1	1	1
Sim	167 (54,9)	68 (60,2)	0,337	1,24 (0,80 – 1,92)	1,29 (0,82 – 2,03)	1,25 (0,80 – 1,97)	1,30 (0,83 – 2,04)
Tarefa de contas (n%) (Raciocínio)							
3 ou mais bolas	68 (22,4)	27 (23,9)		1	1	1	1
2 ou uma bola	236 (77,6)	86 (76,1)	0,741	0,92 (0,55 – 1,53)	0,76 (0,44 – 1,29)	0,72 (0,42 – 1,24)	0,75 (0,44 – 1,29)
DFAR (Cognição Social)							
Neutra							
↑acertos (≥75)	94 (30,9)	30 (26,5)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	210 (69,1)	83 (73,5)	0,385	1,24 (0,79 – 2,01)	1,21 (0,73 – 1,98)	1,14 (0,69 – 1,89)	1,20 (0,73 – 1,98)
Alegria							
↑acertos (≥75)	98 (32,2)	38 (33,6)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	206 (67,8)	75 (66,4)	0,788	0,94 (0,59 – 1,48)	0,99 (0,62 – 1,58)	0,98 (0,61 – 1,58)	0,99 (0,62 – 1,59)
Medo							
↑acertos (≥75)	70 (23,0)	23 (20,4)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	234 (77,0)	90 (79,6)	0,560	1,17 (0,69 – 1,99)	1,20 (0,69 – 2,08)	1,19 (0,68 – 2,07)	1,19 (0,69 – 2,07)
Raiva							
↑acertos (≥75)	101 (33,2)	38 (33,6)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	203 (66,8)	75 (66,4)	0,921	0,98 (0,62 – 1,55)	0,99 (0,62 – 1,59)	1,02 (0,64 – 1,65)	0,98 (0,62 – 1,58)
Benton (Cognição Social)							
↑acertos (≥75)	102 (33,6)	27 (23,9)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	202 (66,4)	86 (76,1)	0,058	1,61 (0,98 – 2,64)	1,57 (0,94 – 2,62)	1,53 (0,91 – 2,56)	1,56 (0,94 – 2,61)
Tarefas WAIS – Índices							
Códigos (velocidade de processamento)							
↑acertos (≥75)	87 (28,6)	15 (13,3)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	217 (71,4)	98 (86,7)	0,001*	2,62 (1,44 – 4,76)*	3,13 (1,66 – 5,89)*	2,90 (1,53 – 5,49)*	3,13 (1,66 – 5,90)*
Cubos (aprendizado visual)							
↑acertos (≥75)	84 (27,6)	15 (13,3)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	220 (72,4)	98 (86,7)	0,002*	2,49 (1,37 – 4,54)*	2,08 (1,10 – 3,92)*	2,09 (1,10 – 3,96)*	2,06 (1,09 – 3,90)*
Aritmética (memória operativa)							
↑acertos (≥75)	85 (28,0)	17 (15,0)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	219 (72,0)	96 (85,0)	0,006*	2,19 (1,23 – 3,89)*	1,81 (0,99 – 3,33)	1,71 (0,93 – 3,16)	1,80 (0,98 – 3,31)
Informação (aprendizado verbal)							
↑acertos (≥75)	81 (26,6)	22 (19,5)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	223 (73,4)	91 (80,5)	0,131	1,50 (0,88 – 2,55)	1,13 (0,63 – 2,05)	1,10 (0,60 – 1,99)	1,12 (0,62 – 2,03)
QI (n%) (QI geral)							
≥ 50	140 (46,1)	32 (28,3)		1	1	1	1
< 49	164 (53,9)	81 (71,7)	0,001*	2,16 (1,35 – 3,45)*	1,91 (1,13 – 3,23)*	1,84 (1,08 – 3,14)*	1,89 (1,12 – 3,22)*

¹Modelo 1: ajustado por variáveis sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade) e status; ²Modelo 2: ajustado por variáveis sociodemográficas, status e uso de cannabis; ³Modelo 3: ajustado por variáveis sociodemográficas, status e trauma na infância. *Valor de referência p ≤ 0,05.

Como mostrado na **Tabela 10**, na **dimensão depressiva** o baixo desempenho no subteste códigos associou-se às altas EPs em todos os modelos testados, o que indica que o pior funcionamento na velocidade de processamento foi maior em pessoas com altas EPs quando comparadas com baixas EPs. O desempenho da memória operativa, avaliada pelo subteste aritmética, mostrou-se diminuído no grupo de pessoas com EPs alta, mas não quando foi ajustado por uso de cannabis [OR = 1,76 (IC 95% 0,96 – 3,24)]. Ainda, a menor habilidade no subteste cubos (aprendizado visual) [OR = 1,91 (IC 95% 1,12 – 3,26)] e na WAIS-III (QI) [OR = 1,88 (IC 95% 1,21 – 2,92)] foi associada às EPs alta apenas no modelo bruto.

Tabela 10 - Resultado da associação das variáveis neurocognitivas EPs depressiva por OR com seus intervalados de confiança (IC 95%).

	EPs Depressivas		p	Bruto OR (IC 95%)	Modelo 1 ¹ OR (IC 95%)	Modelo 2 ² OR (IC 95%)	Modelo 3 ³ OR (IC 95%)
	↓ (n = 288)	↑ (n = 129)					
Ruído branco (n%) (Atenção)							
Não	133 (46,2)	49 (38,0)		1	1	1	1
Sim	155 (53,8)	80 (62,0)	0,119	1,40 (0,92 – 2,14)	1,48 (0,95 – 2,30)	1,42 (0,90 – 2,24)	1,46 (0,94 – 2,27)
Tarefa de contas (n%) (Raciocínio)							
3 ou mais bolas	69 (24,0)	26 (20,2)		1	1	1	1
2 ou uma bola	219 (76,0)	103 (79,8)	0,392	1,25 (0,75 – 2,08)	0,99 (0,58 – 1,69)	0,93 (0,54 – 1,61)	1,00 (0,58 – 1,71)
DFAR (Cognição Social)							
Neutra							
↑acertos (≥75)	87 (30,2)	37 (28,7)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	201 (69,8)	92 (71,3)	0,753	1,08 (0,68 – 1,70)	1,01 (0,63 – 1,62)	0,90 (0,55 – 1,48)	1,02 (0,63 – 1,64)
Alegria							
↑acertos (≥75)	93 (32,3)	43 (33,3)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	195 (67,7)	86 (66,7)	0,834	0,95 (0,61 – 1,48)	1,01 (0,64 – 1,60)	1,00 (0,62 – 1,61)	1,00 (0,63 – 1,58)
Medo							
↑acertos (≥75)	62 (21,5)	31 (24,0)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	226 (78,5)	98 (76,0)	0,570	0,87 (0,53 – 1,42)	0,83 (0,49 – 1,38)	0,80 (0,47 – 1,37)	0,84 (0,50 – 1,41)
Raiva							
↑acertos (≥75)	91 (31,6)	48 (37,2)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	197 (68,4)	81 (62,8)	0,251	0,78 (0,51 – 1,20)	0,76 (0,48 – 1,19)	0,79 (0,49 – 1,26)	0,77 (0,49 – 1,22)
Benton (Cognição Social)							
↑acertos (≥75)	93 (32,3)	36 (27,9)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	195 (67,7)	93 (72,1)	0,371	1,23 (0,78 – 1,95)	1,12 (0,69 – 1,81)	1,06 (0,65 – 1,75)	1,14 (0,70 – 1,86)
Tarefas WAIS – Índices							
Códigos (velocidade de processamento)							
↑acertos (≥75)	84 (29,2)	18 (14,0)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	204 (70,0)	111 (86,0)	0,001*	2,54 (1,45 – 4,44)*	2,87 (1,57 – 5,23)*	2,49 (1,35 – 4,60)*	2,87 (1,57 – 5,26)*
Cubos (aprendizado visual)							
↑acertos (≥75)	78 (27,1)	21 (16,3)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	210 (72,9)	108 (83,7)	0,018*	1,91 (1,12 – 3,26)	1,39 (0,78 – 2,48)	1,41 (0,78 – 2,56)	1,48 (0,82 – 2,66)
Aritmética (memória operativa)							
↑acertos (≥75)	84 (29,2)	18 (14,0)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	204 (70,8)	111 (86,0)	0,001*	2,54 (1,45 – 4,44)*	1,95 (1,07 – 3,54)*	1,76 (0,96 – 3,24)	2,04 (1,12 – 3,73)*
Informação (aprendizado verbal)							
↑acertos (≥75)	76 (26,4)	27 (20,9)		1	1	1	1
↓acertos (<74)	212 (73,6)	102 (79,1)	0,232	1,35 (0,82 – 2,23)	0,88 (0,50 – 1,55)	0,82 (0,46 – 1,47)	0,92 (0,52 – 1,64)
QI (n%) (QI geral)							
≥ 50	132 (45,8)	40 (31,0)		1	1	1	1
< 49	156 (54,2)	89 (69,0)	0,004*	1,88 (1,21 – 2,92)*	1,40 (0,85 – 2,33)	1,32 (0,78 – 2,22)	1,47 (0,88 – 2,45)

¹Modelo 1: ajustado por variáveis sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade) e status; ²Modelo 2: ajustado por variáveis sociodemográficas, status e uso de cannabis; ³Modelo 3: ajustada por variáveis sociodemográficas, status e trauma na infância. *Valor de referência p ≤ 0,05.

4.3. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi identificar possíveis associações entre desempenho neurocognitivo e EPs em uma amostra de base populacional. Em consonância com a nossa hipótese, pessoas com altas EPs, em todas as suas dimensões, apresentaram um pior desempenho na tarefa que avaliou o domínio cognitivo velocidade de processamento. No entanto, prejuízos em outros domínios cognitivos associaram-se apenas a uma das três dimensões de experiências psicóticas. Mais especificamente, pior funcionamento na velocidade de processamento, no aprendizado visual e no QI associaram com as altas EPs negativa; prejuízo na memória operativa associou-se com as altas EPs depressiva e, na cognição social, o maior reconhecimento da emoção raiva foi associado ao maior relato de EPs positiva.

4.3.1. *Características sociodemográficas e ambientais da amostra*

Convergente ao que é descrito na literatura, a alta ocorrência de traumas na infância associou-se ao grupo de irmãos não afetados de pacientes psicóticos (ERZIN *et al.*, 2021; PIGNON *et al.*, 2021) quando comparados às pessoas da comunidade.

Nos nossos principais grupos de interesse, os maus tratos na infância foram associados às altas EPs nas três dimensões, consistente ao que foi detalhado em estudos anteriores (MONSHOUWER *et al.*, 2022; PIGNON *et al.*, 2021; RAGAZZI *et al.*, 2020; VARESE *et al.*, 2012). De fato, a vivência do trauma precoce têm se mostrado um fator de exposição ambiental importante relacionado aos mecanismos etiológicos da esquizofrenia (ÇEVIK *et al.*, 2019; CORSI-ZUELLI *et al.*, 2020; LOUREIRO *et al.*, 2018, 2021). Além disso, o uso de cannabis foi associado às altas EPs positivas, o que está consistente com a literatura a respeito do uso desta substância e a sintomatologia psicótica (RAGAZZI *et al.*, 2018; SCHOELER; FERRIS; WINSTOCK, 2022).

4.3.2. *Velocidade de Processamento e altas EPs positiva, negativa e depressiva.*

O prejuízo na velocidade de processamento de pessoas com altas EPs é consistente ao que é descrito na literatura a respeito do funcionamento neurocognitivo de pacientes em primeiro episódio psicótico (PEP) (ANDERSEN *et al.*, 2013; ENGEN *et al.*, 2022; GONZÁLEZ-BLANCH *et al.*, 2010; PENG *et al.*, 2021) e com esquizofrenia crônica (KNOWLES *et al.*, 2012; QUEK *et al.*, 2021; THUAIRE *et al.*, 2020) em comparação aos controles saudáveis.

Em concordância com os nossos resultados, adolescentes com EPs apresentaram deficiência na velocidade de processamento quando comparados aos seus pares sem relatos destas experiências (BLANCHARD *et al.*, 2010; KELLEHER *et al.*, 2013b). Além disso, o baixo funcionamento neste domínio cognitivo na infância mostrou-se preditor de EPs na adolescência (CAREY *et al.*, 2019; MOLLON *et al.*, 2018; NIARCHOU *et al.*, 2013). No entanto, as evidências a respeito do desempenho cognitivo na velocidade de processamento em amostras da população adulta com EPs são escassas e ainda inconclusivas. Um estudo encontrou prejuízo nesta função cognitiva em adultos com EPs quando os comparou a controles (JABBEN *et al.*, 2007). Por outro lado, outros dois estudos não identificaram associação entre velocidade de processamento e EPs nesta população (KORPONAY *et al.*, 2014; MOLLON *et al.*, 2016).

Diferenças metodológicas poderiam explicar, ao menos parcialmente, estas divergências. Por exemplo, para avaliar EPs, Jabben e seus colegas (2007) e Korponay e seus colegas (2014) utilizaram uma escala padrão-ouro, enquanto Mollon e seus colegas (2016) usaram um questionário de triagem de sintomas/síndrome psicótica. De fato, há na literatura uma discussão que sugere a necessidade de busca por um consenso, na terminologia e nos instrumentos de avaliação de EPs, para que as pesquisas nesta área sejam mais precisas e consistentes (HINTERBUCHINGER; MOSSAHEB, 2021; LEE *et al.*, 2015). Algo semelhante ocorreu com a avaliação neurocognitiva. Embora os estudos tenham usado instrumentos indicados para avaliar o domínio de velocidade de processamento, apenas dois usaram a tarefa considerada padrão-ouro (KORPONAY *et al.*, 2014; MOLLON *et al.*, 2016). Além disso, as diferentes variáveis utilizadas como fatores de confusão nas análises estatísticas podem ter sido impeditivas de resultados consistentes. Apenas Jabben e seus colegas (2007) preocuparam-se com a interveniência da idade e da educação na medida neurocognitiva, por exemplo, enquanto Korponay e seus colegas (2014) ajustaram o modelo por raça e QI. Por outro lado, somente Mollon e seus colegas (2016) covariaram as análises com o uso de cannabis.

Além disso, o nosso resultado está em conformidade com o modelo do contínuo da psicose. As evidências a respeito do funcionamento da velocidade de processamento em amostras de alto risco, ou psicose subclínica, também sugerem um prejuízo neste domínio cognitivo (CATALAN *et al.*, 2021; RANDERS *et al.*, 2021). Somado a estas evidências, o nosso dado reforça a hipótese de que este domínio pode ser um potencial preditor de risco para a psicose (THUAIRE *et al.*, 2020) e por isso ser um possível alvo para intervenções precoces (ALLOZA *et al.*, 2020b; CASSETTA; TOMFOHR-MADSEN; GOGHARI, 2019).

4.3.3. Prejuízos cognitivos e as Altas EPs negativas.

Os prejuízos na velocidade de processamento, na aprendizagem visual e QI em pessoas com altas EPs negativas são consistentes ao que é retratado na literatura a respeito do funcionamento neurocognitivo nos transtornos psicóticos que sugere uma forte associação entre déficits cognitivos e sintomatologia negativa (ENGEN *et al.*, 2022; PENG *et al.*, 2021; VENTURA *et al.*, 2009, 2015). Além disso, relata-se a existência de um aglomerado de domínios cognitivos que estão deficientes na saliência destes sintomas, como velocidade de processamento, memória operativa, aprendizagem visual, velocidade motora, função executiva e QI (ENGEN *et al.*, 2022; FOTI *et al.*, 2020; QUEK *et al.*, 2021) que, ainda, são associados aos piores desfechos nas psicoses (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; FOTI *et al.*, 2020; FULFORD *et al.*, 2013; VENTURA *et al.*, 2015).

Apesar disso, poucos estudos avaliaram a relação entre as alterações neurocognitivas e as EPs negativas (ABU-AKEL; RENIERS; WOOD, 2016; CHUN; COOPER; ELLMAN, 2020; KORPONAY *et al.*, 2014; TALLENT; GOODING, 1999). De maneira divergente aos nossos resultados, não houve associação entre velocidade de processamento e aprendizagem visual e as altas EPs negativas, embora descrita em apenas um estudo (KORPONAY *et al.*, 2014). Ainda, os dados sobre o QI mostraram-se insuficientes e contraditórios. Em um estudo não foi encontrada qualquer alteração nesta medida em EPs (TALLENT; GOODING, 1999), enquanto outro associou o maior QI com as altas EPs negativas (KORPONAY *et al.*, 2014).

Um importante aspecto metodológico pode ser responsável, em parte, por estas divergências. Ambos os estudos optaram pela amostragem por conveniência (KORPONAY *et al.*, 2014; TALLENT; GOODING, 1999), o que pode ocasionar um viés de seleção e influenciar os resultados das variáveis estudadas. Nesta lógica, a amostra de Tallent e Gooding (1999) foi composta apenas por estudantes universitários de psicologia, ou seja, pessoas com grau elevado de escolaridade e com conhecimento de testagem, o que poderia intervir na compreensão das habilidades cognitivas; ainda, Korponay e seus colegas (2014) recrutaram participantes via internet e panfletos através de um Instituto Nacional de Saúde Mental, o que poderia trazer ao estudo pessoas propensas ao desenvolvimento de transtornos mentais ou em busca de acolhimento psicológico, mesmo sem diagnóstico psiquiátrico estabelecido.

4.3.4. *Memória operativa e Altas EPs Depressivas.*

Em conformidade com as pesquisas que apontam para um amplo déficit na memória operativa em pacientes com esquizofrenia (FIORAVANTI; BIANCHI; CINTI, 2012; FORBES *et al.*, 2009; LEE; PARK, 2005; ZHOU *et al.*, 2022; ZILLES *et al.*, 2013), em nossa amostra o prejuízo neste domínio cognitivo associou-se com as altas EPs depressivas. No entanto, destaca-se que não foi encontrado nenhum estudo até o momento que avaliou a relação entre as alterações neurocognitivas e as EPs na dimensão depressiva da psicose, sendo que as poucas pesquisas realizadas associaram o déficit na memória operativa com as altas EPs negativas (ABU-AKEL; RENIERS; WOOD, 2016; CHUN; COOPER; ELLMAN, 2020; TALLENT; GOODING, 1999).

Uma possível explicação para este resultado é que, embora sejam experiências distintas, existe uma alta correlação entre os sintomas depressivos e negativos (QUEK *et al.*, 2021), também observada em nosso estudo (dimensões negativa e depressiva da CAPE-33, $r = 0,814$). De fato, pode ter ocorrido uma sobreposição conceitual e comportamental entre estas dimensões, também descrita na literatura (EDWARDS; GARETY; HARDY, 2019; RICHTER *et al.*, 2019) e por isso não houve uma distinção entre elas e os desempenhos cognitivos dos participantes. Não obstante, destacamos que transtornos mentais comuns não foram critério de exclusão em nosso estudo, por não estar dentro do escopo estudado. Sabe-se que a depressão está entre os principais diagnósticos de saúde mental com ocorrência em 5,8% da população mundial, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS - www.who.int/publications/). Portanto, entende-se que mais evidências a respeito das disfunções cognitivas nas EPs depressivas são necessárias.

