

JULIA HATAGAMI MARQUES

**Avaliação de marcadores genéticos em uma coorte de indivíduos em risco
alto para psicose – Subclinical Symptoms Assessment and Prodromal
Psychosis Program (SSAPP)**

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

Programa de Psiquiatria

Orientador: Dr. Alexandre Andrade Loch

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2022

JULIA HATAGAMI MARQUES

**Avaliação de marcadores genéticos em uma coorte de indivíduos em risco
alto para psicose – Subclinical Symptoms Assessment and Prodromal
Psychosis Program (SSAPP)**

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

Programa de Psiquiatria

Orientador: Dr. Alexandre Andrade Loch

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Marques, Júlia Hatagami

Avaliação de marcadores genéticos em uma coorte
de indivíduos em alto risco para psicose -
Subclinical Symptoms Assessment and Prodromal
Psychosis Program (SSAPP) / Júlia Hatagami Marques.
-- São Paulo, 2022.

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

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Alexandre Andrade Loch.

Descritores: 1.Biomarcadores 2.Transtornos
psicóticos 3.Polimorfismo de nucleotídeo único
4.Receptores de dopamina D2 5.Transtornos mentais
6.Marcadores genéticos

USP/FM/DBD-453/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Marques JH. *Avaliação de marcadores genéticos em uma coorte de indivíduos em alto risco para psicose – Subclinical Symptoms Assessment and Prodromal Psychosis Program (SSAPP)* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

À minha querida Flora, que partiu tão cedo

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que sempre incentivaram meus estudos e me proporcionaram o privilégio de uma boa base educacional.

Ao meu marido, que apoia minhas escolhas e meus projetos. Obrigada pelo suporte e compreensão.

Às minhas amigas, cuja companhia recarregava minha energias. Obrigada pelo incentivo.

À equipe do Laboratório de Investigação Médica 27, que sempre foi muito solícita e me ajudou com os materiais e a purificação de DNA. Agradeço especialmente à Leda, pelo acolhimento no laboratório.

Ao Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, onde foram feitas as reações de OpenArray. Mariana, em particular, obrigada pelos ensinamentos, orientações e trocas durante os períodos que passei no Instituto do Coração (InCor).

À equipe de psiquiatras do Laboratório de Investigação Médica 27, que contribuiu com a parte clínica da pesquisa.

Ao meu orientador, sempre presente durante todas as etapas do doutorado. Obrigada pelos ensinamentos e pela paciência.

Este estudo foi desenvolvido pelo Laboratório de Investigação Médica 27 -
Laboratório de Neurociências Alzira Denise Hertzog da Silva que recebe apoio financeiro da
Associação Beneficente Alzira Denise Hertzog da Silva.

O presente trabalho foi realizado com apoio financeiro da Fundação de Amparo à
Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), por meio de um auxílio regular, processo
número 2016/09069-1, concedido ao Dr. Alexandre Andrade Loch.



SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	História da Esquizofrenia.....	13
1.2	Fisiopatologia.....	18
1.2.1	Primeiras Hipóteses	18
1.2.2	Hipóteses Neurobiológicas	20
1.3	Prevenção e Estado de Risco para Psicose	13
1.4	Achados Genéticos em Psicose e Estado de Risco	24
2	OBJETIVOS E HIPÓTESE	26
2.1	Objetivo Primário.....	26
2.2	Objetivo Secundário.....	26
3	HIPÓTESES	27
4	MÉTODOS	28
4.1	Visão Geral	28
4.2	Desenho do Estudo	28
4.3	Participantes.....	28
4.4	Marcadores Genéticos.....	30
4.5	Genotipagem.....	32
4.6	Controle de Qualidade	35
4.7	Análise Estatística.....	35
5	RESULTADOS	37
5.1	Características da Amostra	37
5.2	Taxas de Transição e Conversão.....	38
5.3	Genotipagem.....	38
5.3.1	Controle de Qualidade.....	38
5.4	Estudo de Associação	41
6	DISCUSSÃO	44
7	LIMITAÇÕES	48
8	CONCLUSÃO	50
9	REFERÊNCIAS	51
10	ANEXOS	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Seleção de SNPs	30
Tabela 2 - Características sociodemográficas e clínicas da amostra	37
Tabela 3 - EHW por SNP da amostra total (controles + ARMS). Em cinza os que não estão em equilíbrio.....	38
Tabela 4 - Comparação entre as MAFs da amostra controle, da população de São Paulo (ABRAOM) e da população mundial (ALFA). Em cinza, valor de $p < 0,05$	40
Tabela 5 - Comparação das frequências genotípicas.....	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Aumento da fluorescência a cada ciclo da PCR.	34
Figura 2 - Agrupamento das amostras em homozigotos GG (azul), heterozigotos AG (verde) e homozigotos AA (vermelho). Amarelo: não houve amplificação. Quadrado NTC: non treated control – controles negativos. Preto: amostras em que não foi possível genotipar por fluorescência indeterminada ou ambígua.	34
Figura 3 - Distribuição das frequências alélicas do rs6277 entre os subgrupos.	43

LISTA DE ABREVIATURAS

ABEP: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
AMPA: receptor ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico
APA: *American Psychiatric Association*
ARMS: *at-risk mental state for psychosis*
CAAE: Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CAARMS: *Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States*
CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
COPS: *Criteria of Prodromal Syndromes*
DNA: ácido desoxirribonucleico
DRD2: gene do receptor de dopamina D2
DRD2: receptor de dopamina D2
DSM-III: Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais, Terceira Edição
DSM-III-R: Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais Terceira Edição Revisada
DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais, Quarta Edição
DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais, Quinta Edição
ECT: eletroconvulsoterapia
EHW: equilíbrio de Hardy-Weinberg
FRET: *fluorescente resonance energy transfer*
GABA: ácido gama-aminobutírico
GAF: *Global Assesment of Functioning scale*
GWAS: *genome-wide association study*
IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IPq-HC-FMUSP: Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
LTP: potencialização a longo prazo
MAF: frequência do alelo menos frequente
mGluRs: receptores glutamatérgicos metabotrópicos
MHC: complexo principal de histocompatibilidade
NMDA: N-metil-D-aspartato
PCP: fenciclidina
PCR: reação em cadeia da polimerase
PEP: primeiro episódio psicótico
PET: tomografia por emissão de pósitrons
POPS: *Presence of Psychotic Syndrome*
PPS: probabilidade proporcional ao tamanho
PQ: *Prodromal Questionnaire*
RDoC: *Research Domain Criteria*
RNA: ácido ribonucleico
SCID: *Structured Clinical Interview for DSM IV axis-I disorders*
SIPS: *Structured Interview for Prodromal Syndromes*
SNP: *single nucleotide polymorphism*
SOPS: *Scale of Prodromal Symptoms*
SPECT: tomografia computadorizada de fóton único
SSAPP: *Subclinical Symptoms Assessment and Prodromal Psychosis Program*
UHR: *ultra-high risk*

RESUMO

Marques JH. *Avaliação de marcadores genéticos em uma coorte de indivíduos em alto risco para psicose – Subclinical Symptoms Assessment and Prodromal Psychosis Program (SSAPP)* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Contexto: Amostras em risco mental para psicose, ou *at-risk mental state for psychosis* (ARMS) são bastante heterogêneas e não epidemiológicas, uma vez que muitos estudos recrutam pacientes provenientes de clínicas especializadas, que já buscaram ajuda psiquiátrica. As taxas de transição para psicose, dessa forma, variam entre essas amostras, com valores entre 7,4% a 54%, o que levanta uma questão em relação ao real poder de dos critérios clínicos para ARMS de predizerem transição para psicose. Encontrar um biomarcador para transição poderia melhorar o poder de predição quando associado aos critérios ARMS. **Métodos:** Nós genotipamos 45 *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) em uma amostra controle e numa amostra ARMS sem o viés de procura a serviços especializados, e comparamos as frequências genotípicas. O grupo ARMS, de 88 indivíduos, foi acompanhado num estudo de coorte por 2,5 anos e as frequências genotípicas foram comparadas entre os que evoluíram para diagnósticos psiquiátricos e os que não evoluíram. **Resultados:** Foi encontrada uma frequência maior do genótipo AA do rs6277, um SNP contido no gene do receptor de dopamina D2 (*DRD2*), entre os indivíduos que desenvolveram uma psicose ($p < 0,001$) e entre aqueles que evoluíram para qualquer diagnóstico psiquiátrico, psicose incluída ($p < 0,001$), em comparação com o restante do grupo ARMS. Os resultados se mantiveram significativos após correção para múltiplas análises. Os indivíduos que evoluíram para algum transtorno mental e o restante do grupo ARMS não puderam ser diferenciados por nenhuma outra característica clínica ou socioeconômica. As taxas de conversão da coorte ARMS para psicose apenas foi de 4,5%, enquanto a taxa de conversão para diagnósticos não psicóticos foi de 13,6%, um total de 18,2% para transtornos psiquiátricos em geral. **Conclusão:** Nossos achados sugerem que o rs6277 poderia ser um marcador em potencial para ajudar a refinar a capacidade de predizer pior prognóstico em populações ARMS. Essa variante precisa ser investigada em amostras maiores para avaliar melhor a associação dela com conversão para psicoses e outros diagnósticos psiquiátricos bem como seu poder de prever esses desfechos.