4.3.5. *Cognição social e Altas EPs positivas.*

Neste estudo, o maior reconhecimento da face com a emoção raiva aumentou a probabilidade de um indivíduo pertencer ao grupo com alto relato de EPs na dimensão positiva. Este resultado apresenta direção oposta ao que é reportado na literatura a respeito do reconhecimento de emoções faciais nos transtornos psicóticos que sugere um menor reconhecimento da raiva em PEP (BARKL *et al.*, 2014; CALDIROLI *et al.*, 2016; TRIPOLI *et al.*, 2022), em psicose afetiva e não afetiva (ANDRIC *et al.*, 2016a; FETT; MAAT, 2013) e em pacientes crônicos (ATHANASSIOU *et al.*, 2021; ROMERO-FERREIRO *et al.*, 2016).

No tocante à cognição social em amostras com EPs prevaleceram pesquisas sobre o viés de atribuição (GAWĘDA *et al.*, 2018; LIVET *et al.*, 2020; UNDERWOOD; PETERS; KUMARI, 2015) e poucos estudos foram realizados a respeito do reconhecimento de emoções

faciais. Sabe-se que o pior reconhecimento da face triste e o maior relato de EPs foram associados em crianças entre 10 a 13 anos (RODDY *et al.*, 2012). Em jovens com altas EPs, idade média de 19 anos, ocorreu um menor reconhecimento da face de medo quando comparados ao grupo com baixas EPs (PELLETIER *et al.*, 2013). Entretanto, habilidades na identificação de emoções faciais aos 11 anos de idade não foi preditiva de EPs aos 16 anos (STEENHUIS *et al.*, 2020).

O número limitado de estudos prejudica conclusões assertivas, no entanto estas inconsistências podem ser explicadas, parcialmente, pelas metodologias adotadas. Primeiro, questiona-se a composição amostral destes estudos serem majoritariamente de crianças e jovens. Sabe-se que o cérebro humano passa por um curso prolongado de desenvolvimento ao longo da infância e adolescência com mudanças que ocorrem na sua morfometria, em suas estruturas e substâncias (MILLS *et al.*, 2021), por isso é discutível se houve uma possível influência deste processo no reconhecimento de emoções faciais na ocorrência de EPs nestas amostras. Ademais, embora a literatura aponte que a prevalência das EPs é maior na infância (STAINES *et al.*, 2022), uma discussão recente questiona a sua real preponderância considerando as características naturais do neurodesenvolvimento (MCLAWHORN; JACKSON, 2020). Segundo, houve o uso adaptado do teste *Penn Emotion Recognition* que é validado para a população adulta (GUR *et al.*, 2001) e foi aplicado para avaliar a habilidade de reconhecimento das emoções faciais nas crianças (PELLETIER *et al.*, 2013; RODDY *et al.*, 2012). Embora o teste em questão proponha analisar as expressões universais, tal adaptação pode ser considerada problemática, pois pessoas são propensas a identificar e reconhecer melhor as emoções faciais de seus pares e grupos de origens (LOBUE; THRASHER, 2014; YANG; LOBUE, 2020), portanto o uso indevido deste instrumento pode acarretar em vieses o que, ocasionalmente, pode influenciar nos resultados.

A DFAR, instrumento usado em nosso estudo, foi desenvolvida para ser aplicada em adolescentes e adultos e suas faces estão, propositalmente, degradadas. A utilização de imagens com contraste visual reduzido é uma tentativa de provocar o cérebro a usar o mecanismo de processamento de informação atencional *top-down* (LOTH; GÓMEZ; HAPPÉ, 2010; VAN DIJKE *et al.*, 2016). Este mecanismo é responsável pela atenção voluntária e endógena, ou seja, a atenção que está sobre controle da vontade e de objetivos alvos, como procurar carros quando for atravessar uma rua, por exemplo (MOHANTY; SUSSMAN, 2013). Este comportamento de busca antecipada no processamento de informação atencional *top-down* tem a finalidade de identificar fontes de potencial ameaça ou de recompensa (MOHANTY; SUSSMAN, 2013) e influência a percepção social (SONDERFELD *et al.*,

2021). Neste contexto, é possível aventar que o maior reconhecimento da emoção raiva em pessoas com altas EPs positivas esteja associado a um estado de alerta decorrente de uma “super” atenção ao ambiente em uma busca antecipada de possíveis estímulos ameaçadores. Recentemente, sugeriu-se que esta emoção possa desempenhar um papel intermediário no fenótipo da psicose (TRIPOLI *et al.*, 2022). Além disso, há evidências de que alterações no processamento *top-down* estão associadas aos sintomas positivos da esquizofrenia (CARUANA; SEYMOUR, 2021; DAALMAN *et al.*, 2012b; DE BOER *et al.*, 2019). Ainda em caráter especulativo, é razoável propor que este estado de alerta “super” atencional seria uma possível tentativa do organismo de autorregulação em decorrência da desregulação no processamento de informação atencional *top-down*.

4.3.6. Limitações e Forças do estudo

Este estudo apresenta algumas limitações e por isso os nossos resultados devem ser interpretados com cautela. Em primeiro lugar, não foi critério para a nossa composição amostral a exclusão de participantes com outros transtornos mentais além dos transtornos psicóticos. Portanto, a nossa amostra pode não estar isenta de outros diagnósticos, como transtornos mentais comuns, o que poderia influenciar de alguma maneira o desempenho nos testes neurocognitivos (ABRAMOVITCH; SHORT; SCHWEIGER, 2021). Segundo, os grupos de altas e baixas EPs foram categorizados de maneira arbitrária, embora embasados em estudos anteriores (JABBEN *et al.*, 2007; KORPONAY *et al.*, 2014). O mesmo ocorreu com algumas medidas neurocognitivas, ou seja, DFAR, Benton e os subtestes do WAIS-III. De fato, estas limitações podem prejudicar comparações consistentes com outros resultados e a busca pela homogeneidade das medidas de avaliação tem sido um desafio nos estudos de EPs (HINTERBUCHINGER; MOSSAHEB, 2021) e neurocognição (CATALAN *et al.*, 2021). Por fim, o delineamento do nosso estudo traz inerente a possibilidade da causalidade reversa. Não podemos afirmar, portanto, que as alterações neurocognitivas aqui encontradas causaram as altas EPs.

O nosso estudo apresenta alguns pontos fortes. Primeiro, a amostra foi desenhada para ser representativa da população em risco de psicose com base populacional do DRS XIII. Essa característica é importante para estudos epidemiológicos, como este, ao evitar diferentes vieses de seleção amostral e possibilitar uma generalização mais consistente dos resultados. Além disso, ter um grupo de pessoas considerado em maior vulnerabilidade, como os irmãos não psicóticos de pacientes psicóticos, permitiu ajustes e especulações a respeito dos mecanismos etiológicos fundamentados em bases biológicas e socioambientais. Outro aspecto

importante, esta amostra nos deu a possibilidade de analisar a ocorrência de altas EPs em pessoas da população geral isentas de medicação antipsicótica e sem comprometimento na funcionalidade geral. Embora o delineamento transversal, tal configuração permite proposições a respeito das associações temporais dos fatores de risco envolvidos na psicose.

Ademais, é importante considerar que em nosso estudo as EPs foram analisadas com instrumento padrão-ouro e para a avaliação neurocognitiva foram usados instrumentos apropriados para a população estudada. Além disso, as nossas análises estatísticas foram covariadas por fatores importantes como idade, escolaridade, grupo de risco, trauma na infância e uso de cannabis. Desta maneira, entende-se que o nosso resultado pode cobrir de maneira satisfatória as lacunas encontradas em estudos anteriores.

4.4. CONCLUSÃO

O nosso estudo sugere que pessoas com altas EPs possam ser caracterizadas por um pobre funcionamento no domínio cognitivo velocidade de processamento, o que o faz um alvo potencial para intervenção precoce. Além disso, outros prejuízos cognitivos foram encontrados, especificamente, no aprendizado visual e no QI breve atual, nas altas EPs negativas, e na memória operativa nas altas EPs depressivas. Ainda, encontramos uma alteração na cognição social onde o maior reconhecimento da emoção raiva associou-se com as altas EPs positiva. Este resultado, embora pareça controverso, pode lançar luz para uma possível desregulação no processamento atencional *top-down* nos transtornos psicóticos.

De maneira geral o nosso dado corrobora com o que é encontrado na literatura a respeito dos déficits neurocognitivos na esquizofrenia, o que reforça hipóteses etiológicas relacionadas à neuroprogressão e ao neurodesenvolvimento desta doença. Sugerimos que mais estudos sejam realizados com a população adulta com EPs e, de preferência, de base populacional. Além disso, associações com outras variáveis biológicas são encorajadas.

Alterações nas redes em estado de repouso e altas experiências psicóticas na população geral

5. ALTERAÇÕES NAS REDES EM ESTADO DE REPOUSO EM PESSOAS DA POPULAÇÃO GERAL COM ALTA FREQUENCIA DE EXPERIÊNCIAS PSICÓTICAS.

5.1. MATERIAIS E MÉTODOS

Descritos no item 4.1. do Capítulo 4, (sessões 4.1.1. Contextualização do estudo, 4.1.2. Aspectos éticos, 4.1.3. Constituição da amostra de base população geral).

5.1.1. *Participantes da Neuroimagem*

O grupo com altas EPs incluiu (a) pessoas da população geral residentes no território abrangido pelo DRS XIII; (b) na faixa etária entre 16 a 55 anos (FERREIRA; BUSATTO, 2013) e (c) com relato de EPs ≥ 75 em instrumento padrão ouro para esta finalidade (descrito na sessão 4.1.5.1.).

O grupo com baixas EPs incluiu (a) pessoas da população geral residentes no território abrangido pelo DRS XIII; (b) na faixa etária entre 16 a 55 anos e (c) com relato de EPs < 74 em instrumento padrão ouro para esta finalidade (descrito na sessão 4.1.5.1.).

Foram excluídos de ambos os grupos (a) pessoas com diagnóstico, atual ou passado, de transtorno psicótico; (b) possuir alguma doença do sistema nervoso central; (c) possuir contra-indicações ao exame de imagem por ressonância magnética e (d) e pesar acima de 120 quilos.

5.1.2. *Instrumentos de avaliação*

Os instrumentos usados neste estudo foram a CAPE-33 (RAGAZZI *et al.*, 2020) para avaliação das EPs, WAIS-III resumido (BLYLER *et al.*, 2000) para avaliar o QI breve atual e MRC (MALLET, 1997) para informações a respeito da idade, sexo e escolaridade. Maiores detalhes a respeito podem ser encontrados no Capítulo 4, sessão 4.1.4. Instrumentos de Avaliação.

5.1.3. *Ressonância magnética funcional (fMRI)*

5.1.3.1. Aquisição das imagens por ressonância magnética

As imagens estruturais e funcionais do cérebro foram adquiridas em equipamento Philips, de intensidade de campo magnético de 3 Tesla, com bobina de cabeça com quadratura e polarização circular, que está localizado no Serviço de Radiodiagnóstico do HCFMRP/USP.

Os exames estruturais foram padronizados (imagens ponderadas em T1), para a exclusão de patologias incidentais, e corrigidas com as imagens funcionais (ponderadas em T2*) na etapa de pré-processamento. Foi realizada uma avaliação inicial das imagens, feita por radiologista experiente vinculado ao HCFMRP/USP, com o objetivo de excluir possíveis anormalidades estruturais. Além disso, em caso de evidência de lesões cerebrais, o participante era encaminhado para avaliação complementar por profissionais das divisões de Psiquiatria e de Neurologia do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento do HCFMRP/USP.

As imagens funcionais em estado de repouso foram adquiridas em sequências EPI (*Echo Planar Imaging*) com os seguintes parâmetros: TR/TE – 2000/30 ms, ângulo de *flip* – 90°, FOV – 240X240X144 mm³, espessura do corte – 4 mm, com de 0,5 mm e o modo *soft tone* para diminuição do ruído acústico (RONDINONI *et al.*, 2013). As primeiras quatro imagens adquiridas foram excluídas automaticamente para garantir a estabilidade do campo magnético.

Os exames foram conduzidos pela equipe de operadores do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica do HCFMRP/USP. O participante foi solicitado a permanecer imóvel durante o exame, com os olhos abertos e fixos em um espelho que refletisse uma cruz que estava na parede posterior do aparelho. O tempo total para o procedimento foi de aproximadamente 25 minutos, distribuídos em 11 minutos para imagens estruturais, 6 minutos para imagens funcionais e 8 minutos para imagens de DTI, as quais não foram usadas neste estudo.

5.1.3.2. Processamento das imagens

O pré-processamento das imagens foi realizado usando o *software Statistical Parametric Mapping* (SPM12, *Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College, London, UK*, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/). Este procedimento incluiu: 1) correções de tempo de corte e movimento da cabeça de imagens funcionais; 2) correção entre imagens funcionais e anatômicas; 3) segmentação de imagens anatômicas para obter máscaras da substância cinzenta, da substância branca e do líquido cérebro-espinhal; 4) normalização de todas as imagens para o espaço padrão do MNI (*Montreal Neurological Institute*) e 5) suavização espacial de imagens funcionais para melhorar a relação sinal-ruído, usando um filtro Gaussiano (largura à meia altura de 6 mm).

5.1.3.3. Redes de interesse

As oito redes de interesse analisadas foram retiradas do atlas CONNs *Resting-State Network* (RSN) e apresentadas na **Figura 4** e na **Tabela 11**.

Figura 4 - Localização das redes no cérebro e as suas áreas correspondentes. Imagem disponível no site www.nitrc.org/projects/conns

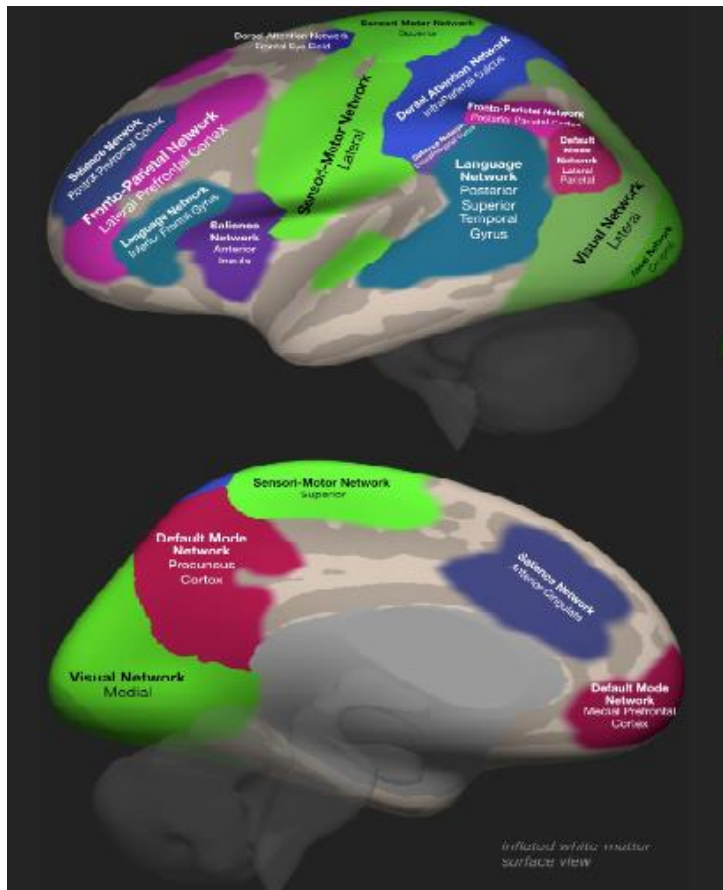


Tabela 11 - Apresentação das Redes de interesse junto às áreas e coordenadas (MNI) do centro de massa correspondentes.

Redes	Áreas	Coordenadas (x, y, z)
DMN	Córtex Pré-frontal Medial	(1,55,-3)
	Lateral Parietal Esquerdo	(-39,-77,33)
	Lateral Parietal Direito	(47,-67,29)
	Córtex Precúneo	(1,-61,38)
Sensório Motor	Lateral Esquerdo	(-55,-12,29)
	Lateral Direito	(56,-10,29)
	Superior	(0,-31,67)
Visual	Medial	(2,-79,12)
	Occipital	(0,-93,-4)
	Lateral Esquerdo	(-37,-79,10)
	Lateral Direito	(38,-72,13)
SN	Cingulado Anterior	(0,22,35)
	Insula Anterior Esquerda	(-44,13,1)
	Insula Anterior Direita	(47,14,0)
	Córtex Pré-frontal Rostral Esquerdo	(-32,45,27)
	Córtex Pré-frontal Rostral Direito	(32,46,27)
	Giro Supra Marginal Esquerdo	(-60,-39,31)
	Giro Supra Marginal Direito	(62,-35,32)
Atenção Dorsal	Campo Ocular Frontal Esquerdo	(-27,-9,64)
	Campo Ocular Frontal Direito	(30,-6,64)
	Sulcus Intra Parietal Esquerdo	(-39,-43,52)
	Sulcus Intra Parietal Direito	(39,-42,54)
FP	Córtex Pré-frontal Lateral Esquerdo	(-43,33,28)
	Córtex Parietal Posterior Esquerdo	(-46,-58,49)
	Córtex Pré-frontal Lateral Direito	(41,38,30)
	Córtex Parietal Posterior Direito	(52,-52,45)
Linguagem	Giro Inferior Frontal Esquerdo	(-51,26,2)
	Giro Inferior Frontal Direito	(54,28,1)
	Giro Temporal Superior Posterior Esquerdo	(-57,-47,15)
	Giro Temporal Superior Posterior Direito	(59,-42,13)
Cerebelar	Anterior	(0,-63,-30)
	Posterior	(0,-79,-32)

5.1.4. *Análise das imagens*

Para a análise de conectividade funcional (CF) entre as regiões foi usada a “CONN toolbox” (WHITFIELD-GABRIELI; NIETO-CASTANON, 2012). Especificamente, foram usados resíduos de correção de movimento e seus derivados de primeira ordem, e sinais globais da substância branca e do líquido cérebro-espinhal como regressores para remover flutuações indesejadas no sinal da fMRI. Em seguida, foi realizada a análise ROI-to-ROI nas redes de interesse; as ROIs consistiram em *templates* anatômicos do atlas CONNs RSN, composto pelas 8 RSNs citadas acima (**Tabela 11**). A correlação bivariada entre as séries temporais de cada RSN foi utilizada para obter uma matriz de correlação, considerando valores significativos para $p\text{-FDR} < 0,05$. Foram usadas como variáveis de ajuste o sexo, a idade e a escolaridade.

Os dados foram analisados em parceria com o laboratório InBrain do Departamento de Física da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras da USP.

5.2. RESULTADOS

5.2.1. *Caracterização sociodemográfica da amostra do estudo*

A amostra foi composta por 85 participantes, 56 pessoas da comunidade e 29 irmãos não psicóticos de pacientes psicóticos. Quando comparados, não houve diferença estatisticamente significativa na idade, escolaridade e nas EPs nas três dimensões. Houve um predomínio de mulheres na amostra de irmãos ($p = 0,022$) (**Tabela 12**).

Tabela 12 - Comparação das características sociodemográficas e EPs de irmãos não psicóticos de pacientes psicóticos e pessoas da comunidade (amostra de base populacional).

	Irmão (n = 29)	Comunidade (n = 56)	Teste	p
Variáveis sociodemográficas, n(%), Média (DP)				
Idade, em anos ¹	30,7 (9,1)	31,3 (12,1)	0,261	0,795
Sexo, feminino ²	20 (69,0)	24 (42,9)	5,216	0,022*
Escolaridade, < 9 anos ²	22 (75,9)	47 (83,9)	0,814	0,367
EPs², n (%)				
Positiva baixa	21 (72,4)	44 (78,6)	0,403	0,526
Positiva alta	8 (27,6)	12 (21,4)		
Negativa baixa	20 (69,0)	39 (69,6)	0,004	0,949
Negativa Alta	9 (31,0)	17 (30,4)		
Depressiva baixa	20 (69,0)	41 (73,2)	0,170	0,680
Depressiva alta	9 (31,0)	15 (26,8)		

DP: desvio padrão; EPs: Experiências Psicóticas.