ABSTRACT

Marques JH. *Genetic markers evaluation in an Ultra High Risk for psychosis cohort – Subclinical Symptoms Assessment and Prodromal Psychosis Program (SSAPP)* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Background: At-risk mental state for psychosis (ARMS) samples are highly heterogeneous and non-epidemiological, as most of the studies recruit help-seeking patients from specialized clinics. Transition-to-psychosis rates differ among them, ranging from 7.4% to 54%, raising a question on the real power of clinical ARMS’s criteria alone to predict transition. Finding a biomarker for transition would improve the prediction rates when associated with clinical high-risk criteria. **Methods:** We genotyped 45 single nucleotide polymorphisms (SNPs) among a control sample and a non-help seeking ARMS sample and compared their frequencies. Then, we followed up this ARMS cohort of 88 individuals for 2,5 years and compared the genotype frequencies between those who developed mental disorders and those who did not. **Results:** We found a higher frequency of the AA genotype of rs6277, a dopamine receptor D2 gene (*DRD2*) SNP, among those who developed a psychotic diagnosis ($p < 0.001$) and among those who converted to any psychiatric diagnose, psychosis included ($p < 0.00$), when compared to the remaining ARMS group. The results remained significant after correction for multiple comparisons. The ones who developed any psychiatric disorder and the remaining ARMS group could not be differentiated from one another by any other characteristic. Conversion rates in our ARMS cohort were 4.5% for psychosis only and 13.6% for non-psychotic disorders, a total of 18.2% for psychiatric disorders in general. **Conclusions:** Our findings suggest that rs6277 could be a potential biomarker to refine the ARMS criteria to predict worse outcomes. This SNP should be investigated in larger samples to better assess its possible relation to conversion to psychosis and other psychiatric disorders and its power to predict such outcomes.

1 INTRODUÇÃO

Há quase 30 anos, tem-se estudado formas de detectar indivíduos que estejam na iminência de desenvolver quadros psicóticos, principalmente a esquizofrenia. Numa perspectiva preventiva, o reconhecimento desses estados prodrômicos possibilitaria intervenções precoces, que poderiam melhorar o prognóstico do quadro psicótico, atrasar seu início ou até prevenir a evolução para psicose propriamente dita em alguns casos (1). Isso se torna mais importante ao se considerar o que defendem McGlashan and Johannessen, que quando alguém passa pela transição para psicose já se instalou uma importante deterioração no funcionamento, sendo ela mais proeminente no primeiro ano após a transição (2). Durante esse período, desenvolveu-se o conceito de estados de risco para psicose, a síndrome prodrômica que precederia estados psicóticos propriamente ditos.

1.1 Prevenção e Estado de Risco para Psicose

Há registros de textos defendendo a prevenção em saúde mental desde o final do século XIX (3). No início do século XX, o termo “higiene mental” foi usado para descrever um movimento de prevenção de doenças mentais em jovens (3). Alguns defendiam a existência de uma disciplina médica de higiene mental, a qual estaria focada em preservar a saúde mental, diferente da psiquiatria, cujo foco era tratar uma doença já instalada (4). Em 1967, foi inclusive proposta uma classificação de prevenção específica em saúde mental (5).

A medicina preventiva evoluiu baseada principalmente em doenças orgânicas, mas, em 1994, o Instituto de Medicina dos Estados Unidos percebeu grandes diferenças entre moléstias orgânicas e mentais e redefiniu o conceito de prevenção, adaptando-o para casos de saúde mental: “redução na incidência, prevalência e recorrência de transtornos mentais, no tempo de sintomas, na condição de risco para uma doença mental, prevenindo ou retardando recorrências e também reduzindo o impacto da doença para a pessoa afetada, familiares e sociedade”. A partir de então, o Instituto também orientou intervenções focadas em situações de pródromo de doenças (3).

Um grupo australiano liderado por McGorry começou a trabalhar com estados prodrômicos nos anos 90 e percebeu que os critérios diagnósticos para pródromo de esquizofrenia do Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais Terceira Edição Revisada (DSM-III-R) não tinham validade preditiva (1). Em 1996, Alison Yung, junto com

McGorry, foram os primeiros a proporem novos critérios diagnósticos e descreveram o *At-Risk Mental State* (ARMS), ou estado de risco mental. O conceito de risco se baseou em 3 grupos: 1. sintomas psicóticos atenuados, 2. declínio funcional recente associado a histórico familiar de psicose e 3. episódios psicóticos transitórios (1,6).

Na década seguinte, alguns grupos incluindo o de Yung e McGorry, que trabalhavam com jovens em risco para psicose, desenvolveram e validaram paralelamente instrumentos de avaliação no formato de entrevistas semi estruturadas, sendo os principais a *Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States* (CAARMS) (7) do grupo australiano e a *Structured Interview for Prodromal Syndromes* (SIPS) (8,9), do grupo de Yale, que tentou melhorar a avaliação de sintomas sub psicóticos da CAARMS(1). O conjunto de sintomas detectados por esses e outros instrumentos de avaliação de estados prodrômicos psicóticos passaram a ser identificados pelo termo mais amplo *ultra-high risk* (UHR) (1).

A SIPS, ferramenta de avaliação usada em nosso estudo, se propõe a identificar os mesmos três grupos considerados de risco pelo conceito ARMS de Yung e Mc Gorry: 1. sintomas psicóticos breves e intermitentes, 2. sintomas positivos atenuados e 3. declínio funcional na presença de risco familiar/genético. A SIPS inclui a *Scale Of Prodromal Symptoms* (SOPS), que avalia a gravidade dos sintomas, o checklist de transtorno de personalidade esquizotípica do Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais, Quarta Edição (DSM-IV), um questionário de histórico familiar e uma versão do *Global Assesment of Functioning scale* (GAF), critérios de definição operacional das 3 síndromes prodrômicas (*Criteria of Prodromal Syndromes – COPS*) e de início de psicose (*Presence of Psychotic Syndrome – POPS*), para diferenciar entre estados psicóticos sub limiares e psicose completa (9).

Anteriormente a esses esforços, o pródromo era identificado apenas em retrospecto, depois que a psicose e alguns déficits já estavam instalados. A partir do desenvolvimento dessas ferramentas de avaliação e dos esforços de vários grupos, a identificação precoce abriu a possibilidade para se estudar intervenções precoces durante o pródromo, na tentativa de prevenir a psicose ou diminuir prejuízos.

Muitas das amostras ARMS, contudo, são recrutadas com um viés de seleção de procura por serviços de saúde especializados, ou seja, quando já existe algum sofrimento, e não são representativas da população (10). Além disso, são amostras bastante heterogêneas entre si, uma vez que cada serviço e grupo de pesquisa adota estratégias únicas para recrutar os

indivíduos em risco, e o perfil de sintomas é bastante amplo (10). As taxas de transição podem ser bastante diferentes entre os estudos, variando de 7,4% a 54% (11), sendo em média 36% em 3 anos de seguimento (12).

As proporções de falsos positivos são elevadas e preocupantes, já que boa parte das pessoas triadas como em risco alto nunca vão desenvolver um quadro francamente psicótico (11). É comum que esses estados de risco para psicose evoluam para transtornos persistentes de humor, ansiedade, personalidade ou uso de substâncias (13). Lin et al. avaliaram os desfechos de indivíduos ARMS que não evoluíram para psicose ao longo de 2 a 14 anos e relataram que “28% apresentaram sintomas psicóticos atenuados durante o seguimento, 68% apresentaram algum diagnóstico não psicótico; 48% transtornos de humor, 34% transtorno de ansiedade e 29% transtorno por uso de substâncias. Em 90% dos casos já havia algum transtorno instalado no início do acompanhamento e ele foi persistente para 57% deles” (14). A depender do momento do início do acompanhamento e da interpretação, a evolução natural desses estados prodrômicos para transtornos não psicóticos pode ser erroneamente interpretada como comorbidades não relacionadas ao curso natural do quadro, e há muitos relatos afirmando que os estados de risco frequentemente se apresentam com comorbidades não psicóticas associadas (15).

No sentido inverso, Shah et al. avaliaram retrospectivamente uma amostra de primeiro episódio psicótico (PEP) e viram que 32% desses indivíduos não passaram por um período prodrômico de sintomas psicóticos e que as sintomatologias prévias mais prevalentes eram depressão, ansiedade e baixo funcionamento (16). Achados como esses sugerem que as doenças mentais e também a evolução dos indivíduos em risco para psicose seguem um curso heterotípico, não se restringindo somente a desfechos psicóticos (13).

A nível da população geral, sintomas psicóticos atenuados estão intimamente relacionados a diagnósticos e estados sublimiáres não psicóticos, como depressão, ansiedade, déficit de atenção e hiperatividade, transtornos alimentares, estresse pós-traumático e uso de substâncias (17). Nesse contexto, os sintomas psicóticos atenuados estão associados a piores prognósticos e pior resposta ao tratamento (10). Além disso, estudos de neuroimagem delimitaram certos fenótipos em indivíduos ARMS que “provavelmente não são específicos para psicose, mas generalizados para doenças mentais mais graves” (18). Nesse sentido, McGorry et al. propõem um modelo pluripotente de evolução dos estados de risco, levando em conta o curso heterotípico das doenças mentais e partindo de uma abordagem transdiagnóstica

de sintomas (13). Também numa perspectiva transdiagnóstica de sintomas, van Os e Guloksuz defendem que os estados de risco para psicose são, na verdade, indicadores de gravidade de transtornos mentais em geral e de pior resposta ao tratamento e não estados prodrômicos exclusivos de transtornos psicóticos (10).

Van Os e Guloksuz criticam o conceito de ARMS devido a sua construção com base na crença da esquizofrenia como seu desfecho final, ou seja, foi criado de forma similarmente arbitrária ao conceito da esquizofrenia (10). Adicionalmente, o conceito de transição parece tentar encaixar a condição de risco numa classificação binária de desfechos: transição e não transição, simulando de forma artificial o paradigma clássico de caso e controle que domina outras áreas de pesquisa em medicina (10). Isso esbarra na crítica feita por Szasz de fabricação de diagnósticos (19), no sentido de que a psiquiatria tem partido de hipóteses e crenças – no caso, a de que existe uma síndrome clínica prodrômica específica para quadros psicóticos, e a de que as doenças mentais seguem um padrão categorial – ao invés de partir de descobertas fisiopatológicas para nomear doenças e indicar intervenções.

É importante ter essas críticas em mente ao lidar com estudos em populações ARMS e interpretar os dados com cautela. Ainda assim, a tentativa de detecção precoce é válida, uma vez que intervenções preventivas têm se mostrado capazes de melhorar sintomas individuais e sofrimento familiar e de retardar o início de quadros psicóticos (20,21).

1.2 Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença mental crônica e grave, que apresenta cerca de 1% de prevalência em diversas populações, incluindo a brasileira (22,23). Os custos econômicos e sociais decorrentes desta enfermidade são grandes, a ponto de ela estar entre as 12 doenças mais globalmente incapacitantes entre 310 condições de saúde em um estudo de 2016 (24). Nos Estados Unidos, estima-se que os custos anuais associados à esquizofrenia ultrapassem 150 bilhões de dólares (25). Quando são levados em conta outros distúrbios psicóticos, a prevalência pode dobrar ou triplicar, cursando com grande sofrimento e incapacidade na vigência dos sintomas (26,27). Em geral, a esquizofrenia tem início no final da adolescência ou no início da idade adulta e está associada a uma redução de até 15 anos na expectativa de vida (23) e a maiores taxas de comorbidades clínicas (28).

Embora haja relatos de alterações mentais, “loucura” e indícios de psicose desde a época de Hipócrates (29), a esquizofrenia foi descrita e caracterizada pela primeira vez como uma

entidade única por Emil Kraepelin em 1893, que a denominou de *dementia praecox*. Para Kraepelin, a *dementia praecox* era caracterizada principalmente por um prognóstico limitado e marcada desintegração da personalidade. O quadro descrito por Kraepelin se inicia com um pródromo, a partir do qual a pessoa acometida evolui gradualmente, às vezes de forma rápida, para uma transformação de sua natureza, com agitação, retraimento, comportamentos erráticos e idiossincráticos (30). Há, em seguida, a emergência de alucinações e delírios, desorganização de pensamentos, déficits afetivos e volitivos, podendo ocorrer sintomas motores de catatonia, automatismos e estereotípias, cursando com perda da liberdade individual e conflito com o ambiente em que os sujeitos acometidos estão inseridos (30). Kraepelin tinha uma visão inicial de que as doenças mentais, à semelhança da medicina em geral (31), uma vez bem estudadas e entendidas, se manifestariam como entidades únicas ou categorias, com uma distinção clara entre elas e entre normal e patológico (32). Ao final de sua carreira, Kraepelin passou a questionar se seria realmente possível separar tão claramente as doenças mentais em entidades únicas (32) e reconheceu a heterogeneidade das apresentações clínicas, além da possibilidade de remissão ou recuperação total em alguns casos (30).

Foi Eugen Bleuler quem cunhou o termo esquizofrenia em 1908, caracterizando-o pela presença de sintomas primários, popularmente chamados de “quatro A’s”: ambivalência, autismo, incongruência afetiva e associação frouxa de pensamentos. Para ele, os sintomas positivos de alucinações e delírios seriam apenas sintomas secundários. Em contraste com a visão categorial de Kraepelin, ele defendia que a esquizofrenia seguia um padrão dimensional de continuidade entre a normalidade e a psicose (32).

Esses dois pontos de vista em relação à esquizofrenia, categorial e dimensional, coexistiram até 1980, quando foi publicado o Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais, Terceira Edição (DSM-III) (32). A força tarefa da *American Psychiatric Association* (APA) que formulou o DMS-III, coordenada por Robert Spitzer, tinha um ponto de vista baseado majoritariamente no conceito biológico de doença e no tratamento medicamentoso de doenças mentais, propondo-se a desenvolver um manual diagnóstico, organizado por grupos ou categorias, sistematizado e com definições precisas (33). Dessa forma, desde os anos 80 até os dias de hoje, com o atual Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais, Quinta Edição (DSM-5), prevaleceu o ponto de vista categorial. Além disso, os sintomas positivos, antes considerados por Bleuler e em certa medida até por Kraepelin como secundários, passaram a ser considerados os sintomas definidores de esquizofrenia.

Segundo o atual DSM-5, o diagnóstico de esquizofrenia é definido, entre outros fatores, pela presença obrigatória de ao menos um sintoma positivo entre alucinações, delírios ou discurso desorganizado, sendo que sintomas negativos e comportamento desorganizado ou catatônico não precisam ocorrer necessariamente para se considerar o diagnóstico (34), apesar de serem sintomas centrais observados na prática clínica e de causarem o maior prejuízo funcional. Essa visão categorial, contudo, vem sendo questionada (32), e estudos populacionais recentes evidenciaram a continuidade de sintomas psicóticos entre o normal e o patológico, ou seja, entre a população normal e a população com esquizofrenia (35,36), embasando a visão dimensional da esquizofrenia inicialmente defendida por Bleuler.

Para além das discussões nosográficas, a esquizofrenia continua sendo uma doença desafiadora, tanto em termos de apresentação clínica e resposta ao tratamento, quanto em relação ao seu mecanismo fisiopatológico.

1.3 Fisiopatologia

1.3.1 Primeiras Hipóteses

Uma das hipóteses sobre a fisiopatologia da esquizofrenia que mais se popularizou foi a da Mãe Esquizofrenogênica, no período entre o final da década de 1940 até o começo da década de 1970. Numa época em que a psiquiatria biologicista estava pouco estruturada e a psicanálise bem estabelecida, foi dado um enfoque muito grande nas interações das crianças com as figuras parentais, em especial com a mãe. Esse enfoque, infelizmente, foi marcado pelo contexto histórico de uma profunda misoginia na cultura americana, que ocorreu principalmente entre os anos 1950 e 1960 (37).

Baseando-se em estudos com metodologia pobre e praticamente não controlados, pesquisadores ligados a instituições renomadas como a *Washington School of Psychiatry*, *Yale* e o *National Institute of Mental Health* passaram a defender a relação materna como causadora da esquizofrenia (37). Eles descreviam a mãe esquizofrenogênica como uma mãe superprotetora, dominadora e que, de uma forma ou de outra, acabava rejeitando a criança. Mesmo os estudos que consideravam o papel causal da família como um todo, ainda colocavam injustamente a maior parcela de culpa na mãe (38,39), gerando um fardo desnecessário para uma mãe já sobrecarregada emocionalmente com os cuidados de um filho psicótico.