¹ Teste t (t); ² Teste qui-quadrado

*Valor de referência $p \leq 0,05$.

Nos grupos de principal interesse deste estudo, encontrou-se uma maior porcentagem de mulheres em pessoas da população geral com altas EPs depressiva ($p = 0,007$) comparadas às baixas EPs (**Tabela 13**). Além disso, pessoas com altas EPs positiva apresentaram menos anos de estudo comparadas com as baixas EPs nesta dimensão ($p = 0,034$).

Tabela 13 - Comparação das variáveis sociodemográficas e QI da amostra da população geral com altas e baixas EPs nas dimensões positiva, negativa e depressiva.

	↓ EPs Positiva (n=65)	↑ EPs Positiva (n=20)	p	↓ EPs Negativa (n=59)	↑ EPs Negativa (n=26)	p	↓ EPs Depressiva (n=61)	↑ EPs Depressiva (n=24)	p
Idade, Média (DP)¹	30,9 (10,6)	31,65 (12,85)	0,799	31,56 (10,8)	30,04 (11,9)	0,563	31,1 (10,8)	31,2 (12,0)	0,970
Sexo, n (%)									
Feminino	32 (49,2)	12 (60,0)	0,399	27 (45,8)	17 (65,4)	0,095	26 (42,6)	18 (75,0)	0,007
Masculino	33 (50,8)	8 (40,0)		32 (55,2)	9 (34,6)		35 (57,4)	6 (25,0)	
Escolaridade, n (%)²									
> 9 anos	56 (86,2)	13 (65,0)	0,034	51 (86,4)	18 (69,2)	0,061	51 (83,6)	18 (75,0)	0,361
≤ 8 anos	9 (13,8)	7 (35,0)		8 (13,6)	8 (30,8)		10 (16,4)	6 (25,0)	
QI²									
≥ 50	33 (50,8)	7 (35,0)	0,217	31 (52,5)	9 (34,6)	0,127	31 (50,8)	9 (37,5)	0,268
< 50	32 (39,2)	13 (65,0)		28 (47,5)	17 (65,4)		30 (49,2)	15 (62,5)	

EPs: Experiências Psicóticas; DP: Desvio Padrão

¹ análise estatística por Teste t; ² análise estatística por Teste qui-quadrado.

*Valor de referência $p \leq 0,05$.

5.2.2. Conectividade funcional por ROI to ROI

Pessoas da comunidade e Irmão não afetados

Na análise exploratória ROI-to-ROI não foi encontrada nenhuma alteração na CF dentro e entre as principais redes de interesse, DMN, FPN e SN ao comparar os grupos de pessoas da comunidade e de irmãos não psicóticos, quando ajustados por idade, sexo e escolaridade.

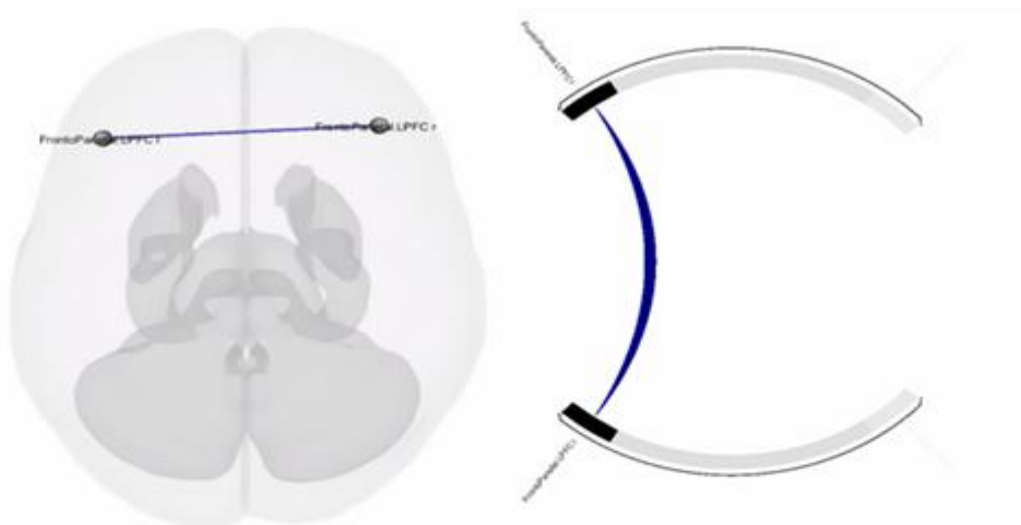
Altas e baixas EPs

Na comparação entre as amostras com altas EPs e baixas EPs, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na CF dentro e entre as três redes de principal interesse nas dimensões positiva e depressiva. Na dimensão negativa foi encontrada uma associação entre EPs negativa e a FP.

A conectividade dentro da FP entre as áreas do córtex pré-frontal lateral (CPFL), direito e esquerdo, foi menor indicando uma hipoconectividade funcional cerebral, especificamente entre CPFL direito e CPFL esquerdo, em pessoas com altas EPs negativas comparadas às baixas EPs negativas [$T(80) = -2,90$, $p = 0,029$] (**Figura 5**).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na intra CF das outras seis redes exploradas.

Figura 5 - Hipoconectividade na rede FP entre córtex pré-frontal lateral esquerdo e córtex pré-frontal lateral direito - ajustado por sexo, idade e escolaridade.



5.2.3. Análise por correlação.

A conectividade funcional também foi explorada por análise de correlação, no entanto não foram encontradas alterações dentro e entre as principais redes de interesse, DMN, FP e SN, em pessoas com a maior pontuação na escala CAPE-33 que avaliou as EPs.

Além disso, considerando a hipoconectividade na FP observada em participantes com alta EP negativa, o valor de CF entre o CPFL esquerdo e direito dentro do FP foram extraídos para todos os indivíduos submetidos à fMRI e comparados com os seus desempenhos nos subtestes da WAIS-III, porém não foram identificadas correlações significativas (**Tabela 14**).

Tabela 14 - Correlação da CF entre o CPFL esquerdo e direito na FP e o desempenho cognitivo (n = 85).

	CF	Velocidade de processamento	Memória operativa	Aprendizado visual	Aprendizado verbal
Velocidade de processamento (Códigos)	0,022	1	-	-	-
Memória operacional (Aritmética)	-0,136	0,466**	1	-	-
Aprendizado visual (Cubos)	-0,047	0,537**	0,665**	1	-
Aprendizado verbal (Informação)	-0,197	0,453**	0,683**	0,567**	1
QI breve	-0,127	0,659*	0,860*	0,824*	0,829*

p<0,05

5.3.DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi identificar possíveis associações entre alterações na CF cerebral e altas EPs em uma amostra de base populacional. Foi encontrada uma hipoconectividade funcional dentro da rede FP, especificamente entre o CPFL direito e esquerdo, em pessoas com altas EP negativas. Este resultado confirma parcialmente a nossa hipótese principal de que haveria alterações na CF dentro da rede FP na amostra com altas EPs quando comparadas com as baixas EPs.

Embora exista a hipótese de que há uma grande desconectividade neuronal na psicose, as evidências da CF nas redes em estado de repouso ainda são inconclusivas indicando para uma hiperconectividade (WOODWARD; ROGERS; HECKERS, 2011) e, também, para uma hipoconectividade (DONG *et al.*, 2018) que vai depender da rede estudada e do estágio da

doença que foi realizado o exame de imagem (DEL FABRO *et al.*, 2021). No entanto, é relativamente consistente na literatura a existência de uma diminuição na CF dentro da rede FP em pacientes com esquizofrenia (JENKINS *et al.*, 2018; PEETERS *et al.*, 2015b; SHIN *et al.*, 2015; WOODWARD; ROGERS; HECKERS, 2011) e em PEP (O'NEILL; MECHELLI; BHATTACHARYYA, 2019; ZHOU *et al.*, 2007) quando comparados a controles saudáveis.

Até o momento, apenas dois estudos analisaram a CF nas redes em estado de repouso em pessoas com EPs. O primeiro estudo encontrou uma hipoconectividade na rede FP entre o CPFL direito e o opérculo frontal inferior esquerdo no cérebro de adolescentes (AMICO *et al.*, 2017). O segundo estudo apontou para uma diminuição na CF entre o dorsal anterior caudado estriado e a rede DMN, mas não na FP, no cérebro de estudantes de graduação (HUA *et al.*, 2019). Embora seja precoce falar em resultados inconsistentes, devido ao número limitado de estudos, uma característica específica da amostra pode explicar, parcialmente, esta discrepância. Diferenças funcionais e anatômicas, independente das EPs, podem ser encontradas no cérebro de adolescentes, que ainda está em formação, e no cérebro de adultos, com nível elevado de conhecimento (MILLS *et al.*, 2021). Esta diferença, por si, poderia acarretar em uma distorção nos achados, entretanto considera-se que mais estudos sejam necessários para que uma maior compreensão da CF das redes em estado de repouso em pessoas com altas EPs seja realizada.

Em nosso estudo, a hipoconectividade na rede FP, na região do CPF bilateral, foi associada com as EPs negativas as quais referem aos sintomas negativos descritos na esquizofrenia. A rede FP está relacionada ao controle e à regulação do processamento de informação do cérebro que sistematiza o comportamento humano. É por meio de operações específicas, como fazer inferência, resolver problemas, organizar de forma estratégica, tomar decisão e controlar a execução de uma determinada tarefa, por exemplo, que a FP influencia o comportamento e os processos emocionais (DOSENBACH *et al.*, 2007; SEELEY *et al.*, 2007). Já a região do CPFL, em seus dois lados, direito e esquerdo, é enfatizada por suas anormalidades estarem associadas a vários circuitos neurais que estão disfuncionais e que são importantes para os mecanismos cognitivos na esquizofrenia (PEETERS *et al.*, 2015b; ZHOU *et al.*, 2007). Além disso, estudos prévios relacionaram lesões na região pré-frontal, como CPF bilateral e médio dorsal, ao comprometimento de funções executivas importantes o que acarretaria em comportamentos disfuncionais como perda da iniciativa, apatia e bloqueio emocional (REBER; TRANEL, 2019; RUIZ-GUTIÉRREZ; ARIAS-SÁNCHEZ; MARTÍN-MONZÓN, 2020). Portanto, é possível levantar a proposição que uma conectividade diminuída na FP, no CPF bilateral, seja uma das responsáveis pelos comportamentos

atribuídos aos sintomas negativos, como o embotamento afetivo, o retraimento social e o declínio cognitivo. Embora não foram encontradas correlações entre as medidas neurocognitivas e o valor extraído da CF, consideramos que algumas limitações metodológicas possam ter interferido neste resultado como, por exemplo, o tamanho amostral e os exames que foram realizados em momentos distintos.

Não há dados na literatura a respeito de associações entre a CF nas redes em estado de repouso e as EPs em suas dimensões, positiva, negativa e depressiva. No entanto, evidências sugerem que existe uma correlação positiva entre a gravidade dos sintomas negativos e a CF na rede DMN em pacientes em PEP (O'NEILL; MECHELLI; BHATTACHARYYA, 2019) e entre a DMN e a FP na clínica de alto risco para psicose (CAR) (DEL FABRO *et al.*, 2021). Embora este resultado seja inverso ao nosso, deve-se considerar que ambas as amostras não estão isentas de intervenções medicamentosas e outros tratamentos. Por este motivo, é relevante pontuar que, em uma amostra virgem de antipsicótico pode-se obter resultados diferentes e importantes para a compressão da patologia estudada.

A nossa hipótese principal não se confirmou por completo. Não foram encontradas alterações na CF dentro DMN e SN e entre as redes DMN, SN e FP. Ainda, a nossa hipótese exploratória também não foi confirmada, ou seja, a análise não mostrou intraconectividade dentro das oito redes estudadas. Embora estas suposições tenham sido refutadas, é compreensível que, em uma amostra de pessoas saudáveis com alto relato de EPs pode não ser notado, ainda, grandes alterações da CF no cérebro. Supõe-se que alterações mais robustas entre as redes começam a ser notadas em pacientes psicóticos e em amostras em alto risco para psicose (DEL FABRO *et al.*, 2021; O'NEILL; MECHELLI; BHATTACHARYYA, 2019).

O nosso achado pode ter potencial relevância considerando que a rede FP e o CPF bilateral estão implicados na fisiopatologia da esquizofrenia (BRESSLER; MENON, 2010; PEETERS *et al.*, 2015b; SEELEY *et al.*, 2007; SHA *et al.*, 2019). No entanto, mais estudos sobre a CF nas redes em estados de repouso na população não clínica com alto relato de EPs precisam ser realizados para um corpo de dados mais consistentes.

5.3.1. Limitações e forças do estudo

Este estudo apresenta algumas limitações e por isso os nossos resultados devem ser interpretados com cautela. Em primeiro lugar, a nossa amostra pode não estar isenta de outros problemas de saúde mental, o que poderia influenciar de alguma maneira na CF. Segundo, as nossas análises não foram ajustadas por variáveis confundidoras como lateralidade. Por fim,

devido o delineamento do nosso estudo não podemos afirmar que as alterações na CF aqui encontradas causaram as altas EPs negativas.

Por outro lado, o nosso estudo apresenta alguns pontos fortes. Primeiro, a amostra foi desenhada para ser representativa da população geral do DRS XIII, sendo essa uma característica importante para evitar diferentes vieses de seleção amostral e possibilitar uma generalização mais consistente dos resultados. Outro aspecto importante, as EPs foram analisadas por instrumento padrão ouro, o que confere maior confiabilidade. Além disso, a nossa composição amostral possibilitou analisar a ocorrência de altas EPs em pessoas isentas de medicação antipsicótica e sem comprometimento na funcionalidade geral.

5.4. CONCLUSÃO

O nosso estudo sugere que pessoas com altas EPs negativas apresentam uma hipoconectividade na rede FP nas regiões do CPF bilateral. O nosso dado corrobora parcialmente com o que é encontrado na literatura a respeito da CF nas psicoses. No entanto, mais estudos sobre a CF nas redes em estados de repouso na população não clínica com alto relato de EPs precisam ser realizados para um corpo de dados mais consistente.

Considerações finais

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um dos grandes desafios da neurociência do comportamento é compreender como fatores genético-biológicos e socioambientais interagem e impactam no desenvolvimento e funcionamento cerebral de pacientes com esquizofrenia. É ainda mais desafiador compreender como tais alterações associam-se aos sintomas clínicos da psicose. De fato, há importantes lacunas no conhecimento a respeito do neurodesenvolvimento e do curso neuroprogressivo dos transtornos psicóticos. Devido a estas limitações, nós buscamos explorar possíveis alterações neurocognitivas e neurobiológicas em amostra não clínica de pessoas da população geral com alto relato de EPs. Inicialmente, nós buscamos alterações nos domínios neurocognitivos de atenção, raciocínio e resolução de problemas, cognição social, velocidade de processamento, aprendizado visual, memória operativa, aprendizado verbal e QI breve na amostra com altas EPs. Ainda, procuramos identificar possíveis alterações no padrão de intraconectividade e de interconectividade funcional das redes em estado de repouso, especificamente a DMN, a FP e de SN, em uma subamostra com altas EPs.

Acreditamos que alguns dos nossos resultados possam ser úteis para compreender aspectos associados ao neurodesenvolvimento e a neuroprogressão da esquizofrenia, além de sugerirmos possíveis ações interventivas de maneira precoce.

Entre os nossos dados, é interessante destacar que o nosso resultado mais consistente indicou que os grupos com altas EPs positiva, negativa e depressiva tiveram um pior desempenho no subteste códigos que avaliou o domínio cognitivo velocidade de processamento, em todos os modelos testados. Em linha com o nosso resultado, um funcionamento lento na velocidade de processamento também foi associado com amostras de pacientes psicóticos (ANDERSEN *et al.*, 2013; GONZÁLEZ-BLANCH *et al.*, 2010) e amostras com sintomas psicóticos subclínicos (CATALAN *et al.*, 2021; GILLEEN *et al.*, 2020), o que pode sugerir que este domínio seja um importante alvo e/ou marcador no curso do neurodesenvolvimento da esquizofrenia. De fato, a velocidade de processamento tem sido descrita como um domínio cognitivo importante conhecido por ancorar as outras funções cognitivas (SHEFFIELD; KARCHER; BARCH, 2018) e o seu funcionamento aquém do esperado foi apontado como um possível precursor para prejuízos cognitivos e funcionais posteriores (RANDERS *et al.*, 2021; RECKZIEGEL *et al.*, 2022). Por este motivo, estudos anteriores sugeriram que a avaliação clínica periódica da velocidade de processamento, usando o subteste códigos (*Digit Symbol Coding Task*), pode ser uma maneira de identificar e acompanhar perdas cognitivas iniciais na psicose (DICKINSON; RAMSEY; GOLD, 2007; GONZÁLEZ-BLANCH *et al.*, 2011; THUAIRE *et al.*, 2020). Além disso, somado a estas

evidências, estudos iniciais sugerem que a velocidade de processamento em pacientes com esquizofrenia pode ser um alvo de treinos cognitivos computadorizados específicos e individualizados com o intuito de melhorar tarefas da vida cotidiana (ALLOZA *et al.*, 2020b; CASSETTA; TOMFOHR-MADSEN; GOGHARI, 2019). A terapia de remediação cognitiva (*cognitive remediation therapy*) é uma proposta não medicamentosa que abrange diferentes estratégias de treinamentos comportamentais por meio de um computador com o objetivo de reabilitar o funcionamento cognitivo de pacientes com esquizofrenia (PRIKKEN *et al.*, 2019). Treinos práticos, intensivos e repetitivos são realizados com a finalidade de melhorar as funções cognitivas que estão prejudicadas. Uma metanálise relativamente recente mostrou efeitos grandes e moderados, quando estes treinamentos foram realizados de maneira integrada, em alguns domínios como a atenção, memória operativa, velocidade de processamento, aprendizado verbal e visual (PRIKKEN *et al.*, 2019). Este tipo de estratégia, que vai além da redução dos sintomas positivos, faz sentido devido aos pequenos efeitos da medicação no funcionamento cognitivo de pacientes psicóticos (SINKEVICIUTE *et al.*, 2018) e foi recomendada para redução de sintomas negativos (LINKE *et al.*, 2019) e em intervenções iniciais em serviços de saúde mental (SOLMI *et al.*, 2023).

Além disso, embora não tivemos resultados significativos em todas as redes analisadas, encontramos uma associação entre as altas EPs negativas e uma diminuição da CF na rede FP entre as regiões do CPFL, direito e esquerdo, mesmo em uma amostra relativamente pequena. Em linha com o nosso resultado, a hipoconectividade dentro da FP é descrita na literatura em amostras de pacientes com esquizofrenia (JENKINS *et al.*, 2018; PEETERS *et al.*, 2015a; SHIN *et al.*, 2015; ZHOU *et al.*, 2007), em pacientes em primeiro episódio psicótico (O'NEILL; MECHELLI; BHATTACHARYYA, 2019) e em amostras com sintomas psicóticos subclínicos (DEL FABRO *et al.*, 2021), o que pode sugerir que a diminuição na CF na rede FP pode estar envolvida no neurodesenvolvimento e na neuroprogressão da doença. Além disso, embora nosso estudo não tenha encontrado correlação entre a CF da rede FP e os testes neurocognitivos, é importante destacar que a rede FP é amplamente associada às funções executivas (DOSENBACH *et al.*, 2007, 2008; MENON, 2011; SEELEY *et al.*, 2007) e por isso está relacionada aos processos cognitivos de alto nível como raciocinar e resolver problemas, prestar atenção, manter o foco, ter disciplina e autocontrole (DIAMOND, 2020). De maneira interessante, no nosso estudo os piores desempenhos nos testes neurocognitivos aumentaram a chance de uma pessoa pertencer ao grupo com as altas EPs negativas o que corrobora a literatura (PENG *et al.*, 2021).