Conforme a metodologia dos estudos foi sendo refinada, os resultados ficaram cada vez mais inconsistentes, não sendo capazes de confirmar a presença da “típica” mãe esquizofrenogênica, nem das relações familiares propostas como fatores etiológicos da esquizofrenia (37). Já na década de 1970 outros estudos foram demonstrando que as características da mãe esquizofrenogênica não eram exclusivas de mães com filhos portadores de esquizofrenia, e que elas não eram nem necessárias, nem suficientes para se demonstrar relação de causalidade (37,40). Críticas ao modelo da mãe esquizofrenogênica foram ganhando mais espaço (41), enquanto essa teoria foi sendo desacreditada.

Com uma abordagem um tanto polêmica, Thomas S. Szasz defendia que o que se chamava de doença mental era apenas um construto social, que dependia do contexto e da sociedade. Segundo ele, a definição de doença mental se alicerça sobre o julgamento de um terceiro sobre o comportamento dito doentio, julgamento este que, baseado em questões psicossociais, éticas e legais, determina uma norma da qual os “doentes mentais” se afastam. Numa sociedade onde a norma é não se ter problemas relacionais, um comportamento vingativo ou um divórcio, por exemplo, eram vistos como indicativos de doença mental (42).

Como a esquizofrenia não surgiu baseada numa comprovação biológica de alterações histológicas ou de lesão cerebral, Szasz chegou a publicar em um artigo que “a fabricação de nomes de doenças em psiquiatria, juntamente com a total falta de evidência de que qualquer uma delas é causada por lesões cerebrais demonstráveis ... é o maior escândalo científico da nossa era científica” (19). Ele criticou fortemente o trabalho de Kraepelin e Bleuler de compilação de um amontoado de alterações de comportamento, já descritas previamente de forma isolada, sem nenhuma base biológica que comprovasse que o que eles estavam descrevendo era, de fato, uma doença em termos médicos. Para Szasz, ambos tinham apenas a crença de que no futuro a base fisiopatológica da esquizofrenia seria elucidada; e uma doença médica não poderia se basear numa crença, tanto quanto não poderia se basear num misticismo qualquer (19).

O conceito de esquizofrenia, argumentava Szasz, só poderia ser entendido à luz da história da psiquiatria, que se desenvolveu a partir da construção dos manicômios. Deles, surgiu uma demanda para justificar o confinamento de tantos indivíduos em locais fechados, à margem da sociedade, contra sua própria vontade. A nomeação e classificação do comportamento das pessoas institucionalizadas fornecia uma racionalização científica que servia aos proprietários de manicômios, bem como ao encarceramento dessa população. Ao se denominar a condição

dessa população de esquizofrenia ou doença mental, seu aprisionamento não era mais passível de questionamento, uma vez que estavam sendo “hospitalizados”, redirecionando o foco das questões éticas para o estudo da condição e suas causas. Assim, a despeito de a doença ser chamada de mental, muitos tratamentos somáticos, muitas vezes antiéticos e controversos, passaram a ser aplicados a essa população (19), como a lobotomia.

A partir da década de 1970, os achados biológicos na esquizofrenia foram se tornando mais robustos e ganhando evidência no meio médico psiquiátrico. Foi pouco antes dessa época que se propôs a hipótese dopaminérgica, a qual vigora até os dias atuais, com ampliações e contribuições de outras hipóteses, como a glutamatérgica e a imunológica.

1.3.2 Hipóteses Neurobiológicas

1.3.2.1 Dopamina

Desde a descoberta da clorpromazina, em 1951 (43), o tratamento da esquizofrenia e de transtornos psicóticos consiste, principalmente, no uso de antipsicóticos com bloqueio do receptor de dopamina D2 (DRD2), com diminuição considerável da necessidade de institucionalização. Eles são eficazes em conter sintomas positivos, mas o tratamento tem pouco efeito sobre sintomas negativos e cognitivos, e o prognóstico envolve geralmente algum grau de prejuízo funcional (26).

Devido à resposta clínica que pacientes psicóticos tiveram ao bloqueio D2 ou a antagonistas de receptores de dopamina, somado ao fato de que agonistas dopaminérgicos são capazes de induzir estados psicóticos (44), foi proposta em 1966 a hipótese de que haveria uma hiperatividade dopaminérgica associada à esquizofrenia (45). Na década de 70, a hipótese dopaminérgica se consagrou como a explicação para esquizofrenia e psicoses em geral, na qual a hiperatividade dopaminérgica nos receptores D2 da via mesolímbica (projeções da área tegmental ventral para o *striatum* ventral) seria responsável pelos sintomas positivos de alucinações auditivas e delírios (46,47).

Até o começo da década de 1980 alguns estudos post-mortem em cérebros já haviam sido publicados, evidenciando que em pessoas com esquizofrenia ocorria uma maior taxa de ligação de neurolépticos a áreas dopaminérgicas cerebrais em comparação aos controles (48). Contudo, essa explicação não abrangia a totalidade dos sintomas das psicoses, e a descoberta

da clozapina pôs em xeque o foco no receptor D2, uma vez que essa medicação é mais eficaz em casos refratários, mesmo tendo pouco afinidade pelo receptor D2.

Davis et al. publicaram em 1991 uma nova versão da hipótese dopaminérgica, que levou em conta um desbalanço dopaminérgico que variava conforme a região cerebral (49). Estudos prévios em animais e humanos indicaram que neurônios dopaminérgicos pré-frontais inibem a atividade dopaminérgica subcortical. Dessa forma, eles propuseram a hipótese de que a esquizofrenia seria causada por uma diminuição anormal da atividade dopaminérgica pré-frontal que deixaria de inibir a atividade dopaminérgica mesolímbica (subcortical), provocando seu aumento e os sintomas positivos (49). Davis et al. propuseram, ainda, que a hipodopaminergia frontal seria responsável pelos sintomas negativos da esquizofrenia (47,49). Essa hipótese, apesar de mais abrangente, não esclarecia propriamente a correlação entre as alterações dopaminérgicas e a clínica, nem explicava os déficits cognitivos característicos de quadros psicóticos.

Apenas em 1996 foi possível comprovar biologicamente a ligação entre a hiperatividade dopaminérgica e os sintomas psicóticos. Laruelle et al. verificaram que ocorria uma liberação excessiva de dopamina em resposta a administração de anfetamina em pacientes com esquizofrenia em comparação a sujeitos saudáveis. Eles também detectaram uma correlação positiva entre a quantidade de dopamina liberada e a intensidade dos sintomas positivos e a resposta subsequente a bloqueadores dopaminérgicos (50,51).

Na tentativa de explicar a ligação entre as alterações dopaminérgicas e o quadro clínico das psicoses, Kapur et al. propuseram uma relação entre o que se sabia sobre a função biológica normal da dopamina e evidências da saliência de incentivo motivacional, ou saliência motivacional (52). Saliência motivacional é o processo no qual estímulos associados a recompensas chamam maior atenção que outros estímulos, e isso gera comportamentos direcionados a metas (51). A liberação de dopamina pelas vias dopaminérgicas subcorticais subjaz o mecanismo de saliência motivacional.

Dessa forma, a liberação dopaminérgica subcortical em excesso, que ocorre nos quadros psicóticos, provoca um aumento na atenção e na significância (saliência) de um estímulo que normalmente seria considerado inofensivo ou sem tanta importância (51). O indivíduo psicótico, então, tentaria interpretar e explicar essa saliência aberrante e o desconforto gerado por ela através de delírios e alucinações, dando significados profundos para estímulos outrora

irrisórios (47). O significado e a interpretação que cada pessoa dá para a saliência aberrante é baseado em vivências e experiências prévias, o que justificaria conteúdos tão diversos, mas que preenchem formas muito semelhantes (51).

Estudos em esquizofrenia com tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia computadorizada de fóton único (SPECT) *in vivo* demonstraram que ocorre uma elevação significativa da atividade dopaminérgica pré-sináptica (53,54), além de uma elevação na ocupação basal de receptores D2/D3 pela dopamina, indicando maiores níveis de dopamina na fenda sináptica em repouso, ambas na região do *striatum* (55,56).

Corroborando a ideia de que a esquizofrenia envolve uma hipodopaminergia frontal, outro estudo com PET e ressonância magnética funcional demonstrou que pessoas com esquizofrenia apresentaram uma redução na liberação de dopamina no córtex pré-frontal dorsolateral em resposta a uma provocação com anfetamina, e que essa redução se correlacionava a uma menor ativação da mesma área durante uma tarefa de memória de trabalho (57).