Em síntese, os nossos dados sugerem que alterações na neurocognição e na CF cerebral estejam associadas ao neurodesenvolvimento da esquizofrenia uma vez que tais modificações foram notadas em uma amostra não clínica da população geral com relato de EPs, ou seja, sem variáveis intervenientes como o uso medicação antipsicótica, tempo e progressão da doença.

Considerações Metodológicas:

Algumas considerações metodológicas precisam ser destacadas. Embora a nossa amostra tenha sido composta por pessoas da população geral que representou a população em risco para psicose (DEL-BEN *et al.*, 2019; LOUREIRO *et al.*, 2018), nós não excluimos outros diagnósticos psiquiátricos. Além disso, a amostra de irmãos não afetados de pacientes psicóticos possivelmente foi representada pelos irmãos saudáveis destes pacientes, o que justifica não termos encontrado diferenças estatísticas significativas quando comparamos os grupos (pessoas da comunidade e irmãos não afetados de pacientes psicóticos).

Outro ponto relevante é que, embora a avaliação das EPs tenha sido feita com um instrumento usado mundialmente (MARK; TOULOPOULOU, 2015; PIGNON *et al.*, 2019) e validado para a população brasileira (RAGAZZI *et al.*, 2020), os nossos grupos alto e baixo foram definidos de maneira arbitrária, ainda que baseados em estudos anteriores (JABBEN *et al.*, 2007; KORPONAY *et al.*, 2014). Essa divisão pode ter influenciado nos resultados na medida em que o que chamamos de altas EPs sejam experiências pouco proeminentes. Esta limitação pode justificar os resultados modestos a respeito da CF. Por isso, encorajamos que mais estudos sejam realizados para que a CF nas redes em estado de repouso em pessoas com altas EPs seja mais bem esclarecida.

Por outro lado, realizamos análises estatísticas robustas controladas por variáveis de confusão que poderiam interferir nos resultados como idade e escolaridade (MONSHOUWER *et al.*, 2022), grupo de risco (TAYLOR *et al.*, 2021), trauma na infância (VARESE *et al.*, 2012) e uso de cannabis (RAGAZZI *et al.*, 2018).

Além disso, embora um dos nossos objetivos tenha sido identificar o perfil neurocognitivo de uma amostra não clínica com altas EPs, os nossos achados não podem ser extrapolados para a clínica neuropsicológica. Estudos com instrumentos apropriados à avaliação clínica precisam ser feitos para que esta caracterização seja mais bem elucidada.

Por ultimo, inerente ao desenho transversal está a possibilidade da causalidade reversa. Apesar disso, reforçamos que o estudo das EPs na população geral possibilita proposições a respeito das associações temporais dos fatores de risco envolvidos na psicose.

Conclusões

7. CONCLUSÕES

Este estudo mostrou que pessoas da população geral com altas EPs apresentaram o funcionamento cognitivo inferior quando comparado com pessoas com EPs baixas ou ausentes. A velocidade de processamento apresentou-se prejudicada em todas as dimensões das EPs avaliadas pela CAPE-33, o que pode indicar um prejuízo generalizado neste domínio cognitivo. Especificamente, ocorreram prejuízos cognitivos no aprendizado visual e no QI na dimensão negativa; e na dimensão depressiva observou-se um prejuízo na memória operativa. Devido a alta correlação entre estas duas dimensões, foi sugerido que tenha ocorrido uma possível sobreposição e, por isso, uma baixa discriminação nos testes cognitivos. A cognição social apareceu alterada apenas na dimensão positiva das EPs. O maior reconhecimento da face de raiva em pessoas da população geral com altas EPs foi explicado por uma possível desregulação no processamento de informação atencional *top-down*. De modo geral, a caracterização neurocognitiva de pessoas da população geral com altas EPs, provenientes de uma amostra Brasileira, foi semelhante ao que é descrito em pessoas com altas EPs em países desenvolvidos e em pacientes com esquizofrenia. Estes resultados sugerem que a neurocognição seja um fator importante no curso do neurodesenvolvimento da psicose e um possível alvo para intervenções precoces e individualizadas.

Ainda, este estudo mostrou que pessoas da população geral com altas EPs negativas apresentaram alteração na CF do cérebro quando comparadas com pessoas sem estas EPs. Especificamente, a rede FP estava em hipoconectividade entre as regiões do CPFL esquerdo e direito em pessoas com altas EPs negativas. Este resultado é coerente com a hipótese de desconexão funcional na esquizofrenia e pode sugerir que alterações na CF cerebral possam estar associadas ao neurodesenvolvimento e a neuroprogressão da psicose. Além disso, a dimensão negativa foi a única com anormalidades significativas na CF e mais fortemente associadas aos déficits neurocognitivos, o que pode sugerir que estes sintomas necessitam de maior atenção clínica.

Os nossos principais resultados foram:

- Um pior desempenho no subteste códigos, que avaliou o domínio cognitivo velocidade de processamento, dobrou e triplicou a chance de uma pessoa pertencer ao grupo com altas EPs em todos os modelos testados.

- Um pior desempenho nos subteste cubos, que avaliou aprendizagem visual, e no WAIS-III, que avaliou QI, dobrou a chance de uma pessoa pertencer ao grupo com altas EPs negativa, em todos os modelos testados.
- Um pior desempenho no subteste aritmética, que avaliou memória operacional, dobrou a chance de uma pessoa pertencer ao grupo com alta EPs depressiva em dois modelos testados.
- O maior reconhecimento da face raiva aumentou a chance de uma pessoa pertencer ao grupo com alta EPs positiva. Este resultado manteve-se em todos os modelos testados.
- Não foram encontradas associações consistentes entre os testes: Ruído branco, Tarefa de contas, DFAR (faces neutro, alegria e medo) e Reconhecimento facial de Benton com altas EPs.
- Houve uma hipoconectividade na rede FP entre o CPFL direito e esquerdo em pessoas com altas EPs negativas.
- Não foram encontradas alterações na CF nas redes DMN, SN, Sensório Motor, Visual, Atenção Dorsal, Linguagem e Cerebelar.
- Não foram encontradas correlações entre os testes neurocognitivos e o valor extraído da CF do CPFL direito e esquerdo das EPs negativas.

REFERÊNCIAS ¹

- ABRAMOVITCH, A.; SHORT, T.; SCHWEIGER, A. The C Factor: Cognitive Dysfunction as a Transdiagnostic Dimension in Psychopathology. **Clinical psychology review**, v. 86, p. 102007, jun. 2021.
- ABU-AKEL, A.; RENIERS, R. L. E. P.; WOOD, S. J. Visual-Spatial Processing and Working-Memory Load as a Function of Negative and Positive Psychotic-like Experiences. **Cognitive neuropsychiatry**, v. 21, n. 5, p. 402–411, set. 2016.
- ALLOZA, C. *et al.* Psychotic-like Experiences, Polygenic Risk Scores for Schizophrenia, and Structural Properties of the Salience, Default Mode, and Central-Executive Networks in Healthy Participants from UK Biobank. **Translational psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 122, abr. 2020a.
- ALLOZA, C. *et al.* Working Memory and Processing Speed Training in Schizophrenia: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. **Psychological medicine**, v. 254, n. 1–3, p. 1–9, ago. 2020b.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-IV. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. [s.l: s.n.].
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistic manual of mental disorders: DSM - 5**. 5. ed. [s.l: s.n.].
- AMICO, F. *et al.* Functional Connectivity Anomalies in Adolescents with Psychotic Symptoms. **PLoS one**, v. 12, n. 1, p. e0169364, 2017.
- ANDERSEN, R. *et al.* The Influence of Impaired Processing Speed on Cognition in First-Episode Antipsychotic-Naïve Schizophrenic Patients. **European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 28, n. 6, p. 332–339, ago. 2013.
- ANDREWS-HANNA, J. R. *et al.* Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. **Neuron**, v. 65, n. 4, p. 550–562, fev. 2010.
- ANDRIC, S. *et al.* Neuroticism and facial emotion recognition in healthy adults. **Early Interv Psychiatry**, v. 10, n. 2, p. 160–164, 2016a. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25640035>>.
- ANDRIC, S. *et al.* Familial Covariation of Facial Emotion Recognition and IQ in Schizophrenia. **Psychiatry research**, v. 246, p. 52–57, dez. 2016b.
- ARARIPE NETO, A. G. de A.; BRESSAN, R. A.; BUSATTO FILHO, G. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 34, n. 2, 2007.
- ARMANDO, M. *et al.* Psychotic experience subtypes, poor mental health status and help-seeking behaviour in a community sample of young adults. **Early Interv Psychiatry**, v. 6, n. 3, p. 300–308, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22029711>>.
- ATHANASSIOU, M. *et al.* The Processing of Angry Faces in Schizophrenia Patients with a History of Suicide: An FMRI Study Examining Brain Activity and Connectivity. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 107, p. 110253, abr. 2021.
- AUSTIN, P. C. *et al.* Missing Data in Clinical Research: A Tutorial on Multiple Imputation. **The Canadian journal of cardiology**, v. 37, n. 9, p. 1322–1331, set. 2021.
- BADDELEY, A. Working memory. **Science**, v. 255, p. 556–559, 1992.
- BARCH, D. M.; CEASER, A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. **Trends Cogn Sci**, v. 16, n. 1, p. 27–34, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22169777>>.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023

- BARKL, S. J. *et al.* Facial Emotion Identification in Early-Onset Psychosis. **Schizophrenia research**, v. 160, n. 1, p. 150–156, out. 2014.
- BEGEMANN, M. J. H.; HERINGA, S. M.; SOMMER, I. E. C. Childhood Trauma as a Neglected Factor in Psychotic Experiences and Cognitive Functioning. **JAMA psychiatry**, v. 73, n. 8, p. 875–876, ago. 2016.
- BEGEMANN, M. J. H. *et al.* Auditory Verbal Hallucinations and Childhood Trauma Subtypes across the Psychosis Continuum: A Cluster Analysis. **Cognitive neuropsychiatry**, v. 27, n. 2–3, p. 150–168, 2022.
- BENTON, A. L. *et al.* **Facial recognition: Stimulus and multiple choice pictures** . [s.l: s.n.](pp.30-40) p.
- BERNSTEIN, D. P. *et al.* Initial Reliability and Validity of a New Retrospective Measure of Child Abuse and Neglect. **The American journal of psychiatry**, v. 151, n. 8, p. 1132–1136, ago. 1994.
- BERNSTEIN, D. P. *et al.* Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. **Child Abuse Negl**, v. 27, n. 2, p. 169–190, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12615092>>.
- BLANCHARD, M. M. *et al.* Language, motor and speed of processing deficits in adolescents with subclinical psychotic symptoms. **Schizophr Res**, v. 123, n. 1, p. 71–76, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20580205>>.
- BLYLER, C. R. *et al.* Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 46, n. 2–3, p. 209–215, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11120433>>.
- BRESSLER, S. L.; MENON, V. Large-Scale Brain Networks in Cognition: Emerging Methods and Principles. **Trends in cognitive sciences**, v. 14, n. 6, p. 277–290, jun. 2010.
- BUCKNER, R. L.; ANDREWS-HANNA, J. R.; SCHACTER, D. L. The Brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1124, p. 1–38, mar. 2008.
- CALDIROLI, A. *et al.* General and Social Cognition in Remitted First-Episode Schizophrenia Patients: A Comparative Study. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 266, n. 7, p. 639–647, out. 2016.
- CANNON, M.; KELLEHER, I. How early does psychosis start? Psychotic experiences in adolescence - Association with functioning and mental distress. **Early Intervent. Psychiatry**, v. 10, p. 70, 2016. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612839730>>.
- CAREY, E. *et al.* Fine Motor Skill and Processing Speed Deficits in Young People with Psychotic Experiences: A Longitudinal Study. **Schizophrenia research**, v. 204, p. 127–132, fev. 2019.
- CARLYLE, M. *et al.* Cannabis-Induced Dysphoria/Paranoia Mediates the Link between Childhood Trauma and Psychotic-like Experiences in Young Cannabis Users. **Schizophrenia research**, v. 238, p. 178–184, dez. 2021.
- CARRIGAN, N. *et al.* Do complaints of everyday cognitive failures in high schizotypy relate to emotional working memory deficits in the lab? **Comprehensive Psychiatry**, v. 78, p. 115–129, 2017.
- CARUANA, N.; SEYMOUR, K. Bottom-up Processing of Fearful and Angry Facial Expressions Is Intact in Schizophrenia. **Cognitive neuropsychiatry**, v. 26, n. 3, p. 183–198, maio 2021.
- CASSETTA, B. D.; TOMFOHR-MADSEN, L. M.; GOGHARI, V. M. A Randomized Controlled Trial of Working Memory and Processing Speed Training in Schizophrenia. **Psychological medicine**, v. 49, n. 12, p. 2009–2019, set. 2019.
- CATALAN, A. *et al.* Neurocognitive Functioning in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **JAMA psychiatry**, jun. 2021.

- CATALAN, A. *et al.* Novel Evidence hat Attributing Affectively Salient Signal to Random Noise Is Associated with Psychosis. **Plos One**, v. 9, n. 7, 2014. Disponível em: <3CGo>.
- ÇEVIK, B. *et al.* Psychometric Liability to Psychosis and Childhood Adversities Are Associated with Shorter Telomere Length: A Study on Schizophrenia Patients, Unaffected Siblings, and Non-Clinical Controls. **Journal of psychiatric research**, v. 111, p. 169–185, abr. 2019.
- CHHABRA, S.; BADCOCK, J. C.; MAYBERY, M. T. Memory Binding in Clinical and Non-Clinical Psychotic Experiences: How Does the Continuum Model Fare? **Cognitive neuropsychiatry**, v. 18, n. 4, p. 304–325, jul. 2013.
- CHONG, H. Y. *et al.* Global Economic Burden of Schizophrenia: A Systematic Review. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 12, p. 357–373, 2016.
- CHUN, C. A.; COOPER, S.; ELLMAN, L. M. Associations of Psychotic-like Experiences, Related Symptoms, and Working Memory with Functioning. **European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 63, n. 1, p. e20, fev. 2020.
- CLOUTIER, M. *et al.* The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 77, n. 6, p. 764–771, jun. 2016.
- CORNBLATT, B. A.; KEILP, J. G. Impaired Attention, Genetics, and the Pathophysiology of Schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, v. 20, n. 1, p. 31–46, 1994.
- CORSI-ZUELLI, F. *et al.* Cytokine Profile in First-Episode Psychosis, Unaffected Siblings and Community-Based Controls: The Effects of Familial Liability and Childhood Maltreatment. **Psychological medicine**, v. 50, n. 7, p. 1139–1147, maio 2020.
- CRELLIN, N. E. *et al.* An Analysis of Views about Supported Reduction or Discontinuation of Antipsychotic Treatment among People with Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. **BMC psychiatry**, v. 22, n. 1, p. 185, mar. 2022.
- CRISTOFORI, I.; COHEN-ZIMERMAN, S.; GRAFMAN, J. Executive Functions. **Handbook of clinical neurology**, v. 163, p. 197–219, 2019.
- DA ROZA, D. L. *et al.* Excess Mortality in a Cohort of Brazilian Patients with a Median Follow-up of 11 Years after the First Psychiatric Hospital Admission. **Social psychiatry and psychiatric epidemiology**, maio 2022.
- DAALMAN, K. *et al.* Childhood Trauma and Auditory Verbal Hallucinations. **Psychological medicine**, v. 42, n. 12, p. 2475–2484, dez. 2012a.
- DAALMAN, K. *et al.* The Influence of Semantic Top-down Processing in Auditory Verbal Hallucinations. **Schizophrenia research**, v. 139, n. 1–3, p. 82–86, ago. 2012b.
- DE BOER, J. N. *et al.* Auditory Hallucinations, Top-down Processing and Language Perception: A General Population Study. **Psychological medicine**, v. 49, n. 16, p. 2772–2780, dez. 2019.
- DEGENHARDT, L. *et al.* The global epidemiology and contribution of cannabis use and dependence to the global burden of disease: results from the GBD 2010 study. **PLoS One**, v. 8, n. 10, p. e76635, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24204649>>.
- DEL-BEN, C. M. *et al.* **The British journal of psychiatry : the journal of mental science**, v. 215, n. 6, p. 726–729, dez. 2019.
- DEL BEN, C. M. *et al.* Confiabilidade da entrevista clínica estruturada para o DSM IV: versão clínica traduzida para o português. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, n. 3, p. 156–159, 2001.
- DEL FABRO, L. *et al.* Functional Brain Network Dysfunctions in Subjects at High-Risk for Psychosis: A Meta-Analysis of Resting-State Functional Connectivity. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 128, p. 90–101, set. 2021.
- DENISSOFF, A. *et al.* Trajectories of Adolescent Psychotic-like Experiences and Early Cannabis Exposure: Results from a Finnish Birth Cohort Study. **Schizophrenia research**, v. 246, p. 95–102,

ago. 2022.

DEVYLLDER, J. E. *et al.* Association of Urbanicity With Psychosis in Low- and Middle-Income Countries. **JAMA psychiatry**, v. 75, n. 7, p. 678–686, jul. 2018.

DEVYLLDER, J. E. *et al.* Stress Sensitivity and Psychotic Experiences in 39 Low- and Middle-Income Countries. **Schizophrenia bulletin**, v. 42, n. 6, p. 1353–1362, nov. 2016.

DEVYLLDER, J. *et al.* Psychotic Experiences and Suicidal Behavior: Testing the Influence of Psycho-Socioenvironmental Factors. **Social psychiatry and psychiatric epidemiology**, v. 55, n. 9, p. 1167–1177, set. 2020.

DI CRISTO, G.; CHATTOPADHYAYA, B. Development of neuronal circuits: From synaptogenesis to synapse plasticity. *In*: **Handbook of Clinical Neurology. Neurocognitive Development: Normative Development**. [s.l: s.n.]

DI FORTI, M. *et al.* The Contribution of Cannabis Use to Variation in the Incidence of Psychotic Disorder across Europe (EU-GEI): A Multicentre Case-Control Study. **The lancet. Psychiatry**, v. 6, n. 5, p. 427–436, maio 2019.

DI, X.; BISWAL, B. B. Dynamic Brain Functional Connectivity Modulated by Resting-State Networks. **Brain structure & function**, v. 220, n. 1, p. 37–46, jan. 2015.

DIAMOND, A. Executive Functions. **Handbook of clinical neurology**, v. 173, p. 225–240, 2020.

DICKINSON, D.; HARVEY, P. D. Systemic Hypotheses for Generalized Cognitive Deficits in Schizophrenia: A New Take on an Old Problem. **Schizophrenia bulletin**, v. 35, n. 2, p. 403–414, mar. 2009.

DICKINSON, D.; RAMSEY, M. E.; GOLD, J. M. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, v. 64, n. 5, p. 532–542, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485605>>.

DIEHL, A.; CORDEIRO, D. C.; LARANJEIRA, R. [Cannabis abuse in patients with psychiatric disorders: an update to old evidence]. **Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)**, v. 32 Suppl 1, p. S41-5, maio 2010.

DONG, D. *et al.* Dysfunction of Large-Scale Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Resting-State Functional Connectivity. **Schizophrenia bulletin**, v. 44, n. 1, p. 168–181, jan. 2018.

DORRINGTON, S. *et al.* Perinatal Maternal Life Events and Psychotic Experiences in Children at Twelve Years in a Birth Cohort Study. **Schizophrenia research**, v. 152, n. 1, p. 158–163, jan. 2014.

DOSENBACH, N. U. F. *et al.* A Dual-Networks Architecture of Top-down Control. **Trends in cognitive sciences**, v. 12, n. 3, p. 99–105, mar. 2008.

DOSENBACH, N. U. F. *et al.* Distinct Brain Networks for Adaptive and Stable Task Control in Humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 26, p. 11073–11078, jun. 2007.

DRAKESMITH, M. *et al.* Mediation of Developmental Risk Factors for Psychosis by White Matter Microstructure in Young Adults With Psychotic Experiences. **JAMA psychiatry**, v. 73, n. 4, p. 396–406, abr. 2016.

EDWARDS, C. J.; GARETY, P.; HARDY, A. The Relationship between Depressive Symptoms and Negative Symptoms in People with Non-Affective Psychosis: A Meta-Analysis. **Psychological medicine**, v. 49, n. 15, p. 2486–2498, nov. 2019.

ENGEN, M. J. *et al.* Cognitive and Global Functioning in Patients With First-Episode Psychosis Stratified by Level of Negative Symptoms. A 10-Year Follow-Up Study. **Frontiers in psychiatry**, v. 13, p. 841057, 2022.

ERZIN, G. *et al.* Examining the Association between Exposome Score for Schizophrenia and

- Functioning in Schizophrenia, Siblings, and Healthy Controls: Results from the EUGEI Study. **European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 64, n. 1, p. e25, mar. 2021.
- EVANS, S. L.; AVERBECK, B. B.; FURL, N. Jumping to Conclusions in Schizophrenia. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 11, p. 1615–1624, 2015.
- FERREIRA, L. K.; BUSATTO, G. F. Resting-State Functional Connectivity in Normal Brain Aging. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 37, n. 3, p. 384–400, mar. 2013.
- FETT, A.-K. J.; MAAT, A. Social Cognitive Impairments and Psychotic Symptoms: What Is the Nature of Their Association? **Schizophrenia bulletin**, v. 39, n. 1, p. 77–85, jan. 2013.
- FINE, J. D. *et al.* Association of Prenatal Cannabis Exposure With Psychosis Proneness Among Children in the Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) Study. **JAMA psychiatry**, v. 76, n. 7, p. 762–764, jul. 2019.
- FIORAVANTI, M.; BIANCHI, V.; CINTI, M. E. Cognitive Deficits in Schizophrenia: An Updated Meta-analysis of the Scientific Evidence. **BMC psychiatry**, v. 12, p. 64, jun. 2012.
- FIRST, M. B. *et al.* Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders - clinician version (SCID-CV). **American Psychiatric Press**, p. 84, 1997.
- FISHER, H. L. *et al.* Pathways between Childhood Victimization and Psychosis-like Symptoms in the ALSPAC Birth Cohort. **Schizophrenia bulletin**, v. 39, n. 5, p. 1045–1055, set. 2013.
- FÖCKING, M. *et al.* Complement Pathway Changes at Age 12 Are Associated with Psychotic Experiences at Age 18 in a Longitudinal Population-Based Study: Evidence for a Role of Stress. **Molecular psychiatry**, v. 26, n. 2, p. 524–533, fev. 2021.
- FONSECA-PEDRERO, E. *et al.* Psychotic-like Experiences and Cannabis Use in Adolescents from the General Population. **Adicciones**, v. 32, n. 1, p. 41–51, jan. 2020.
- FORBES, N. F. *et al.* Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. **Psychological medicine**. England. jun. 2009.
- FORTI, D.; MARCOS. *et al.* High-potency cannabis and the risk of psychosis. **Br J Psychiatry**, v. 195, p. 488–491, 2009.
- FOTI, D. *et al.* Pathways from Performance Monitoring to Negative Symptoms and Functional Outcomes in Psychotic Disorders. **Psychological medicine**, p. 1–11, abr. 2020.
- FRISTON, K. J. *et al.* Event-Related fMRI: Characterizing Differential Responses. **NeuroImage**, v. 7, n. 1, p. 30–40, jan. 1998.
- FRYDECKA, D. *et al.* The Interplay between Childhood Trauma, Cognitive Biases, and Cannabis Use on the Risk of Psychosis in Nonclinical Young Adults in Poland. **European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 63, n. 1, p. e35, mar. 2020.
- FULFORD, D. *et al.* Symptom Dimensions and Functional Impairment in Early Psychosis: More to the Story than Just Negative Symptoms. **Schizophrenia research**, v. 147, n. 1, p. 125–131, jun. 2013.
- GALDOS, M. *et al.* Affectively salient meaning in random noise: a task sensitive to psychosis liability. **Schizophr Bull**, v. 37, n. 6, p. 1179–1186, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20360211>>.
- GARETY, P. A.; HEMSLEY, D. R.; WESSELY, S. Reasoning in deluded schizophrenic and paranoid patients. Biases in performance on a probabilistic inference task. **J Nerv Ment Dis**, v. 179, n. 4, p. 194–201, 1991. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2007889>>.
- GAWĘDA, Ł. *et al.* Self-Reported Cognitive Distortions in the Psychosis Continuum: A Polish 18-Item Version of the Davos Assessment of Cognitive Biases Scale (DACOBS-18). **Schizophrenia research**, v. 192, p. 317–326, fev. 2018.
- GAYER-ANDERSON, C. *et al.* The European Network of National Schizophrenia Networks

- Studying Gene-Environment Interactions (EU-GEI): Incidence and First-Episode Case-Control Programme. **Social psychiatry and psychiatric epidemiology**, v. 55, n. 5, p. 645–657, maio 2020.
- GILLEEN, J. *et al.* Schizotypal Traits and Neuropsychological Performance: The Role of Processing Speed. **Schizophrenia research**, v. 223, p. 128–134, set. 2020.
- GONZÁLEZ-BLANCH, C. *et al.* A Digit Symbol Coding Task as a Screening Instrument for Cognitive Impairment in First-Episode Psychosis. **Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists**, v. 26, n. 1, p. 48–58, fev. 2011.
- GONZÁLEZ-BLANCH, C. *et al.* Processing Speed Deficits in Schizophrenia: Reexamining the Evidence. **Am J Psychiatry**, v. 167, n. 1–3, p. 18–26, jun. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439390>>.
- GRASSI-OLIVEIRA, R.; STEIN, L.; PEZZI, J. C. Translation and content validation of the Childhood trauma Questionnaire in to Portuguese language. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, p. 249–255, 2006.
- GREEN, M. F.; KERN, R. S.; HEATON, R. K. Longitudinal Studies of Cognition and Functional Outcome in Schizophrenia: Implications for MATRICS. **Schizophrenia research**, v. 72, n. 1, p. 41–51, dez. 2004.
- GREEN, M. F. *et al.* Approaching a Consensus Cognitive Battery for Clinical Trials in Schizophrenia: The NIMH-MATRICES Conference to Select Cognitive Domains and Test Criteria. **Biological psychiatry**, v. 56, n. 5, p. 301–307, set. 2004.
- GREEN, M. F. *et al.* Social Cognition in Schizophrenia: An NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities. **Schizophrenia bulletin**, v. 34, n. 6, p. 1211–1220, nov. 2008.
- GUR, R. C. *et al.* Computerized Neurocognitive Scanning: I. Methodology and Validation in Healthy People. **Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 5, p. 766–776, nov. 2001.
- HANSSSEN, M. *et al.* Validity and reliability of self-reported psychosis using CAPE. **Schizophrenia Research**, v. 67, n. 1, p. 81, 2004. Disponível em: <%3CGo>.
- HANSSSEN, M. S. *et al.* Self-reported psychotic experiences in the general population: a valid screening tool for DSM-III-R psychotic disorders? **Acta Psychiatr Scand**, v. 107, n. 5, p. 369–377, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12752033>>.
- HARVEY, P. D. Disability in Schizophrenia: Contributing Factors and Validated Assessments. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 75 Suppl 1, p. 15–20, 2014.
- HEIM, C. *et al.* Neurobiological and Psychiatric Consequences of Child Abuse and Neglect. **Developmental psychobiology**, v. 52, n. 7, p. 671–690, nov. 2010.
- HEINRICH, R. W.; ZAKZANIS, K. K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. **Neuropsychology**, v. 12, n. 3, p. 426–445, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9673998>>.
- HIDES, L. *et al.* The association between early cannabis use and psychotic-like experiences in a community adolescent sample. **Schizophr Res**, v. 112, n. 1–3, p. 130–135, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2009.04.001>>.
- HINTERBUCHINGER, B.; MOSSAHEB, N. Psychotic-Like Experiences: A Challenge in Definition and Assessment. **Frontiers in psychiatry**, v. 12, p. 582392, 2021.
- HJORTHØJ, C. *et al.* Years of Potential Life Lost and Life Expectancy in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The lancet. Psychiatry**, v. 4, n. 4, p. 295–301, abr. 2017.
- HUA, J. P. Y. *et al.* Psychosis Risk Is Associated with Decreased Resting-State Functional Connectivity between the Striatum and the Default Mode Network. **Cognitive, affective & behavioral neuroscience**, v. 19, n. 4, p. 998–1011, ago. 2019.

- HUGHES, C. *et al.* Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 59, n. 2–3, p. 137–146, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12414070>>.
- J., M.; A., D.; S., Z.; G., L.; A., R. Neurocognitive development from infancy to early adulthood in the psychosis spectrum. **Schizophr. Bull.**, v. 44, p. S39–S39, 2018. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L621901421>>.
- JABBEN, N. *et al.* Cognitive alterations in groups at risk for psychosis: neutral markers of genetic risk or indicators of social disability? **Acta Psychiatr Scand**, v. 116, n. 4, p. 253–262, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17803755>>.
- JAVED, A.; CHARLES, A. The Importance of Social Cognition in Improving Functional Outcomes in Schizophrenia. **Front Psychiatry**, v. 9, p. 157, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29740360>>.
- JENKINS, L. M. *et al.* Working Memory Predicts Presence of Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia and Bipolar Disorder with Psychosis. **Journal of clinical and experimental neuropsychology**, v. 40, n. 1, p. 84–94, fev. 2018.
- JOHNS, L. C.; VAN OS, J. The continuity of psychotic experiences in the general population. **Clin Psychol Rev**, v. 21, n. 8, p. 1125–1141, 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11702510>>.
- JONGSMA, H. E. *et al.* Treated Incidence of Psychotic Disorders in the Multinational EU-GEI Study. **JAMA psychiatry**, v. 75, n. 1, p. 36–46, jan. 2018.
- KAHN, R. S. On the Origins of Schizophrenia. **The American journal of psychiatry**, v. 177, n. 4, p. 291–297, abr. 2020.
- KAHN, R. S.; KEEFE, R. S. E. Schizophrenia Is a Cognitive Illness: Time for a Change in Focus. **JAMA psychiatry**, v. 70, n. 10, p. 1107–1112, out. 2013.
- KAIL, R.; SALTHOUSE, T. A. Processing Speed as a Mental Capacity. **Acta psychologica**, v. 86, n. 2–3, p. 199–225, ago. 1994.
- KARCHER, N. R. *et al.* Cognitive Dysfunction as a Risk Factor for Psychosis. **Current topics in behavioral neurosciences**, ago. 2022.
- KELLEHER, I. *et al.* Neurocognition in the extended psychosis phenotype: performance of a community sample of adolescents with psychotic symptoms on the MATRICS neurocognitive battery. **Schizophr Bull**, v. 39, n. 5, p. 1018–1026, 2013a. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22927672>>.
- KELLEHER, I. *et al.* Are screening instruments valid for psychotic-like experiences? A validation study of screening questions for psychotic-like experiences using in-depth clinical interview. **Schizophr Bull**, v. 37, n. 2, p. 362–369, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19542527>>.
- KELLEHER, I. *et al.* Childhood trauma and psychosis in a prospective cohort study: cause, effect, and directionality. **Am J Psychiatry**, v. 170, n. 7, p. 734–741, 2013b. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23599019>>.
- KELLEHER, I. *et al.* Neurocognitive performance of a community-based sample of young people at putative ultra high risk for psychosis: support for the processing speed hypothesis. **Cogn Neuropsychiatry**, v. 18, n. 1–2, p. 9–25, 2013c. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22991935>>.
- KERN, R. S. *et al.* The MCCB Impairment Profile for Schizophrenia Outpatients: Results from the MATRICS Psychometric and Standardization Study. **Schizophrenia research**, v. 126, n. 1–3, p. 124–131, mar. 2011.
- KESSLER, R. C. *et al.* Childhood Adversities and Adult Psychopathology in the WHO World Mental

Health Surveys. **The British journal of psychiatry : the journal of mental science**, v. 197, n. 5, p. 378–385, nov. 2010.

KHANDAKER, G. M. *et al.* Association of Serum Interleukin 6 and C-Reactive Protein in Childhood with Depression and Psychosis in Young Adult Life: A Population-Based Longitudinal Study. **JAMA psychiatry**, v. 71, n. 10, p. 1121–1128, out. 2014a.

KHANDAKER, G. *et al.* Childhood neurodevelopmental disorders, IQ and subsequent risk of psychotic experiences in adolescence: A populationbased longitudinal study. **Schizophr. Res.**, v. 153, p. S331–S331, 2014b. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71728319>>.

KINROS, J.; REICHENBERG, A.; FRANGOU, S. The Neurodevelopmental Theory of Schizophrenia: Evidence from Studies of Early Onset Cases. **The Israel journal of psychiatry and related sciences**, v. 47, n. 2, p. 110–117, 2010.

KNOWLES, E. E. M. *et al.* Dedifferentiation and Substitute Strategy: Deconstructing the Processing-Speed Impairment in Schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 142, n. 1–3, p. 129–136, dez. 2012.

KONINGS, M. *et al.* Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad. **Acta Psychiatr Scand**, v. 118, n. 3, p. 209–213, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452569>>.

KONINGS, M. *et al.* Replication in two independent population-based samples that childhood maltreatment and cannabis use synergistically impact on psychosis risk. **Psychol Med**, v. 42, n. 1, p. 149–159, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21676285>>.

KORPONAY, C. *et al.* Positive and negative subclinical symptoms and mccb performance in non-psychiatric controls. **Schizophrenia research. Cognition**, v. 1, n. 4, p. 175–179, dez. 2014.

KUEPPER, R. *et al.* Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. **BMJ**, v. 342, p. d738, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21363868>>.

LARGE, M. *et al.* Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. **Arch Gen Psychiatry**, v. 68, n. 6, p. 555–561, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21300939>>.

LEE, J.; PARK, S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. **J Abnorm Psychol**, v. 114, n. 4, p. 599–611, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16351383>>.

LEE, K. W. *et al.* A systematic review on definitions and assessments of psychotic-like experiences. **Early Interv Psychiatry**, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25772746>>.

LEWANDOWSKI, K. E.; COHEN, T. R.; ONGUR, D. Cognitive and Clinical Predictors of Community Functioning across the Psychoses. **PsyCh journal**, v. 9, n. 2, p. 163–173, abr. 2020.

LEWIS, D. A.; LEVITT, P. Schizophrenia as a Disorder of Neurodevelopment. **Annual review of neuroscience**, v. 25, p. 409–432, 2002.

LINSCOTT, R. J.; VAN OS, J. Systematic reviews of categorical versus continuum models in psychosis: evidence for discontinuous subpopulations underlying a psychometric continuum. Implications for DSM-V, DSM-VI, and DSM-VII. **Annu Rev Clin Psychol**, v. 6, p. 391–419, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20192792>>.

LINSCOTT, R. J.; VAN OS, J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. **Psychol Med**, v. 43, n. 6, p. 1133–1149, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22850401>>.

LINKE, M. *et al.* Effects of Cognitive Remediation Therapy versus Other Interventions on Cognitive Functioning in Schizophrenia Inpatients. **Neuropsychological rehabilitation**, v. 29, n. 3, p. 477–488,

abr. 2019.

LIVET, A. *et al.* Cognitive Biases in Individuals with Psychotic-like Experiences: A Systematic Review and a Meta-Analysis. **Schizophrenia research**, v. 222, p. 10–22, ago. 2020.

LOBUE, V.; THRASHER, C. The Child Affective Facial Expression (CAFE) Set: Validity and Reliability from Untrained Adults. **Frontiers in psychology**, v. 5, p. 1532, 2014.

LOCH, A. A. *et al.* Poverty, Low Education, and the Expression of Psychotic-like Experiences in the General Population of São Paulo, Brazil. **Psychiatry research**, v. 253, p. 182–188, jul. 2017.

LOCHMANN VAN BENNEKOM, M. W. H.; GIJSMAN, H. J.; ZITMAN, F. G. Antipsychotic Polypharmacy in Psychotic Disorders: A Critical Review of Neurobiology, Efficacy, Tolerability and Cost Effectiveness. **Journal of psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 27, n. 4, p. 327–336, abr. 2013.

LOTH, E.; GÓMEZ, J. C.; HAPPÉ, F. When Seeing Depends on Knowing: Adults with Autism Spectrum Conditions Show Diminished Top-down Processes in the Visual Perception of Degraded Faces but Not Degraded Objects. **Neuropsychologia**, v. 48, n. 5, p. 1227–1236, abr. 2010.

LOUREIRO, C. M. *et al.* The Relationship of Childhood Trauma and DNA Methylation of NMDA Receptor Genes in First-Episode Schizophrenia. **Epigenomics**, v. 13, n. 12, p. 927–937, jun. 2021.

LOUREIRO, C. M. *et al.* Low Plasma Concentrations of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Subunits as a Possible Biomarker for Psychosis. **Schizophrenia research**, v. 202, p. 55–63, dez. 2018.

LUCK, S. J.; GOLD, J. M. Attention in Schizophrenia. **Current topics in behavioral neurosciences**, jul. 2022.

MACDONALD, K. *et al.* Minimization of Childhood Maltreatment Is Common and Consequential: Results from a Large, Multinational Sample Using the Childhood Trauma Questionnaire. **PloS one**, v. 11, n. 1, p. e0146058, 2016.

MACKIE, C. J.; CASTELLANOS-RYAN, N.; CONROD, P. J. Developmental trajectories of psychotic-like experiences across adolescence: impact of victimization and substance use. **Psychol Med**, v. 41, n. 1, p. 47–58, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20346196>>.

MALLET, R. M. MRC Sociodemographic Schedule. *In*: [s.l: s.n.]

MARCONI, A. *et al.* Meta-Analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. **Schizophrenia bulletin**, v. 42, n. 5, p. 1262–1269, set. 2016.

MARK, W.; TOULOPOULOU, T. Psychometric Properties of “Community Assessment of Psychic Experiences”: Review and Meta-analyses. **Schizophr Bull**, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26150674>>.

MCCLEERY, A. *et al.* Cognitive Functioning in First-Episode Schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment. **Schizophrenia research**, v. 157, n. 1–3, p. 33–39, ago. 2014.

MCGRATH, J. J. *et al.* The Association between Childhood Adversities and Subsequent First Onset of Psychotic Experiences: A Cross-National Analysis of 23 998 Respondents from 17 Countries. **Psychological medicine**, v. 47, n. 7, p. 1230–1245, maio 2017.

MCGRATH, J. J. *et al.* Psychotic Experiences in the General Population: A Cross-National Analysis Based on 31,261 Respondents From 18 Countries. **JAMA Psychiatry**, v. 72, n. 7, p. 697–705, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26018466>>.