Pesquisas mais recentes apontam para a esquizofrenia e outras psicoses como doenças complexas nas quais múltiplos fatores convergem para uma mesma via final de hiperdopaminergia striatal (subcortical). Nas últimas décadas, há múltiplas evidências de que fatores como genética, epigenética, alterações do neurodesenvolvimento, ambiente, traumas, complicações obstétricas, adversidades sociais, uso de substâncias e estresse estão associados à desregulação dopaminérgica estriatal (47,51,58).

1.3.2.2 Glutamato

A hipótese glutamatérgica, também conhecida como teoria da hipoatividade NMDA, se relaciona com as vias finais da hipótese dopaminérgica de aumento da atividade dopaminérgica subcortical e hipodopaminergia frontal e fornece uma base biológica para explicar melhor os sintomas cognitivos e negativos da esquizofrenia (59).

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central e desempenha um papel fundamental em funções cerebrais como a sinaptogênese, plasticidade neuronal, crescimento neural, migração neuronal e apoptose (60). Os receptores glutamatérgicos se dividem entre os metabotrópicos (mGluRs) e os ionotrópicos e estão presentes por todo o cérebro. Os mGluRs deflagram processos metabólicos intracelulares e,

portanto, mais lentos, através de cascatas de reações ativadas pela proteína G. Já os receptores ionotrópicos mediam potenciais pós-sinápticos excitatórios rápidos, sendo eles o receptor de kainato, o receptor ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico, ou AMPA, e o N-metil-D-aspartato ou NMDA (60).

Desses receptores, o NMDA tem um envolvimento mais bem estabelecido com sintomas psicóticos. Os antagonistas não competitivos do NMDA, tais como a fenciclidina (PCP), cetamina, entre outros, induzem em indivíduos saudáveis um quadro muito parecido ao da esquizofrenia, provocando não só sintomas positivos, mas também embotamento afetivo, anedonia, isolamento social, característicos dos sintomas negativos da esquizofrenia (60). Além de provocarem disfunções cognitivas ligadas ao córtex pré-frontal como problemas na memória de trabalho, o que é comum na esquizofrenia (60), mostrando-se capazes de exacerbar sintomas psicóticos em pacientes estáveis com esquizofrenia (59,61).

O receptor NMDA é responsável por um tipo de plasticidade sináptica chamado de potencialização a longo prazo (*long-term potentiation* – LTP), a qual reforça cada vez mais as sinapses e rotas mais usadas e parece estar relacionada ao aprendizado e à memória de longo prazo (60). A ativação do NMDA depende da ligação simultânea do glutamato e de um co-agonista, glicina ou D-serina, em sítios distintos do receptor, juntamente com uma despolarização parcial da membrana. Ao ser ativado, o NMDA permite o influxo de Ca^{2+} para o espaço intercelular. Entretanto, quando ocorre um excesso de glutamato na fenda sináptica e, então, a ativação prolongada desse receptor, a concentração de Ca^{2+} intracelular aumenta muito, levando a excitotoxicidade e à morte neuronal (59,61).

A teoria glutamatérgica sugere que receptores hipofuncionantes nos interneurônios inibitórios de ácido gama-aminobutírico (GABA) no córtex pré-frontal, ou a própria disfunção desses interneurônios, faz com que esses interneurônios deixem de inibir a sinalização excitatória glutamatérgica subsequente, o que estimula em excesso a área tegmental ventral da via dopaminérgica mesolímbica, provocando a hiperatividade dopaminérgica nesta região e, consequentemente, os sintomas positivos (46).

A sinalização glutamatérgica subsequente também estimula em excesso outra via, que vai para neurônios inibitórios GABA no tronco cerebral, que passam a inibir em excesso vias neuronais dopaminérgicas que vão até o córtex frontal, causando a hipodopaminergia frontal, que seria responsável pelos sintomas negativos (62).

Somando-se à hipótese glutamatérgica de hipofunção NMDA ou disfunção dos interneurônios GABA inibitórios, existe a hipótese excitotóxica. Ela sugere que, pelo menos em uma parcela dos indivíduos com esquizofrenia, a desinibição das vias glutamatérgicas subsequentes cursaria com um efeito neurotóxico por excesso de glutamato e morte celular progressiva em áreas corticais e hipocâmpais. O dano excitotóxico seria responsável pela neurodegeneração, atrofia cortical e pelos sintomas cognitivos, negativos e deterioração psicossocial (63).

Corroborando a hipótese excitotóxica, Olney e Farber observaram em ratos que os antagonistas não competitivos do NMDA tiveram um efeito de neurotoxicidade em regiões cerebrais bastante similares às regiões de perda volumétrica que ocorre em pacientes com esquizofrenia (59).

A descoberta da encefalite anti receptor NMDA contribuiu para a hipótese glutamatérgica, uma vez que, na presença de autoanticorpos IgG NR1a, contra a subunidade GluN1 do receptor NMDA, ocorre uma fase inicial da doença que mimetiza a esquizofrenia, com sintomas positivos, negativos e cognitivos (60,64). Adicionalmente, o estudo de Steiner et al. verificou que no soro de quase 10% dos pacientes com esquizofrenia (n=121) havia diversos anticorpos contra o receptor NMDA (diferentes do IgG NR1a), em comparação a apenas 0,4% dos 230 controles (65).

1.4 Achados Genéticos em Psicose e Estado de Risco

Kraepelin já observava a grande prevalência de casos de psicose em familiares de pacientes com esquizofrenia, percepção que estimulou os estudos genéticos em esquizofrenia (66). Inicialmente, foram feitos estudos de famílias e de gêmeos e, conforme as tecnologias para estudos genéticos e genômicos foram avançando, os estudos de esquizofrenia evoluíram desde a análise de ligação, passando pela genotipagem de genes candidatos em estudos de associação até, mais recentemente, *genome-wide association study* (GWAS) (67).

Os achados iniciais de estudos de famílias confirmaram maior risco de esquizofrenia em famílias com casos presentes, sendo o risco muito maior em casos de pais ou irmãos afetados (66). Em estudos com gêmeos, foi estimada uma herdabilidade de aproximadamente 81%, confirmando que havia uma parcela genética significativa contribuindo para (68).

A esquizofrenia foi sendo entendida como uma doença complexa, que decorre da interação entre diversos fatores ambientais e genéticos, com a participação de múltiplos polimorfismos (67–69).

Alguns genes candidatos que foram associados à esquizofrenia foram escolhidos baseados nas hipóteses neurobiológicas da esquizofrenia. Eles têm efeitos diretos ou indiretos nas vias dopaminérgicas e glutamatérgica, bem como na sinalização neuronal e no neurodesenvolvimento, como os genes *COMT*, *DRD2*, *DAAO*, *DTNBPI*, *NRG1* e *DISC1* (51,67) escolhidos para o estudo presente. Já os GWAS, por outro lado, expandiram a exploração de poucos *locus* para praticamente todo o genoma. Dessa forma, outros *loci* não relacionados às hipóteses dopaminérgicas e glutamatérgicas foram associados ao risco de esquizofrenia, como polimorfismos abrangendo o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) (70–73).

A pesquisa genômica em ARMS ainda é incipiente e há pouquíssimos estudos que investigaram a associação entre marcadores genéticos em ARMS e conversão para psicose. Kéri et al. encontraram uma associação positiva de 100% entre o genótipo TT da rs6994992, um SNP do gene *NRG1*, e conversão para psicose numa amostra de 67 indivíduos de origem húngara (74). Outro estudo avaliou 23 SNPs em 6 genes de citocinas em uma amostra coreana de 134 indivíduos ARMS, e encontrou associação positiva entre transição para psicose e 3 SNPs e 1 haplótipo do gene da interleucina-1 beta (75). Bousman et al. descreveram 2 SNPs do gene *NRG1* que se associaram positivamente à transição para psicose numa amostra ARMS de um serviço especializado na Austrália. Essa associação ocorreu de forma quantitativa, sendo que a cada alelo T da rs12155594 ou a cada alelo A da rs4281084 o risco de transição aumentou em aproximadamente 1,5 (76). Por fim, numa amostra ARMS de um serviço especializado na Suíça, Jagannath et al. pesquisaram algumas variantes genéticas envolvidas na transmissão glutamatérgica, nos genes *DAO*, *DAOA* e *NRG1*. Eles não encontraram associação de nenhuma dos SNPs do estudo com transição para psicose, contudo, alguns genótipos se correlacionaram com domínios de sintomas negativos e cognitivos do *Research Domain Criteria* (RDoC) (77).

2 OBJETIVOS E HIPÓTESE

Considerando que os critérios clínicos não têm uma precisão tão acurada, os marcadores genéticos são candidatos em potencial para refinar a avaliação de populações ARMS e prever com maior acurácia os casos que vão evoluir efetivamente para quadros clínicos de maior gravidade.

2.1 Objetivo Primário

O objetivo primário deste estudo foi realizar um estudo de associação entre marcadores genéticos e conversão para um diagnóstico psiquiátrico segundo os critérios do DSM-5 numa coorte de indivíduos ARMS.

2.2 Objetivo Secundário

Tivemos como objetivos secundários deste estudo:

- Comparar as frequências genotípicas dos mesmos marcadores genéticos entre uma amostra controle e o grupo ARMS total, provenientes da mesma população;
- Verificar diferenças genotípicas entre a parcela de indivíduos ARMS que evoluíram para quadros psicóticos e os demais subgrupos do estudo, incluindo controles;
- Comparar a menor frequência alélica (*minor allele frequency* – MAF) das variantes da nossa amostra com as MAFs da população de São Paulo e da população mundial;
- Comparar os dados sociodemográficos e pontuação nas subescalas da SIPS entre o grupo controle e o grupo ARMS e entre os subgrupos ARMS que converteram e não converteram para diagnósticos psiquiátricos.

3 HIPÓTESES

A hipótese primária do estudo é a de que há diferença significativa nas frequências genóticas entre os indivíduos ARMS que desenvolvem um diagnóstico psiquiátrico e os que não.

A hipótese secundária é de que não há diferenças genóticas significativas entre a amostra ARMS total e o grupo controle.

4 MÉTODOS

4.1 Visão Geral

Este estudo é parte do projeto *Subclinical Symptoms and Prodromal Psychosis* (SSAPP) e vem sendo conduzido no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP), desde 2016. Os procedimentos referentes à condução deste estudo estão de acordo com os requerimentos do Comitê de Ética em Pesquisa, com as recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki de 1975 e sua revisão de 2008(78). Todos os procedimentos envolvendo seres humanos foram aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sob o número #53536816.0.0000.0065 e registrados na Plataforma Brasil com o registro Certificado de Apresentação de Apreciação Ética – CAAE: 53536816.0.0000.0065.

4.2 Desenho do Estudo

Foi conduzida uma coorte com indivíduos que preenchiam critérios para ARMS, de uma amostra representativa da população da cidade de São Paulo. O acompanhamento dos indivíduos ocorreu durante 2 anos e 6 meses.

4.3 Participantes

A cidade de São Paulo foi dividida em 125 conglomerados urbanos, conforme divisão do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Os domicílios foram escolhidos ao acaso, com base no método de probabilidade proporcional ao tamanho (*Probability Proportional to Size – PPS*) (79). Entre fevereiro e março de 2016, os entrevistadores visitaram os domicílios escolhidos e recrutaram indivíduos de 18 a 30 anos para formar uma amostra probabilística de 2500 indivíduos (36).

Foram colhidos dados sociodemográficos de idade, sexo, anos de escolaridade e classe socioeconômica. As classes socioeconômicas são divididas segundo o IBGE em A, B, C e D, com base no valor da renda familiar, sendo A a classe de maior renda e D a de menor. A renda familiar referida em avaliações domiciliares, contudo, pode ser diferente da renda real, segundo a Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Dessa forma, empresas de pesquisa usam um sistema de pontuação que leva em conta adicionalmente a infraestrutura do domicílio e do bairro, além do patrimônio

familiar como carros e equipamentos domésticos para alocar os indivíduos mais realisticamente nas classes econômicas do IBGE.

Entrevistadores leigos foram treinados para aplicar a versão validada em português do *Prodromal Questionnaire* (PQ) (80,81) como um teste de triagem em entrevistas presenciais e individuais. Os indivíduos que pontuaram acima de 18 na escala positiva do PQ (82) foram encaminhados para o IPq – HC – FMUSP para avaliações formais com psiquiatras treinados.

Nas entrevistas psiquiátricas, os participantes foram avaliados por meio de entrevistas estruturadas com base nos critérios do DSM-5 e todos aqueles que estavam com qualquer transtorno psiquiátrico segundo esses critérios psiquiátrica foram excluídos do estudo já na primeira entrevista. Cabe ressaltar que, nesse momento inicial, 4 indivíduos se apresentavam em psicose franca e já acompanhavam em outros serviços de saúde mental.

229 indivíduos sem transtornos psiquiátricos que pontuaram 18 ou mais na PQ passaram por entrevistas psiquiátricas subsequentes no IPq – HC – FMUSP e foram avaliados com a versão em português da SIPS (9,83) – Anexo D. Desse grupo, 95 indivíduos foram avaliados como ARMS e os restantes 134 foram considerados controles saudáveis, pois pontuaram baixo na SIPS e não apresentaram quaisquer anormalidades na entrevista psiquiátrica que pudessem indicar uma síndrome de risco para o desenvolvimento de transtornos mentais. Amostras de sangue foram coletadas tanto dos indivíduos ARMS quanto dos controles para a extração de ácido desoxirribonucleico (DNA).

Não foi possível obter DNA de 5 indivíduos do grupo ARMS e de outros 4 indivíduos do grupo controle. Dessa forma, a amostra ARMS inicial ficou com 90 indivíduos e a amostra controle com 130.

O grupo ARMS foi acompanhado durante 2 anos e meio, ou 30 meses. Nesse período, consideramos o desfecho primário como transição para um diagnóstico psicótico ou para outros diagnósticos psiquiátricos não psicóticos, com base nos critérios do DSM-5. Não foi possível acompanhar o desfecho de 2 dos indivíduos ARMS e eles foram excluídos do estudo de coorte (amostra ARMS final=88, taxa de resposta=97.8%). O grupo controle não foi acompanhado em entrevistas durante o período de coorte, devido

à dificuldade de avaliação formal de tantas pessoas por uma equipe diminuta. Contudo, todos os participantes saudáveis foram instruídos a procurar nosso grupo de pesquisa em caso de quaisquer sintomas de transtornos mentais.

O termo de consentimento livre esclarecido foi apresentado a todos os participantes e devidamente assinado por eles, após compreensão do mesmo.

4.4 Marcadores Genéticos

O formato da placa de OpenArray, *custom format 64*, da Taqman®, permite genotipar 60 SNPs, que puderam ser escolhidos do banco de SNPs pré-desenhados pela própria empresa. Para escolher os SNPs, usamos 2 métodos distintos. Primeiramente, selecionamos 20 SNPs candidatos, em 8 genes (*COMT*, *DAO*, *DAOA*, *DISC1*, *DTNBPI*, *NRG1*, *DRD2*, *DRD1*), que já haviam sido relatados em estudos prévios de associação a Esquizofrenia ou sintomas psicóticos, e que têm relação com as hipóteses dopaminérgica e glutamatérgica (67,77,84–91). Os 40 SNPs restantes, foram escolhidos entre os polimorfismos com associação mais forte, baseado no estudo de GWAS da *International Schizophrenia Consortium case-control sample* (70). O critério de exclusão de SNPs foi não constar no banco de SNPs pré-desenhados pela Taqman. A lista de SNPs escolhidos pode ser verificada na Tabela 1.

Tabela 1 - Seleção de SNPs

SNP		Cromossomo	Gene
1	rs737865	22	<i>COMT</i>
2	rs165599		
3	rs4680		
4	rs3918347	12	<i>DAO</i>
5	rs4623951		
6	rs3916971	13	<i>DAOA</i>
7	rs778293*		
8	rs746187		
9	rs6675281	1	<i>DISC1</i>
10	rs3738401		
11	rs875462	6	<i>DTNBPI</i>
12	rs1040410		
13	rs6926401		
14	rs3213207		
15	rs2619539		