MCGRATH, J. J. *et al.* Age of Onset and Lifetime Projected Risk of Psychotic Experiences: Cross-National Data From the World Mental Health Survey. **Schizophrenia bulletin**, v. 42, n. 4, p. 933–941, jul. 2016.

MCGRATH, J. J. *et al.* Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. **Epidemiol Rev**, v. 30, p. 67–76, 2008. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18480098>>.

MCLAWHORN, D.; JACKSON, D. Are All Psychotic-Like Experiences Really “Psychotic”? **The American journal of psychiatry** United States. dez. 2020.

MENGHINI-MÜLLER, S. *et al.* Sex Differences in Cognitive Functioning of Patients At-Risk for Psychosis and Healthy Controls: Results from the European Gene-Environment Interactions Study. **European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 63, n. 1, p. e25, mar. 2020.

MENON, V. Large-Scale Brain Networks and Psychopathology: A Unifying Triple Network Model. **Trends in cognitive sciences**, v. 15, n. 10, p. 483–506, out. 2011.

MEYER, U.; FELDON, J. Epidemiology-Driven Neurodevelopmental Animal Models of Schizophrenia. **Progress in neurobiology**, v. 90, n. 3, p. 285–326, mar. 2010.

MILLS, K. L. *et al.* Inter-Individual Variability in Structural Brain Development from Late Childhood to Young Adulthood. **NeuroImage**, v. 242, p. 118450, nov. 2021.

MOHANTY, A.; SUSSMAN, T. J. Top-down Modulation of Attention by Emotion. **Frontiers in human neuroscience**, v. 7, p. 102, 2013.

MOHN-HAUGEN, C. R. *et al.* A Systematic Review of Premorbid Cognitive Functioning and Its Timing of Onset in Schizophrenia Spectrum Disorders. **Schizophrenia research. Cognition**, v. 28, p. 100246, jun. 2022.

MOLLON, J. *et al.* Psychotic Experiences and Neuropsychological Functioning in a Population-Based Sample. **JAMA psychiatry**, v. 73, n. 2, p. 129–138, fev. 2016.

MOLLON, J. *et al.* Course of Cognitive Development From Infancy to Early Adulthood in the Psychosis Spectrum. **JAMA Psychiatry**, v. 75, n. 3, p. 270–279, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29387877>>.

MOLLON, J.; MORGAN, C.; REICHENBERG, A. Childhood Trauma as a Neglected Factor in Psychotic Experiences and Cognitive Functioning-Reply. **JAMA psychiatry**, v. 73, n. 8, p. 876–877, ago. 2016.

MONGAN, D. *et al.* Development of Proteomic Prediction Models for Transition to Psychotic Disorder in the Clinical High-Risk State and Psychotic Experiences in Adolescence. **JAMA psychiatry**, v. 78, n. 1, p. 77–90, jan. 2021.

MONSHOUWER, K. *et al.* Prevalence, Incidence, and Persistence of Psychotic Experiences in the General Population: Results of a 9-Year Follow-up Study. **Psychological medicine**, p. 1–12, set. 2022.

MORENO-KÜSTNER, B.; MARTÍN, C.; PASTOR, L. **Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses** PLoS ONE Public Library of Science, abr. 2018.

MORGAN, C.; GAYER-ANDERSON, C. Childhood Adversities and Psychosis: Evidence, Challenges, Implications. **World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)**, v. 15, n. 2, p. 93–102, jun. 2016.

MURPHY, J. *et al.* Childhood sexual trauma, cannabis use and psychosis: statistically controlling for pre-trauma psychosis and psychopathology. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol**, v. 48, n. 6, p. 853–861, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23052424>>.

MURRAY, R. M. *et al.* Cannabis, the mind and society: the hash realities. **Nat Rev Neurosci**, v. 8, n. 11, p. 885–895, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925811>>.

NIARCHOU, M. *et al.* Defective Processing Speed and Nonclinical Psychotic Experiences in Children: Longitudinal Analyses in a Large Birth Cohort. **The American journal of psychiatry**, v. 170, n. 5, p. 550–557, maio 2013.

- NUECHTERLEIN, K. H. *et al.* The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. **Am J Psychiatry**, v. 165, n. 2, p. 203–213, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172019>>.
- O'NEILL, A.; MECHELLI, A.; BHATTACHARYYA, S. Dysconnectivity of Large-Scale Functional Networks in Early Psychosis: A Meta-Analysis. **Schizophrenia bulletin**, v. 45, n. 3, p. 579–590, abr. 2019.
- ORR, J. M.; TURNER, J. A.; MITTAL, V. A. Widespread Brain Dysconnectivity Associated with Psychotic-like Experiences in the General Population. **NeuroImage. Clinical**, v. 4, p. 343–351, 2014.
- ORTIZ-ORENDAIN, J. *et al.* Modafinil for People with Schizophrenia or Related Disorders. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 12, n. 12, p. CD008661, dez. 2019.
- PEARSON, N. T.; BERRY, J. H. Cannabis and Psychosis Through the Lens of DSM-5. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 21, out. 2019.
- PEETERS, S. C. T. *et al.* Cognitive Correlates of Frontoparietal Network Connectivity “at Rest” in Individuals with Differential Risk for Psychotic Disorder. **European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 11, p. 1922–1932, nov. 2015a.
- PEETERS, S. C. T. *et al.* Default Mode Network Connectivity as a Function of Familial and Environmental Risk for Psychotic Disorder. **PLoS one**, v. 10, n. 3, p. e0120030, 2015b.
- PELLETIER, A. L. *et al.* Emotion recognition and social/role dysfunction in non-clinical psychosis. **Schizophr Res**, v. 143, n. 1, p. 70–73, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182437>>.
- PENG, X.-J. *et al.* The Association Between Cognitive Deficits and Clinical Characteristic in First-Episode Drug Naïve Patients With Schizophrenia. **Frontiers in psychiatry**, v. 12, p. 638773, 2021.
- PETTERSSON-YEO, W. *et al.* Dysconnectivity in Schizophrenia: Where Are We Now? **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 35, n. 5, p. 1110–1124, abr. 2011.
- PIGNON, B. *et al.* The Independent Effects of Psychosocial Stressors on Subclinical Psychosis: Findings From the Multinational EU-GEI Study. **Schizophrenia bulletin**, maio 2021.
- PIGNON, B. *et al.* Assessing Cross-National Invariance of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE). **Psychological medicine**, v. 49, n. 15, p. 2600–2607, nov. 2019.
- PINKHAM, A. 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, jul. 2014.
- POWER, J. D. *et al.* Functional Network Organization of the Human Brain. **Neuron**, v. 72, n. 4, p. 665–678, nov. 2011.
- PRIES, L. K. *et al.* White noise speech illusion and psychosis expression: An experimental investigation of psychosis liability. **PLoS One**, v. 12, n. 8, p. e0183695, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28832672>>.
- PRIKKEN, M. *et al.* The Efficacy of Computerized Cognitive Drill and Practice Training for Patients with a Schizophrenia-Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. **Schizophrenia research**, v. 204, p. 368–374, fev. 2019.
- QUEK, Y. F. *et al.* The Impact of Negative Symptoms and Neurocognition on Functioning in MDD and Schizophrenia. **Frontiers in psychiatry**, v. 12, p. 648108, 2021.
- RAGAZZI, T. C. C. *et al.* Cannabis use as a risk factor for psychotic-like experiences: A systematic review of non-clinical populations evaluated with the Community Assessment of Psychic Experiences. **Early Interv Psychiatry**, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29927066>>.
- RAGAZZI, T. C. C. *et al.* Validation of the Portuguese Version of the Community Assessment of Psychic Experiences and Characterization of Psychotic Experiences in a Brazilian Sample. **Revista**

- brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)**, v. 42, n. 4, p. 389–397, ago. 2020.
- RAICHLE, M. E. *et al.* A Default Mode of Brain Function. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 98, n. 2, p. 676–682, jan. 2001.
- RANDERS, L. *et al.* Associations between Facial Affect Recognition and Neurocognition in Subjects at Ultra-High Risk for Psychosis: A Case-Control Study. **Psychiatry research**, v. 290, p. 112969, ago. 2020.
- RANDERS, L. *et al.* Generalized Neurocognitive Impairment in Individuals at Ultra-High Risk for Psychosis: The Possible Key Role of Slowed Processing Speed. **Brain and behavior**, v. 11, n. 3, p. e01962, mar. 2021.
- RAPOPORT, J. L.; GIEDD, J. N.; GOGTAY, N. Neurodevelopmental Model of Schizophrenia: Update 2012. **Molecular psychiatry**, v. 17, n. 12, p. 1228–1238, dez. 2012.
- REBER, J.; TRANEL, D. Frontal Lobe Syndromes. **Handbook of clinical neurology**, v. 163, p. 147–164, 2019.
- RECKZIEGEL, R. *et al.* Heterogeneous Trajectories in Schizophrenia: Insights from Neurodevelopment and Neuroprogression Models. **Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)**, v. 44, n. 1, p. 74–80, 2022.
- REICHENBERG, A.; HARVEY, P. D. Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. **Psychol Bull**, v. 133, n. 5, p. 833–858, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17723032>>.
- REININGHAUS, U. *et al.* Reasoning Bias, Working Memory Performance and a Transdiagnostic Phenotype of Affective Disturbances and Psychotic Experiences in the General Population. **Psychological medicine**, v. 49, n. 11, p. 1799–1809, ago. 2019.
- RICHTER, J. *et al.* Measurement of Negative and Depressive Symptoms: Discriminatory Relevance of Affect and Expression. **European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 55, p. 23–28, jan. 2019.
- RIMVALL, M. K. *et al.* Healthcare Costs, School Performance, and Health-Related Quality of Life in Adolescence Following Psychotic Experiences in Preadolescence: A Longitudinal Cohort Study. **Schizophrenia bulletin**, v. 47, n. 3, p. 682–691, abr. 2021.
- RODDY, S. *et al.* Facial emotion recognition in adolescents with psychotic-like experiences: a school-based sample from the general population. **Psychol Med**, v. 42, n. 10, p. 2157–2166, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370095>>.
- RODRÍGUEZ-BLANCO, L. *et al.* Efficacy of Cognitive Rehabilitation of Attention, Executive Functions, and Working Memory in Psychotic Disorders: A Systematic Review. **Actas españolas de psiquiatria**, v. 45, n. 4, p. 167–178, jul. 2017.
- ROMERO-FERREIRO, M. V. *et al.* Facial Affect Recognition in Early and Late-Stage Schizophrenia Patients. **Schizophrenia research**, v. 172, n. 1–3, p. 177–183, abr. 2016.
- RONDINONI, C. *et al.* Effect of Scanner Acoustic Background Noise on Strict Resting-State fMRI. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biológicas**, v. 46, n. 4, p. 359–367, abr. 2013.
- RUBINOV, M.; SPORNS, O. Complex Network Measures of Brain Connectivity: Uses and Interpretations. **NeuroImage**, v. 52, n. 3, p. 1059–1069, set. 2010.
- RUIZ-GUTIÉRREZ, J.; ARIAS-SÁNCHEZ, S.; MARTÍN-MONZÓN, I. Neuropsychology of Executive Functions in Patients with Focal Lesion in the Prefrontal Cortex: A Systematic Review. **Brain and cognition**, v. 146, p. 105633, dez. 2020.
- SAMI, M. *et al.* Association of Extent of Cannabis Use and Psychotic like Intoxication Experiences in a Multi-National Sample of First Episode Psychosis Patients and Controls. **Psychological medicine**, p. 1–9, abr. 2020.

- SCHOELER, T.; FERRIS, J.; WINSTOCK, A. R. Rates and Correlates of Cannabis-Associated Psychotic Symptoms in over 230,000 People Who Use Cannabis. **Translational psychiatry**, v. 12, n. 1, p. 369, set. 2022.
- SCHUBART, C. D. *et al.* Cannabis use at a young age is associated with psychotic experiences. **Psychol Med**, v. 41, n. 6, p. 1301–1310, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20925969>>.
- SEELEY, W. W. *et al.* Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 27, n. 9, p. 2349–2356, fev. 2007.
- SHA, Z. *et al.* Common Dysfunction of Large-Scale Neurocognitive Networks Across Psychiatric Disorders. **Biological psychiatry**, v. 85, n. 5, p. 379–388, mar. 2019.
- SHAKOOR, S. *et al.* Psychotic experiences are linked to cannabis use in adolescents in the community because of common underlying environmental risk factors. **Psychiatry Res**, v. 227, n. 2–3, p. 144–151, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25912376>>.
- SHEFFIELD, J. M.; KARCHER, N. R.; BARCH, D. M. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. **Neuropsychology review**, v. 28, n. 4, p. 509–533, dez. 2018.
- SHEVLIN, M. *et al.* Childhood Adversity and Hallucinations: A Community-Based Study Using the National Comorbidity Survey Replication. **Social psychiatry and psychiatric epidemiology**, v. 46, n. 12, p. 1203–1210, dez. 2011.
- SHIN, D.-J. *et al.* Away from Home: The Brain of the Wandering Mind as a Model for Schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 165, n. 1, p. 83–89, jun. 2015.
- SIDELL, L. *et al.* Childhood Maltreatment, Educational Attainment, and IQ: Findings From a Multicentric Case-Control Study of First-Episode Psychosis (EU-GEI). **Schizophrenia bulletin**, v. 48, n. 3, p. 575–589, maio 2022.
- SINKEVICIUTE, I. *et al.* Efficacy of Different Types of Cognitive Enhancers for Patients with Schizophrenia: A Meta-Analysis. **NPJ schizophrenia**, v. 4, n. 1, p. 22, out. 2018.
- SKINNER, R. *et al.* Cannabis use and non-clinical dimensions of psychosis in university students presenting to primary care. **Acta Psychiatr Scand**, v. 123, n. 1, p. 21–27, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20199489>>.
- SNYDER, P. J. *et al.* Spatial Working Memory and Problem Solving in Schizophrenia: The Effect of Symptom Stabilization with Atypical Antipsychotic Medication. **Psychiatry research**, v. 160, n. 3, p. 316–326, set. 2008.
- SOLMI, M. *et al.* Efficacy and acceptability of psychosocial interventions in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. **Molecular psychiatry** England. jan. 2023.
- SONDERFELD, M. *et al.* Supramodal Neural Networks Support Top-down Processing of Social Signals. **Human brain mapping**, v. 42, n. 3, p. 676–689, fev. 2021.
- STAINES, L. *et al.* Psychotic Experiences in the General Population, a Review; Definition, Risk Factors, Outcomes and Interventions. **Psychological medicine**, p. 1–12, ago. 2022.
- STEENHUIS, L. A. *et al.* The Longitudinal Association Between Preadolescent Facial Emotion Identification and Family Factors, and Psychotic Experiences in Adolescence (The TRAILS Study). **Child psychiatry and human development**, v. 51, n. 2, p. 187–199, abr. 2020.
- STEFANIS, N. C. *et al.* Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. **Addiction**, v. 99, n. 10, p. 1333–1341, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15369572>>.
- STEFANIS, N. C. *et al.* Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. **Psychol Med**, v. 32, n. 2, p. 347–358, 2002. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11866327>>.

SULLIVAN, S. A. *et al.* A Population-Based Cohort Study Examining the Incidence and Impact of Psychotic Experiences From Childhood to Adulthood, and Prediction of Psychotic Disorder. **The American journal of psychiatry**, v. 177, n. 4, p. 308–317, abr. 2020.

TALLEN, K. A.; GOODING, D. C. Working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizotypic individuals: a replication and extension. **Psychiatry Research**, v. 89, n. 3, p. 161–170, dez. 1999.

TANDON, R.; NASRALLAH, H. A.; KESHAVAN, M. S. Schizophrenia, “Just the Facts” 5. Treatment and Prevention. Past, Present, and Future. **Schizophrenia research**, v. 122, n. 1–3, p. 1–23, set. 2010.

TAYLOR, J. A. *et al.* Predicting Subclinical Psychotic-like Experiences on a Continuum Using Machine Learning. **NeuroImage**, v. 241, p. 118329, nov. 2021.

THUAIRE, F. *et al.* Executive Deficits in Schizophrenia: Mediation by Processing Speed and Its Relationships with Aging. **Psychological medicine**, p. 1–9, ago. 2020.

TOGNIN, S. *et al.* Emotion Recognition and Adverse Childhood Experiences in Individuals at Clinical High Risk of Psychosis. **Schizophrenia bulletin**, v. 46, n. 4, p. 823–833, jul. 2020.

TRASK, C. L. *et al.* Anomalous Self-Experiences in Cognition Are Negatively Associated with Neurocognitive Functioning in Schizophrenia. **Cognitive neuropsychiatry**, p. 1–14, maio 2021.

TRIPOLI, G. *et al.* Facial Emotion Recognition in Psychosis and Associations With Polygenic Risk for Schizophrenia: Findings From the Multi-Center EU-GEI Case-Control Study. **Schizophrenia bulletin**, mar. 2022.

TRIPOLI, G. *et al.* Jumping to Conclusions, General Intelligence, and Psychosis Liability: Findings from the Multi-Centre EU-GEI Case-Control Study. **Psychological medicine**, v. 51, n. 4, p. 623–633, mar. 2021.

TROTTA, A.; MURRAY, R. M.; FISHER, H. L. The impact of childhood adversity on the persistence of psychotic symptoms: a systematic review and meta-analysis. **Psychol Med**, v. 45, n. 12, p. 2481–2498, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25903153>>.

TRUBETSKOY, V. *et al.* Mapping Genomic Loci Implicates Genes and Synaptic Biology in Schizophrenia. **Nature**, v. 604, n. 7906, p. 502–508, abr. 2022.

ULIANA, D. L. *et al.* Using Animal Models for the Studies of Schizophrenia and Depression: The Value of Translational Models for Treatment and Prevention. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 16, p. 935320, 2022.

UNDERWOOD, R.; PETERS, E.; KUMARI, V. Psychobiology of Threat Appraisal in the Context of Psychotic Experiences: A Selective Review. **European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 30, n. 7, p. 817–829, out. 2015.

UNITED NATIONS PUBLICATION. **World drug report 2018**. [s.l.: s.n.]

VAN’T WOUT, M. *et al.* Fearful Faces in Schizophrenia: The Relationship between Patient Characteristics and Facial Affect Recognition. **The Journal of nervous and mental disease**, v. 195, n. 9, p. 758–764, set. 2007.

VAN ’T WOUT, M. *et al.* Emotional processing in a non-clinical psychosis-prone sample. **Schizophr Res**, v. 68, n. 2–3, p. 271–281, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099609>>.

VAN DAEL, F. *et al.* Data gathering: Biased in psychosis? **Schizophrenia Bulletin**, v. 32, n. 2, p. 341–351, 2006.

VAN DIJKE, A. *et al.* Deficits in Degraded Facial Affect Labeling in Schizophrenia and Borderline Personality Disorder. **PLoS one**, v. 11, n. 6, p. e0154145, 2016.

- VAN OS, J. *et al.* Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. **Am J Epidemiol**, v. 156, n. 4, p. 319–327, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181101>>.
- VAN OS, J. *et al.* A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. **Psychol Med**, v. 39, n. 2, p. 179–195, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606047>>.
- VAN OS, J. *et al.* **Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations.** [s.l: s.n.]v. 40729–736 p.
- VARESE, F. *et al.* Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. **Schizophr Bull**, v. 38, n. 4, p. 661–671, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22461484>>.
- VENTURA, J. *et al.* Symptoms as Mediators of the Relationship between Neurocognition and Functional Outcome in Schizophrenia: A Meta-Analysis. **Schizophrenia research**, v. 113, n. 2–3, p. 189–199, set. 2009.
- VENTURA, J. *et al.* Negative Symptoms and Functioning during the First Year after a Recent Onset of Schizophrenia and 8 Years Later. **Schizophrenia research**, v. 161, n. 2–3, p. 407–413, fev. 2015.
- VERDOUX, H. *et al.* Cannabis use and dimensions of psychosis in a nonclinical population of female subjects. **Schizophr Res**, v. 59, n. 1, p. 77–84, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12413646>>.
- VERDOUX, H.; VAN OS, J. Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. **Schizophr Res**, v. 54, n. 1–2, p. 59–65, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11853979>>.
- WAINBERG, M. *et al.* Cannabis, Schizophrenia Genetic Risk, and Psychotic Experiences: A Cross-Sectional Study of 109,308 Participants from the UK Biobank. **Translational psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 211, abr. 2021.
- WECHSLER, D. **WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos: manual técnico. Tradução: Maria Cecília Vilhena Silva: adaptação e padronização de uma amostra brasileira Elizabeth do Nascimento.** [s.l: s.n.]
- WECHSLER, D. **WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos: manual de administração e avaliação. Tradução: Maria Cecília de Vilhena Moraes Silva.** [s.l: s.n.]
- WEINBERGER, D. R. From Neuropathology to Neurodevelopment. **Lancet (London, England)**, v. 346, n. 8974, p. 552–557, ago. 1995.
- WHITFIELD-GABRIELI, S.; NIETO-CASTANON, A. Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. **Brain connectivity**, v. 2, n. 3, p. 125–141, 2012.
- WIGMAN, J. T.; LIN, A. *et al.* Subclinical psychosis and depression: co-occurring phenomena that do not predict each other over time. **Schizophr Res**, v. 130, n. 1–3, p. 277–281, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21458235>>.
- WIKSTROM, A. *et al.* Psychotic like Experiences (PLE's) in Middle-Aged Adults. **Schizophrenia research**, v. 169, n. 1–3, p. 313–317, dez. 2015.
- WOLKE, D. *et al.* Bullying in Elementary School and Psychotic Experiences at 18 Years: A Longitudinal, Population-Based Cohort Study. **Psychological medicine**, v. 44, n. 10, p. 2199–2211, jul. 2014.
- WOODWARD, N. D.; ROGERS, B.; HECKERS, S. Functional Resting-State Networks Are Differentially Affected in Schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 130, n. 1–3, p. 86–93, ago. 2011.
- Y., F.; T., K.; L., D.; F., S. Inefficient DLPFC recruitment in delusion-prone subjects during a working memory task. **Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.**, v. 265, n. 1, p. S112–S112, 2015. Disponível

em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72198503>>.

YANG, Y.; LOBUE, V. The Child Affective Facial Expression Set Short Versions (CAFE-Ss): Development and Validation of Two Subsets of Children's Emotional Faces With Variability. **Frontiers in psychology**, v. 11, p. 599245, 2020.

YATES, K. *et al.* Association of Psychotic Experiences With Subsequent Risk of Suicidal Ideation, Suicide Attempts, and Suicide Deaths: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Population Studies. **JAMA psychiatry**, v. 76, n. 2, p. 180–189, fev. 2019.

YUNG, A. R. *et al.* Psychotic-like experiences in nonpsychotic help-seekers: associations with distress, depression, and disability. **Schizophr Bull**, v. 32, n. 2, p. 352–359, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254060>>.

ZAMMIT, S. *et al.* Investigating whether adverse prenatal and perinatal events are associated with non-clinical psychotic symptoms at age 12 years in the ALSPAC birth cohort. **Psychol Med**, v. 39, n. 9, p. 1457–1467, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19215630>>.

ZANELLI, J. *et al.* Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. **Am J Psychiatry**, v. 167, n. 1, p. 78–85, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952077>>.

ZHOU, J. *et al.* Working Memory Deficits in Children with Schizophrenia and Its Mechanism, Susceptibility Genes, and Improvement: A Literature Review. **Frontiers in psychiatry**, v. 13, p. 899344, 2022.

ZHOU, Y. *et al.* Functional Dysconnectivity of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in First-Episode Schizophrenia Using Resting-State FMRI. **Neuroscience letters**, v. 417, n. 3, p. 297–302, maio 2007.

ZILLES, D. *et al.* Differential Working Memory Performance as Support for the Kraepelinian Dichotomy between Schizophrenia and Bipolar Disorder? An Experimental Neuropsychological Study Using Circuit-Specific Working Memory Tasks. **The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry**, v. 14, n. 4, p. 258–267, maio 2013.

ZUARDI, A. W. *et al.* Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, n. 4, p. 421–429, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16612464>>.

Anexos

ANEXO 1 – Aprovação do Comitê de Ética



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Ribeirão Preto, 22 de novembro de 2013

Ofício nº 4203/2013
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 12606/2012

“ESQUIZOFRENIA E OUTROS TRANSTORNOS PSICÓTICOS –
DETERMINANTES SOCIAIS E BIOLÓGICOS”

Prezadas Senhoras,

O Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 378ª Reunião Ordinária, realizada em 18/11/2013, tomou ciência e aprovou as recomendações solicitadas pela CONEP e atendidas por Vossa Senhoria (conforme parecer anexo).

Atenciosamente.

DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimas Senhoras

SILVIA HELENA GALLO TENAN

PROFª.DRª. CRISTINA MARTA DEL BEN

Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

ANEXO 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto de pesquisa

ESQUIZOFRENIA E OUTROS TRANSTORNOS PSICÓTICOS: DETERMINANTES SOCIAIS E BIOLÓGICOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CONTROLES

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo chamado “Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos: determinantes sociais e biológicos”. Antes de você decidir sobre a sua participação é importante que você entenda porque esta pesquisa está sendo realizada e do que ela trata. Por favor, leia as seguintes informações com cuidado e fique à vontade para fazer perguntas, caso haja algo que não esteja claro para você ou se você precisar de mais detalhes.

Obrigado pelo seu interesse em nosso projeto.

Qual o objetivo deste estudo?

Nós estamos interessados em descobrir se o risco de desenvolver um transtorno psicótico, cuja principal característica são alterações do pensamento e da percepção dos estímulos da realidade caracterizadas pela crença em situações que não existem (delírios) e por ver e/ou ouvir coisas que outras pessoas não estão vendo ou ouvindo (alucinações), é determinado por fatores biológicos (como a organização dos genes, alterações no sistema de proteção do seu organismo e alterações cerebrais) e por fatores ambientais (como pobreza, discriminação, isolamento social, uso de drogas e a ocorrência de eventos negativos durante a infância, como divórcio dos pais, humilhação ou abuso). Particularmente, estamos interessados em compreender se os efeitos destes fatores sociais no risco de psicose são diferentes, de acordo com os diferentes tipos de genes que as pessoas possuem.

Assim, pretendemos investigar a existência de variações nos casos novos de transtornos psicóticos considerando-se:

- a) a associação entre fatores de risco da própria pessoa, de seus familiares e das características da região onde o participante vive;
- b) a existência de alterações no cérebro de pessoas com transtornos psicóticos, comparados com pessoas sem o mesmo diagnóstico (controles da comunidade e irmãos), através de exames de Ressonância Nuclear Magnética

c) a ocorrência de alterações na organização dos genes e no sistema de proteção do organismo em pessoas com transtornos psicóticos, comparando-as com pessoas sem o mesmo diagnóstico (controles da comunidade e irmãos).

Por que eu fui convidado?

Você foi convidado para participar do estudo porque você nunca apresentou um episódio psicótico com a presença de alucinações e/ou delírios que desorganizaram seu comportamento e vive em uma das cidades pertencentes ao Décimo Terceiro Departamento Regional da Secretaria Estadual de Saúde (DRS XIII), cuja sede é Ribeirão Preto, onde nós estamos conduzindo o estudo.

Nós pretendemos convidar, em um período de três anos, 300 pessoas que apresentaram um primeiro episódio psicótico para participar do estudo (casos), assim como 150 irmãos ou irmãs destes participantes e 300 pessoas que como você nunca tiveram episódio psicótico e que chamamos de controles. O estudo faz parte de um grande estudo europeu que está sendo realizado em 15 centros europeus de 5 países. Você deve ter idade entre 16 e 64 anos para participar. Caso você tenha menos de 18 anos, seus pais ou outro responsável legal deverão concordar com a sua participação no estudo.

Eu sou obrigado a participar?

Esta é uma escolha sua. Antes que você concorde em participar, nós descreveremos o estudo ao longo desse termo de informação. Nós então pediremos que você assine um termo de consentimento para demonstrar que você concordou em participar. Você é livre para se retirar do estudo a qualquer momento, sem dar explicações. Essa escolha não irá afetar os cuidados de saúde que poderá a vir receber no Hospital das Clínicas FMRP-USP.

O que me pedirão para fazer?

Inicialmente, nós pediremos que você responda alguns questionários sobre o seu passado, sobre as suas condições de saúde atuais e circunstâncias sociais. Perguntaremos também sintomas psiquiátricos para caracterizar se você já experimentou manifestações relacionadas à alguma doença mental.

Nós precisaremos colher amostras de sangue em três ocasiões (20 ml ao todo – equivalente a duas colheres de sopa) para que nós possamos estudar a interação de genes e da capacidade de proteção de seu organismo como fatores sociais e experiências durante a vida. O sangue será colhido utilizando material descartável e este procedimento será realizado por profissionais experientes [médico(a) ou enfermeiro(a)]. É importante lembrar que você poderá sentir dor durante a retirada do sangue e que pode ocorrer o aparecimento de manchas roxas no local.

Você também será convidado a realizar de um exame de Ressonância Magnética. Esse exame será usado para investigarmos se existem diferenças no tamanho e nos níveis de algumas substâncias de algumas áreas do cérebro entre pacientes e controles como você.

Quanto tempo irá durar a coleta de dados?

Nós estimamos que precisaremos de cerca de 6 horas para completarmos todos os questionários e realizarmos as coletas de sangue. Esperamos completar todas as tarefas em 3 encontros, mas, se você preferir, podemos fazer outros arranjos. Você é livre para fazer pausas em qualquer momento que desejar ou pode escolher outro horário para retornar em outra ocasião para terminar a coleta caso se sinta cansado ou indisposto.

O exame de ressonância magnética será realizado em um dia previamente agendado e deve durar cerca de 40 min.

Eu receberei algum pagamento?

Nós iremos ressarcir-lo por gastos com transporte e alimentação.

Onde o estudo será realizado?

O estudo será realizado no Ambulatório do Hospital das Clínicas (HCFMRP-USP), nos dias em que você tiver disponibilidade para comparecer ao hospital. Se você preferir, nós poderemos ir até a sua casa para realizarmos as entrevistas, porém nós teremos que pedir que você vá até o Hospital das Clínicas para coletarmos a amostra de sangue e para a realização do exame de ressonância magnética.

O que acontecerá se eu optar por sair do estudo?

A participação no estudo é absolutamente voluntária. Você é livre para mudar de ideia a qualquer momento. Todas as informações pessoais serão destruídas. Esta situação também se aplica no caso de você se sentir indisposto para continuar participando do estudo.

Quais são os possíveis riscos e benefícios da participação?

Nós faremos perguntas sobre circunstâncias pessoais e do passado, o que algumas pessoas podem considerar angustiante. Todos os pesquisadores responsáveis pela coleta de dados são psicólogos treinados e experientes e oferecerão suporte se você precisar. Você também poderá achar o dia cansativo e então você poderá fazer uma pausa ou retornar em outra ocasião para completar as tarefas. Você não tem obrigação de responder nenhuma questão e você pode sair do estudo a qualquer momento. Um outro inconveniente pode ser um leve desconforto ao coletar a amostra de sangue e ao realizar o exame de Ressonância Magnética.

As entrevistas, assim como os exames de imagem e a coleta de sangue serão realizadas por profissionais treinados com os procedimentos e com experiência no manejo de problemas emocionais.

O exame de Ressonância Magnética de crânio é um exame seguro, não doloroso, não invasivo, sem emissão de radiação e não será administrada anestesia ou contraste, portanto, não há risco de reações alérgicas. Você ficará deitado acordado enquanto o aparelho faz imagens do seu cérebro. Algumas pessoas podem se sentir desconfortáveis por ficarem deitadas em local estreito ou incomodadas com o barulho forte que a máquina de ressonância faz quando está funcionando. O exame será interrompido imediatamente e você poderá sair do aparelho, se desejar, podendo fazer o exame em outro momento.

Você usará protetores de ouvido durante o exame para diminuir o desconforto do barulho. Terá também à mão uma campainha, que poderá acionar se precisar falar com o técnico que estará operando o aparelho. Um dos pesquisadores deste projeto estará presente durante todo o exame de Ressonância Magnética. Ao participar do estudo você irá nos ajudar a entender mais sobre as diferenças entre pessoas com e sem psicose (presença de alucinações e delírios), o que pode ajudar a prevenir que outras pessoas venham a desenvolver transtornos psicóticos no futuro.

O que acontecerá com as minhas informações?

Sua confidencialidade será mantida em todos os momentos e as amostras de sangue, papéis e dados eletrônicos seguirão as práticas éticas e legais. Todas as informações sobre você serão manejadas com estrita confidencialidade. Você será identificado por um número, que será utilizado no lugar dos seus dados pessoais. Isso significa que toda informação que você nos der será efetivamente anônima. Informações identificáveis (como o seu nome) serão registradas em uma base de dados separada e protegida por senha, sendo acessível somente pelo coordenador do estudo.

No final do estudo suas informações serão mantidas seguras por no mínimo 20 anos de acordo com as boas práticas de pesquisa e não serão utilizados com nenhum outro propósito além dos descritos no estudo. Se você decidir se retirar do estudo nós iremos destruir toda informação pessoal que nós temos de você, mas nós poderemos manter seus dados anonimamente para nossa pesquisa. Os resultados deste estudo serão publicados em jornais científicos em um nível grupal e não individual. Nós não iremos nunca revelar informações pessoais sobre você.

Como a quantidade de indivíduos que serão examinados neste estudo é muito grande, não será possível realizar todos os exames laboratoriais ao mesmo tempo. Para isso o material

terá que ser estocado por algum tempo até a realização dos exames. Pedimos a você permissão para que o sangue seja guardado por tempo indeterminado, visto que este estudo e outros que têm sido feitos podem trazer novos conhecimentos sobre o assunto podendo haver necessidade de realização de novos testes com o material guardado. No entanto, novos testes somente serão realizados após aprovação de um novo projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP e você deverá ser novamente consultado para autorizar os novos testes. Você deverá assinar um outro termo de consentimento a respeito do armazenamento de amostras de sangue.

Também pedimos sua autorização para enviar parte do sangue coletado para um laboratório na Inglaterra, para que as informações que estamos colhendo aqui no Brasil possam ser comparadas com as informações colhidas na Europa. É importante lembrar que você poderá solicitar o acesso aos resultados de seus exames de sangue caso tenha interesse. Se seu exame de sangue apresentar alterações que necessitam de intervenção seu médico o orientará sobre o que fazer e em caso de necessidade será feito acompanhamento clínico e/ou aconselhamento genético sem que isto lhe traga qualquer custo.

O que acontecerá se eu tiver algum dano em função do estudo?

Caso você tenha algum dano em relação a sua saúde em função da realização do estudo, lhe será oferecido acompanhamento clínico no Hospital das Clínicas com direito à assistência integral e a indenização, se for o caso.

Onde eu posso conseguir mais informação sobre o estudo?

Você pode entrar em contato com os responsáveis pelo estudo sobre qualquer dúvida que você tiver. Os contatos estão detalhados abaixo.

Onde eu posso fazer reclamações e/ou esclarecimentos sobre o estudo?

Se você está descontente ou precisar de esclarecimentos sobre como este estudo você pode fazer contato, a qualquer momento, com os responsáveis pelo estudo e com o Comitê de Ética em Pesquisa que garante as boas práticas de pesquisa além de zelar pelo cumprimento do é descrito neste termo de consentimento livre e esclarecido.

Caso seja necessário os contatos estão abaixo.

Contatos	Página do estudo: http://www.eu-gei.eu	Comitê de Ética em Pesquisa-HCRP
Coordenadora Profa. Dra. Cristina Marta Del-Ben CREMESP: 63638 Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP Avenida Bandeirantes, 3900 CEP: 14049-900 Fone: 16 3602-2607	Pesquisadora responsável Silvia Helena Gallo Tenan CRP: 06/49802-2 Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP Avenida Bandeirantes, 3900 CEP: 14049-900 Fone: 16 3602-1296 Email: stream@fmrp.usp.br	Avenida dos Bandeirantes, 3900 CEP: 14049-900 Fone: 16 3602-2228 E-mail: cep@hcrp.usp.br Horário de funcionamento: Segunda à sexta das 8h às 17h.

Projeto de pesquisa

ESQUIZOFRENIA E OUTROS TRANSTORNOS PSICÓTICOS: DETERMINANTES SOCIAIS E BIOLÓGICOS

Coordenadora: Cristina Marta Del-Ben (CREMESP: 63638)

Pesquisadora responsável: Silvia Helena Gallo Tenan (CRP: 06/49802-2)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CONTROLES

Antes de você concordar em participar deste estudo, é importante que você tenha lido e entendido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que é elaborado em duas vias sendo uma de propriedade do pesquisador e outra do participante. Todas as páginas, das duas vias do termo de consentimento deverão ser rubricadas pelo participante e pelo coordenador do estudo e estes deverão assiná-lo ao seu término. O termo de consentimento contém informações importantes sobre a pesquisa e sobre o que será pedido para você fazer. Se você se sentir inseguro sobre o projeto ou tiver alguma dúvida, você pode fazer perguntas para

qualquer membro da equipe de pesquisa. As declarações abaixo contêm informações importantes sobre a sua participação no estudo. Por favor, leia estas declarações e coloque as iniciais do seu nome no espaço apropriado.

	INICIAIS
Eu li e entendi o termo de consentimento livre e esclarecido e todas as minhas dúvidas foram respondidas satisfatoriamente.	
Eu entendo que a minha participação no estudo é voluntária e que eu posso mudar de ideia a qualquer momento, sem motivo ou qualquer prejuízo e que isso não irá afetar meu tratamento atual e futuro ou meus direitos legais.	
Eu entendo que as minhas informações serão armazenadas confidencialmente e anonimamente e que não serão repassadas a terceiros ou usadas de outra forma a não ser para responder questões relevantes para os objetivos do estudo, exceto quando os pesquisadores tiverem obrigação de informar aos meus cuidadores se eu estiver em risco de causar danos a mim ou a outras pessoas.	
Eu entendo que as minhas informações podem ser utilizadas anonimamente, contribuindo para apresentações e artigos científicos.	
Eu entendo que será pedido que eu dê uma amostra de sangue, com a finalidade de análises genéticas e imunológicas.	
Eu entendo que serei convidado para a realização de exame de ressonância nuclear magnética do cérebro	
Eu dei permissão para que os pesquisadores envolvidos neste estudo acessem meu prontuário médico para finalidades da pesquisa.	

Por meio desta, concordo em participar do estudo EU-GEI e entendo que a minha participação é totalmente voluntária e que eu posso retirar o meu consentimento em qualquer momento, sem ter penalidades ou razões.