16	rs10503929	8	<i>NRG1</i>
----	------------	---	-------------

continua

continuação

	SNP	Cromossomo	Gene
17	rs62510682	8	<i>NRG1</i>
18	rs6277	11	<i>DRD2</i>
19	rs686	5	<i>DRD1</i>
20	rs10063995		
SNPs do GWAS		Cromossomo	Genes dentro de 20kb
1	rs5761163	22	<i>MYO18B, ADRBK2</i>
2	rs3130375	6	*região de MHC (major histocompatibility complex)
3	rs1187102	10	<i>ITGB1</i>
4	rs11165690	1	<i>PTBP2</i>
5	rs11201716	10	<i>GRID1</i>
6	rs6779328	3	<i>RARB</i>
7	rs10162662	15	
8	rs2473277	1	<i>CDC42-AS1</i>
9	rs6538780	12	
10	rs34691	5	<i>MAST4</i>
11	rs984078	5	<i>MFAP3, GALNT10, FAM114A2</i>
12	rs6501685	17	
13	rs12139286	1	
14	rs17360690	8	<i>LOC107986973</i>
15	rs10017932	4	<i>NEK1, CLCN3</i>
16	rs4938268*	11	
17	rs12099027	11	<i>ARAP1</i>
18	rs2058919	14	
19	rs9271850	6	<i>HLA-DRB1, HLA-DRB5, HLA-DQA1, HLA-DRA, C6orf10, BTNL2</i>
20	rs370520	6	<i>ZBED9</i>
21	rs7198295	16	<i>BEAN1</i>
22	rs17403795	11	<i>MRVII, LYVE1</i>
23	rs12614381	2	
24	rs3822398	5	<i>ARHGAP26</i>
25	rs2779562	9	<i>GABBR2</i>
26	rs8000946	13	<i>ALG5</i>
27	rs10125618	9	<i>GLDC</i>
28	rs12443391	15	<i>ARRDC4</i>
29	rs10150328	14	<i>LINC01500</i>
30	rs10226475	7	<i>MAD1L1</i>

31	rs1811441	18	
----	-----------	----	--

continua

conclusão

SNPs do GWAS		Cromossomo	Genes dentro de 20kb
32	rs854041	5	
33	rs871061	4	<i>BANK1</i>
34	rs7691359	4	
35	rs2468083	12	
36	rs5932307	23	
37	rs1594002	5	
38	rs1991976	4	
39	rs4586917	4	<i>RBPJ</i>
40	rs1113145	10	

4.5 Genotipagem

O DNA foi extraído das amostras de sangue periférico, utilizando o método de *salting-out*, ou relargagem. Nesse método, é necessário primeiro realizar a lise celular, para expor o DNA. Para isolar o DNA do restante do citoplasma e membrana celular, é necessário quebrar lipídios da membrana usando detergentes e surfactantes e quebrar proteínas e ácido ribonucleico (RNA) com enzimas específicas. Em seguida, essa solução é tratada com uma solução salina concentrada, o que faz com que os detritos dos restos celulares se agrupem e precipitem durante a centrifugação, separando-os do DNA. Após a centrifugação, o DNA é purificado dos reagentes usados anteriormente, utilizando substâncias que se ligam ao DNA ou que desnaturam as proteínas restantes para isolá-lo.

As amostras de DNA isolado foram diluídas e dosadas conforme as instruções padrão fornecidas pela Thermo Fischer. A essas diluições, foi adicionada a Master Mix, uma solução com os reagentes necessários para a reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction* – PCR). Em cada placa, havia espaço para 48 amostras, sendo uma delas o controle negativo; e para cada amostra, havia 60 poços. Em cada poço da placa ficam as sondas fluorescentes da Taqman® específicas para cada SNP. As amostras, então, foram pipetadas na placa de genotipagem por OpenArray da Taqman®. As placas foram colocadas no aparelho QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR System da Applied Biosystems, que realiza o processo da PCR, capta a fluorescência e a traduz em dados que podem ser lidos e analisados no programa Genotyping da Thermo Fischer

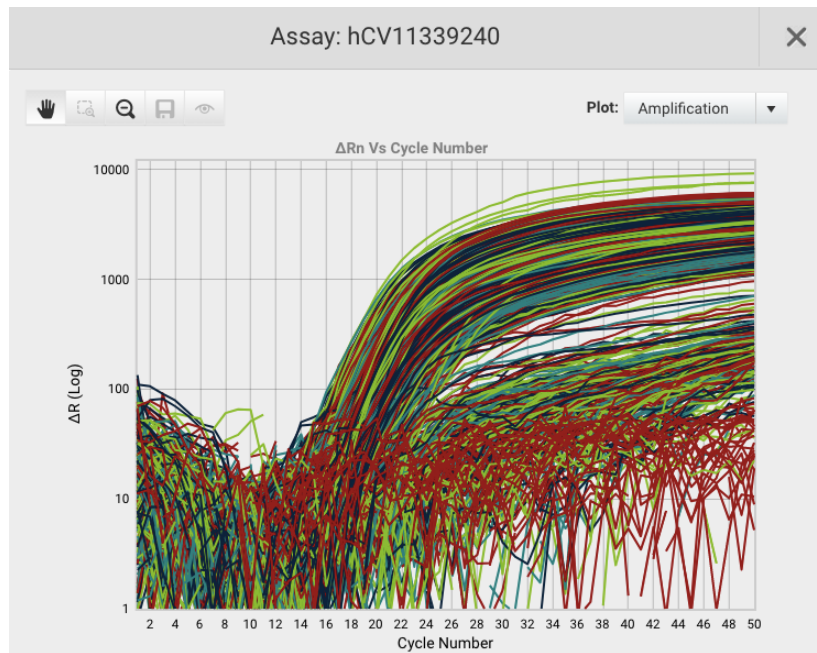
Connect™. Em cada placa, foi colocada uma amostra controle negativo, apenas com os reagentes e sem DNA, para excluir contaminação.

As sondas Taqman® são sequências específicas de nucleotídeos contendo marcadores fluorescentes que vão diferenciar os alelos. Uma molécula fluorescente é ligada à ponta 5' da sonda, e emite fluorescência quando estimulada por luz. Outra molécula *quencher* é ligada à ponta 3' da sonda, e é responsável por impedir que a fluorescência seja emitida quando a sonda não está ligada a uma fita de DNA. Dessa forma, enquanto a molécula fluorescente e a *quencher* ficam próximas, o que ocorre se a sonda não se acopla à fita de DNA, ocorre o efeito chamado FRET ou *fluorescence resonance energy transfer*, no qual a energia da fluorescência é transferida para a *quencher* e não há aumento no sinal de fluorescência emitido. Na PCR, o aumento da temperatura faz a dupla fita de DNA se separar em fitas simples, que se ligam às sondas complementares. Durante a amplificação, a polimerase libera a molécula fluorescente e a *quencher*, separando-as permanentemente. Assim, o sinal de fluorescência emitido aumenta a cada amplificação, sendo captado pelo sensor do aparelho.

A empresa pré-determina a cor da fluorescência ligada à sonda que contém o alelo 1, que vai ser diferente da cor ligada à sonda que contém o alelo 2. Dessa forma, ao incidir luz sobre as sondas, é possível diferenciar as amostras em homozigotos 1 e 2, que vão emitir apenas uma cor 1 ou 2, e heterozigotos, que vão emitir ambas as fluorescências.

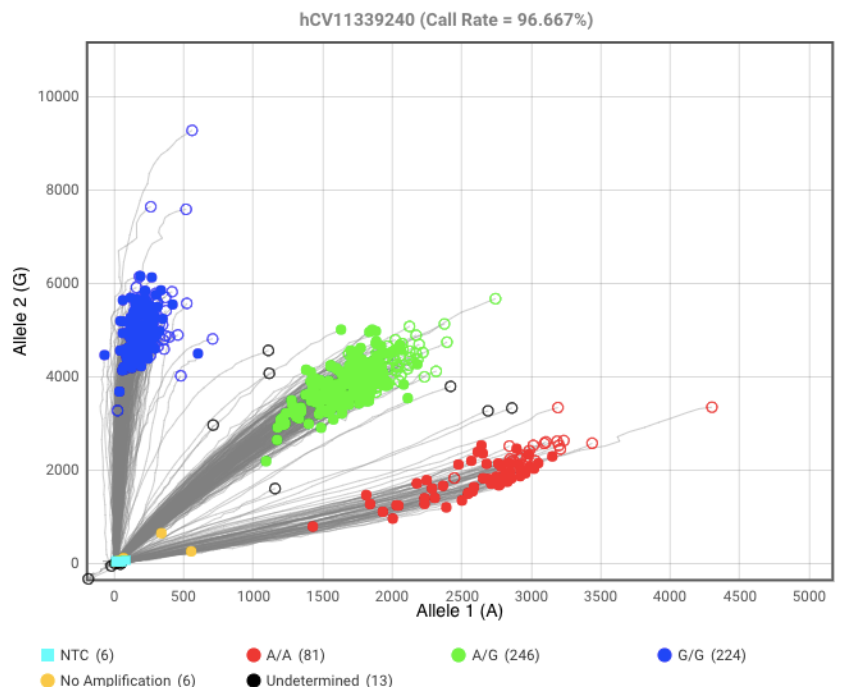
O programa Genotyping App da Thermo Fischer Connect™, exibe os dados conforme o exemplo das figuras 1 e 2. Ele mostra o aumento do sinal a cada ciclo de amplificação da PCR (Figura 1) e agrupa as amostras baseado na cor da fluorescência (Figura 2), conseguindo separar homozigotos 1 (azul), heterozigotos (verde) e homozigotos 2 (vermelho). Algumas amostras podem ficar indeterminadas pois não é possível agrupá-las com certeza em nenhum dos genótipos (bolinhas pretas), possivelmente por problemas na amplificação ou na placa, sendo necessário repetir a reação para obter o dado correto de genotipagem. Quando houve problema na amplificação ou no agrupamento de algumas amostras, refizemos a genotipagem em outra placa, com uma amostra de DNA de coleta diferente sempre que possível.