Nome e documento de identificação do
participante

Assinatura

Data

Nome e documento de identificação da

Assinatura

Data

testemunha imparcial

Nome e documento de identificação do
responsável legal

Nome do pesquisador

Assinatura

Assinatura

Data

Data

ANEXO 3 – Questionário de Trauma na infância

Questionário de Trauma na Infância



(Nota para a entrada de dados: EU_CTO)

ESTUDO: EU-GEI	Data de Nascimento
Número da Participante: [][][][] - [][][][][]	[][][][][]_1[9][][]
Intervalo de tempo: tempo de vida	Período – Replacet [0][][]-[0][][]
Entrevistador:	Data [][][]-[][][]-[2][0][][]

"Para cada questão, marque a resposta que melhor descreve como se sente." [Todos os participante devem completar o questionário por conta própria. Assistência pode ser fornecida se a pessoa tiver dificuldade em ler as questões.]

Antes dos 17 anos:	Nunca	Poucas vezes	Às vezes	Muitas vezes	Sempre
1. Eu não tive o suficiente para comer.	O1	O2	O3	O4	O5
2. Eu sabia que havia alguém para me cuidar e proteger.	O1	O2	O3	O4	O5
3. As pessoas da minha família me chamaram de coisas como do tipo "estúpido(a)", "preguiçoso(a)", ou "feio(a)".	O1	O2	O3	O4	O5
4. Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da família.	O1	O2	O3	O4	O5
5. Houve alguém na minha família que ajudou a me sentir especial e importante.	O1	O2	O3	O4	O5
6. Eu tive que usar roupas sujas.	O1	O2	O3	O4	O5
7. Eu me senti amado(a).	O1	O2	O3	O4	O5
8. Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido.	O1	O2	O3	O4	O5
9. Eu apanhei tanto de alguém da minha família que tive de ir ao hospital ou consultar um médico.	O1	O2	O3	O4	O5
10. Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos.	O1	O2	O3	O4	O5
11. Eu apanhei com cinto, vara, cordão ou outras coisas que machucaram.	O1	O2	O3	O4	O5
12. As pessoas da minha família cuidavam umas das outras.	O1	O2	O3	O4	O5

Questionário de Trauma na Infância



	Nunca	Poucas vezes	Às vezes	Muitas vezes	Sempre
13. Pessoas da minha família disseram coisas que me machucaram ou me ofenderam.	01	02	03	04	05
14. Eu acredito que fui maltratado(a) fisicamente.	01	02	03	04	05
15. Eu apanhei tanto que um professor, vizinho ou médico chegou a notar.	01	02	03	04	05
16. Eu senti que alguém da minha família me odiava.	01	02	03	04	05
17. As pessoas da minha família se sentiam unidas.	01	02	03	04	05
18. Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual.	01	02	03	04	05
19. Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo sexual.	01	02	03	04	05
20. Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou assistir coisas sobre sexo.	01	02	03	04	05
Antes dos 17 anos:	Nunca	Poucas vezes	Às vezes	Muitas vezes	Sempre
21. Alguém me molestou.	01	02	03	04	05
22. Eu acredito que fui maltratado(a) emocionalmente.	01	02	03	04	05
23. Houve alguém para me levar ao médico quando eu precisei.	01	02	03	04	05
24. Eu acredito que fui abusado(a) sexualmente.	01	02	03	04	05
25. Minha família foi uma fonte de força e apoio.	01	02	03	04	05

ANEXO 4 – Questionário de Experiências com Maconha e de Outras Substâncias Psicoativas

Cannabis Experiences Questionnaire



(Nota para a entrada de dados: EU_CEQ)

ESTUDO: EU GE	Data de Nascimento
Número do participante <input type="text"/> <input type="text"/> EU <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Intervalo de Tempo:	Period – Repeat <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Entrevistador:	Data <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Instruções para o pesquisador: Por favor, marque nas campos indicados as respostas do paciente.
Por favor, tenha em mente que algumas questões permitem mais do que uma resposta.

15.1 Você já fumou/usou maconha alguma vez na vida? Sim Não
Se a resposta for **NÃO**, vá para 15.17

15.2 Quantos anos você tinha quando experimentou maconha pela primeira vez? Anos

15.3 Por que você experimentou maconha pela primeira vez? (Você pode marcar mais de um item):

- a) Os meus amigos usavam. Sim Não
 b) Os meus familiares usavam. Sim Não
 c) Para me sentir melhor (para obter alívio de algum desconforto físico ou psicológico) Sim Não
 d) Outro motivo (por favor, explique) [a explicação não vai constar do banco de dados] Sim Não

Instruções para o pesquisador: Por favor, considere como usuário atual todos os participantes que relataram usar/fumar maconha com alguma frequência (incluindo pacientes que não fumaram enquanto estiveram internados ou presos ou pacientes que relataram uso ocasional mesmo que seja apenas uma vez a cada dois anos, etc):

15.4 Você usa maconha atualmente? Sim Não

Se Sim, por favor, responda b, se Não, por favor responda c, e então vá para 15.7

b. Se SIM, por que você continua a usar maconha? (Você pode

marcar mais de um item):

- a) Eu gosto do efeito, dá-me um "barato" Sim Não
 b) Faz com que eu me sinta relaxado(a) Sim Não
 c) Faz com que eu me sinta menos nervoso(a) e ansioso(a) Sim Não
 d) Faz com que eu me sinta mais sociável. Sim Não
 e) Outro motivo (por favor, explique) Sim Não

ANEXO 5 - Escala de Avaliação das Experiências Psíquicas na Comunidade

CAPE

ESTUDO: EU GEI	Data de nascimento
Número do participante [] [] EU [] [] - [] [] [] []	[] [] - [] [] - [] [] [] []
Tempo de intervalo: lifetime	Period – Replicat [0] [] - [0] []
Entrevistador:	Data [] [] - [] [] - [2] [0] [] []

Observações explicativas ao questionário

A CAPE é desenvolvida para medir certos sentimentos, pensamentos e experiências mentais. Acreditamos que esses sentimentos, pensamentos e experiências mentais sejam mais comuns na população geral do que se acreditava anteriormente, e que a maioria das pessoas realmente experimentaram sentimentos, pensamentos e/ou experiências semelhantes a esses, em algum momento de suas vidas.

As páginas seguintes estão divididas em colunas A e B. Na coluna A você pode indicar com que frequência você experimentou certo sentimento, pensamento ou experiência mental durante sua vida. Por favor, assinale o que melhor se aplica. Não há respostas certas ou erradas.

No caso de haver períodos nos quais você apresentou certos sentimentos, pensamentos ou experiências mentais, por favor, responda às perguntas sobre o pior período de sua vida.

Se você assinalar nunca, vá para a próxima pergunta.

Se você assinalar “algumas vezes”, “freqüentemente” ou “quase sempre”, por favor, indique na coluna B seu grau de sofrimento em função da experiência, na pergunta correspondente.

Durante sua vida, com que frequência você experimentou certos sentimentos, pensamentos ou experiências mentais?	Por favor, indique seu grau de sofrimento naquela ocasião, em função da experiência							
COLUNA A				COLUNA B				
	Nunca	Algumas vezes	Frequentemente	Quase Sempre	Nenhum	Um pouco	Moderado	Muito
1. Alguma vez, você se sentiu triste?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
2. Alguma vez, você achou que as pessoas pareciam fazer insinuações sobre você ou dizer coisas com duplo sentido?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
3. Alguma vez, você achou que não era uma pessoa muito animada?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
4. Alguma vez, você achou que estava sendo perseguido de alguma forma?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
5. Alguma vez, você se sentiu pessimista em relação à tudo?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
6. Alguma vez, você achou que havia uma conspiração contra você?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
7. Alguma vez, você achou que não havia futuro para você?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
8. Alguma vez, você sentiu que não queria mais viver?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
9. Alguma vez, você achou que as pessoas podiam se comunicar por telepatia?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
10. Alguma vez, você sentiu que não tinha interesse em estar com outras pessoas?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
11. Alguma vez, você sentiu que não tinha motivação para fazer coisas?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4

12. Alguma vez, você chorava por nada?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
13. Alguma vez, você se sentiu sem energia?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
13. Alguma vez, você achou que as pessoas olhavam para você de maneira estranha por causa de sua aparência?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
15. Alguma vez, você sentiu que sua mente estava vazia?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
16. Alguma vez, você achou que os pensamentos de sua mente estivessem sendo roubados?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
17. Alguma vez, você achou que estava passando todos os seus dias sem fazer nada?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
18. Alguma vez, você achou que os pensamentos em sua mente não fossem seus?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
19. Alguma vez, você achou que seus sentimentos não tinham intensidade?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
20. Alguma vez, seus pensamentos já foram tão vívidos a ponto de você se preocupar se as outras pessoas os estão ouvindo?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
21. Alguma vez, você achou que lhe faltava espontaneidade?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
22. Alguma vez, você ouviu seus próprios pensamentos retornarem a você, como um eco?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
23. Alguma vez, você achou que estivesse sob o controle de alguma força ou poder outro que não você?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
24. Alguma vez, você sentiu que suas emoções estão embotadas?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
25. Alguma vez, você ouviu vozes quando estava só?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4

26. Alguma vez, você ouviu vozes conversando entre si quando estava só?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
27. Alguma vez, você achou que estava negligenciando sua aparência ou sua higiene pessoal?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
28. Alguma vez, você achou que nunca conseguia fazer o que tem que ser feito?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
29. Alguma vez, você achou que tinha poucos hobbies e interesses?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
30. Alguma vez, você se sentiu culpado?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
31. Alguma vez, você achou que era um fracasso?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
32. Alguma vez, você se sentiu tenso?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4
33. Alguma vez, você viu objetos, pessoas ou animais que outras pessoas não podiam ver?	O 1	O 2	O 3	O 4	O 1	O 2	O 3	O 4

ANEXO 6 - Ruído branco (White noise)

Instruções Teste do ruído branco



Teste do ruído branco

The version number of the task should be noted on the paper score forms. When doing the task, it is very important to sit next to the subject, so you can see which version number appears (the version number appears on the screen shortly after the practice task has been finished).

Este teste foi desenvolvido para medir a atenção, as emoções e as ideias paranoicas. Usando um computador e um "fone de ouvido", diferentes combinações de ruído e de frases são apresentadas: i. apenas o ruído, ii. ruído + frase claramente audível e iii. ruído + frase vagamente audível. Para cada sequência de fragmentos de ruído, pede-se aos participantes que indiquem o que ouviram, indicando uma das cinco opções abaixo:

1. Eu ouvi algo POSITIVO
2. Eu ouvi algo NEGATIVO
3. Eu ouvi algo NEUTRO
4. Eu não ouvi NADA
5. NÃO TENHO CERTEZA

O teste (e-prime)

Primeiro rastreamento de "boas-vindas")

"Você vai ouvir alguns curtos fragmentos de ruído. Estes fragmentos irão consistir em ruído e linguagem falada. Por favor classifique cada fragmento separadamente e indique qual a sua opinião a respeito do que foi dito (linguagem falada), escolhendo uma das cinco opções abaixo:

1. Eu ouvi algo POSITIVO
2. Eu ouvi algo NEGATIVO
3. Eu ouvi algo NEUTRO
4. Eu não ouvi NADA
5. NÃO TENHO CERTEZA

(NOTA PARA OS INVESTIGADORES: "NÃO TENHO CERTEZA" significa que o participante ouviu o que foi dito (linguagem falada), mas não tem certeza se foi algo positivo, negativo ou neutro. Esta opção deve ser esclarecida pelo investigador assistente. A partir dos estudos-piloto com adolescentes, tornou-se óbvio que "NEUTRO" nem sempre é claro para os participantes. Recomendamos, então, que seja perguntado ao participante o que este(a) entende por "NEUTRO", e que se corrija se for necessário. De cada vez que lhe for pedida uma resposta, as opções de resposta serão apresentadas. Indique a sua opção de resposta apertando o número correspondente (de 1 a 5), no teclado.

Instruções Teste do ruído branco

Fase teste

Um total de 75 fragmentos serão apresentados: estes consistem de ruído e de frase auditiva. Durante a apresentação dos fragmentos de ruído, a tela-teste é mostrada.

Segundo rastreamento (Rastreamento-teste, apresentado durante os fragmentos de ruído)

“Ouça!”

Terceiro rastreamento (as categorias são apresentadas imediatamente após cada fragmento de ruído)

- “ 1. Eu ouvi algo POSITIVO
- 2. Eu ouvi algo NEGATIVO
- 3. Eu ouvi algo NEUTRO
- 4. Eu não ouvi NADA
- 5. NÃO TENHO CERTEZA “

Quarto rastreamento (rastreamento final, apresentado no final do teste)

“Este é o final do teste. Obrigada!”

Características

Duração: 15 minutos (dependendo do participante)

Programa: E-prime 1.1 ou 2.0 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA)

Fundo: preto

Fonte : branco , Courier New 18

Folha de Contagem Ruído Branco

Estudo: EU GEI Número do paciente: <input type="text" value="EU"/> - <input type="text"/>	Data de nascimento <input type="text" value=""/> - <input type="text" value=""/> - <input type="text" value=""/>
Intervalo de tempo: Presente Entrevistador:	Period - Repeat <input type="text" value="0"/> - <input type="text" value="0"/> Data <input type="text" value=""/> - <input type="text" value=""/> - <input type="text" value=""/> Versão <input type="text"/>

Número:	Eu ouvi:				
	Algo POSITIVO	Algo NEGATIVO	Algo NEUTRO	NADA	NÃO TENHO CERTEZA
1	O1	O2	O3	O4	O5
2	O1	O2	O3	O4	O5
3	O1	O2	O3	O4	O5
4	O1	O2	O3	O4	O5
5	O1	O2	O3	O4	O5
6	O1	O2	O3	O4	O5
7	O1	O2	O3	O4	O5
8	O1	O2	O3	O4	O5
9	O1	O2	O3	O4	O5
10	O1	O2	O3	O4	O5
11	O1	O2	O3	O4	O5
12	O1	O2	O3	O4	O5
13	O1	O2	O3	O4	O5
14	O1	O2	O3	O4	O5
15	O1	O2	O3	O4	O5
16	O1	O2	O3	O4	O5
17	O1	O2	O3	O4	O5
18	O1	O2	O3	O4	O5
19	O1	O2	O3	O4	O5
20	O1	O2	O3	O4	O5
21	O1	O2	O3	O4	O5
22	O1	O2	O3	O4	O5
23	O1	O2	O3	O4	O5
24	O1	O2	O3	O4	O5
25	O1	O2	O3	O4	O5
Eu ouvi:	Algo POSITIVO	Algo NEGATIVO	Algo NEUTRO	NADA	NÃO TENHO CERTEZA

	Eu ouvi:				
Número:	Algo POSITIVO	Algo NEGATIVO	Algo NEUTRO	NADA	NÃO TENHO CERTEZA
26	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
27	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
28	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
29	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
30	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
31	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
32	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
33	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
34	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
35	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
36	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
37	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
38	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
39	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
40	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
41	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
42	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
43	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
44	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
45	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
46	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
47	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
48	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
49	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
50	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
Eu ouvi:	Algo POSITIVO	Algo NEGATIVO	Algo NEUTRO	NADA	NÃO TENHO CERTEZA

	Eu ouvi:				
Número:	Algo POSITIVO	Algo NEGATIVO	Algo NEUTRO	NADA	NÃO TENHO CERTEZA
51	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
52	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
53	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
54	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
55	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
56	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
57	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
58	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
59	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
60	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
61	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
62	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
63	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
64	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
65	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
66	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
67	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
68	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
69	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
70	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
71	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
72	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
73	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
74	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
75	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄	O ₅
Eu ouvi:	Algo POSITIVO	Algo NEGATIVO	Algo NEUTRO	NADA	NAO TENHO CERTEZA

ANEXO – 7 Tarefa de Contas (Bead task)

Tarefa das Bolas – Instruções para os Participantes**Instruções do Teste:**

Em breve, você verá 2 potes diferentes com bolas coloridas:

- Pote A, contendo 60 bolas azuis e 40 bolas vermelhas
- Pote B, contendo 60 bolas vermelhas e 40 bolas azuis

Um dos potes foi escolhido ao acaso pelo computador. As bolas serão retiradas do pote e mostradas, uma de cada vez. A sua tarefa é decidir em qual pote as bolas estavam..

Pode ver quantas bolas quiser, antes de tomar a sua decisão. Depois que uma bola for mostrada a você, você poderá pedir para ver mais uma bola, ou você poderá dizer que já sabe de qual pote elas vieram. .

Inicialmente, você vai fazer um treino, e depois dele o teste de verdade vai começar.

Durante o treino, depois de ver a primeira bola:

“Se quiser ver mais uma bola, aperte a tecla ‘z’, se acha que já sabe a resposta, aperte ‘/’”.

Durante o treino, quando o participante indicar que já viu o número suficiente de bolas:

“Agora, você deve indicar, de qual pote você acha que as bolas foram retiradas. Por favor, aperte a tecla azul (‘v’) se acha que as bolas estavam no pote A e aperte a tecla vermelha (‘n’) se acha que as bolas estavam no pote B.”

Depois do treino:

“Este foi o treino, agora irá começar o teste de verdade.”

ANEXO – 8 DFAR

Número do participante: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Ano do nascimento: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Intervalo de tempo: Atual		Period - Replicat <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Entrevistador:		Data <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Versão <input type="text"/> <input type="text"/>			

Numero	Neutro	Alegria	Medo	Raiva
1	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
2	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
3	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
4	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
5	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
6	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
7	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
8	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
9	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
10	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
11	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
12	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
13	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
14	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
15	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
16	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
17	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
18	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
19	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
20	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
21	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
22	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
23	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
24	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
25	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
26	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
27	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
28	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
29	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
30	O ₁	O ₂	O ₃	O ₄
Numero	Neutro	Alegria	Medo	Raiva

Numero	Neutro	Alegria	Medo	Raiva
31	O1	O2	O3	O4
32	O1	O2	O3	O4
33	O1	O2	O3	O4
34	O1	O2	O3	O4
35	O1	O2	O3	O4
36	O1	O2	O3	O4
37	O1	O2	O3	O4
38	O1	O2	O3	O4
39	O1	O2	O3	O4
40	O1	O2	O3	O4
41	O1	O2	O3	O4
42	O1	O2	O3	O4
43	O1	O2	O3	O4
44	O1	O2	O3	O4
45	O1	O2	O3	O4
46	O1	O2	O3	O4
47	O1	O2	O3	O4
48	O1	O2	O3	O4
49	O1	O2	O3	O4
50	O1	O2	O3	O4
51	O1	O2	O3	O4
52	O1	O2	O3	O4
53	O1	O2	O3	O4
54	O1	O2	O3	O4
55	O1	O2	O3	O4
56	O1	O2	O3	O4
57	O1	O2	O3	O4
58	O1	O2	O3	O4
59	O1	O2	O3	O4
60	O1	O2	O3	O4
61	O1	O2	O3	O4
62	O1	O2	O3	O4
63	O1	O2	O3	O4
64	O1	O2	O3	O4
Numero	Neutro	Alegria	Medo	Raiva

ANEXO – Benton

Instruções – Reconhecimento Facial de Benton*Instruções*

Fotos 1 - 6:

"Na primeira página, você irá ver a foto de um rosto e, na segunda página, você irá ver várias outras fotos de rostos. Você consegue dizer qual a foto da segunda página que mostra o mesmo rosto que a foto na primeira página?"

Fotos 7 - 13:

"A próxima parte é um pouco diferente. Esta mulher aparece três vezes nesta página. Você consegue identificar onde ela está – isto é, consegue apontar as 3 fotos dessa mulher?"

Anote os números que o participante disser. Se o participante escolher apenas 1 ou 2 fotos, ele (a) precisará, ainda, escolher mais uma.

Por favor, marque as respostas do participante na folha de respostas do teste Benton.