Figura 1 - Aumento da fluorescência a cada ciclo da PCR.



Fonte: Genotyping App da Thermo Fischer Connect™

Figura 2 - Agrupamento das amostras em homozigotos GG (azul), heterozigotos AG (verde) e homozigotos AA (vermelho). Amarelo: não houve amplificação. Quadrado NTC: *non treated control* – controles negativos. Preto: amostras em que não foi possível genotipar por fluorescência indeterminada ou ambígua.



Fonte: Genotyping App da Thermo Fischer Connect™

4.6 Controle de Qualidade

Nenhum método de genotipagem é totalmente preciso. Dessa forma, é necessário avaliar a qualidade da genotipagem e excluir possíveis erros.

A qualidade da genotipagem realizada pelo *software* é avaliada pela taxa de chamada ou *call rate*. Essa taxa é a proporção do número de amostras para as quais o *software* conseguiu atribuir um genótipo em comparação ao total de amostras, para cada SNP. Ela também pode ser calculada para o número de SNPs adequadamente genotipados em comparação ao total de SNPs para cada amostra. Usualmente, SNPs com taxas de chamada menor que 95% são excluídos dos estudos (92).

Outra forma de avaliar a qualidade da genotipagem é pelo teste do equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW). O EHW é um princípio de genética de populações, segundo o qual as frequências alélicas e genotípicas de um *locus* em uma grande população com acasalamento aleatório tendem a permanecer constantes ao longo das gerações, dada a ausência da atuação de fatores evolutivos agindo nessa população, ou seja, na ausência de mutações, seleções, migrações ou deriva genética (93). Apesar de haver diversos fatores evolutivos agindo nas populações humanas, não é esperado que nenhum deles influencie diretamente um SNP de forma específica. Dessa forma, nos estudos de polimorfismos, assume-se que cada *locus* bialélico esteja em EHW (93). Desvios do EHW podem ser causados, dentre outros motivos, por erros de genotipagem, o que justifica a exclusão de SNPs que não se apresentem em equilíbrio no teste do EHW (94).

Para contribuir na avaliação da qualidade e da genotipagem e também da amostragem em termos genéticos, optamos por comparar também as MAFs da amostra controle com as MAFs da população de São Paulo (ABRAOM) (95) e da população mundial (ALFA Project) (96).

4.7 Análise Estatística

Para a descrição da amostra, variáveis contínuas foram testadas para normalidade com os testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov. Dados contínuos dos subgrupos da amostra ARMS foram comparados pelo teste t de Student ou ANOVA (distribuição paramétrica), e pelo teste U de Mann-Whitney (distribuição não-paramétrica). Dados categoriais foram comparados pelo teste de chi-quadrado.

Para o controle de qualidade, o teste de chi quadrado foi utilizado para verificar se as amostras se encontravam em EHW e para a comparação entre as MAFs da nossa amostra e as MAFs da população de São Paulo e da população mundial.

As frequências genotípicas foram comparadas entre os subgrupos da amostra pelo teste de chi quadrado.

Os softwares SPSS 28.0 para macOS e JASP 0.16 para macOS foram usados para as análises estatísticas. Foi adotada uma significância geral de 0.05 bicaudal, quando não especificado correção do valor p.

A correção para múltiplas análises das comparações das frequências genotípicas foi feita pelo método Simple M (97), usando o R Statistics para macOs. Optamos pelo simple M, pois ele estima o número efetivo de testes independentes na amostra, sem a necessidade de calcular uma matriz de correlação de desequilíbrio de ligação e de estimar frequências haplotípicas, diminuindo erro do tipo II.

5 RESULTADOS

5.1 Características da Amostra

Os dados sociodemográficos, econômicos e a pontuação nas subescalas da SIPS da população ARMS e população controle estão resumidas na Tabela 2. A população ARMS foi dividida entre indivíduos de que converteram (ARMS-C), ou seja, quem desenvolveu um diagnóstico psiquiátrico de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-5 ao fim do período do estudo, os que não converteram (ARMS-NC). Em relação às características sociodemográficas, econômicas e educacionais, tanto a comparação entre o grupo ARMS e o grupo controle quanto a comparação entre os subgrupos ARMS-C e ARMS-NC não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, com todos os valores de $p > 0,05$. Em relação às subescalas da SIPS, houve diferenças significativas entre o grupo ARMS e o grupo controle para todos os itens ($p < 0,05$) com exceção de P3 – grandiosidade ($p = 0,572$). Já entre os subgrupos ARMS-C e ARMS-NC não houve diferenças significativas (todos os valores $p > 0,05$).

Tabela 2 - Características sociodemográficas e clínicas da amostra

Variáveis	ARMS-C	ARMS-NC	Controles
	(n=16)	(n=72)	(n=130)
Sexo; feminino (n, %)	9 (56,3%)	49 (68,1%)	74 (56,9%)
Classe socioeconômica; C, renda média (n, %)	10 (62,5%)	39 (55,7%)	73 (57,0%)
Idade (média, DP)	25,3 (4,2)	24,6 (4,0)	25,2 (4,3)
Education (média, DP)	10,5 (2,6)	10,9 (1,9)	11,0 (2,1)
SIPS (média, DP)			
P1 – Conteúdo incomum de pensamento/ideias delirantes	2,4 (1,7)	2,1 (1,5)	0,6 (0,8)
P2 – Ideias de suspeição/Perseguição	2,9 (1,4)	2,3 (1,4)	0,7 (0,9)
P3 – Grandiosidade	0,4 (0,8)	0,4 (0,8)	0,3 (0,7)
P4 – Anormalidades perceptivas/Alucinações	3,5 (1,3)	2,9 (1,8)	0,6 (0,9)
P5 – Comunicação desorganizada	0,7 (1,1)	0,5 (1,0)	0,2 (0,6)
N1 – Anedonia social	0,9 (1,1)	1,3 (1,6)	0,2 (0,7)
N2 – Avolição	1,2 (1,5)	0,9 (1,4)	0,2 (0,6)
N3 – Expressão de emoções	0,8 (1,0)	0,5 (0,9)	0,1 (0,4)
N4 – Experiência de emoções e de si próprio	0,9 (1,0)	0,7 (1,0)	0,2 (0,7)
N5 – Riqueza de ideias	0,8 (0,8)	1,5 (1,6)	0,6 (1,1)
N6 – Funcionamento ocupacional	0,8 (1,4)	0,6 (1,1)	0,2 (0,6)
D1 – Comportamento e aparência estranhos	0,1 (0,3)	0,4 (0,8)	0,1 (0,5)
D2 – Pensamento bizarro	0,4 (0,9)	0,3 (0,7)	0,0 (0,2)
D3 – Problemas de foco e atenção	1,6 (1,4)	1,6 (1,4)	0,6 (1,0)
D4 – Higiene pessoal	0,2 (0,6)	0,2 (0,7)	0,0 (0,0)
G1 – Distúrbios do sono	2,0 (1,7)	1,3 (1,5)	0,6 (0,9)
G2 – Humor disfórico	2,3 (1,4)	1,9 (1,5)	0,9 (1,3)
G3 – Distúrbios motores	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)	0,1 (0,3)
G4 – Tolerância prejudicada ao estresse normal	2,0 (1,3)	1,4 (1,5)	0,8 (1,7)
GAF – <i>Global assesment of functional scale</i>	62,9 (13,9)	70,9 (12,3)	81,2 (8,3)

5.2 Taxas de Conversão

Ao final do período de 2,5 anos de avaliação da coorte, a taxa de conversão para psicose apenas foi de 4,5% (4 indivíduos, sendo que 3 evoluíram para esquizofrenia e 1 para episódio psicótico breve, todos do sexo masculino). A taxa de conversão para um diagnóstico não psicótico foi de 13,6% (12 indivíduos que evoluíram para transtornos depressivos e/ou ansiosos). Considerando todos os que converteram para um diagnóstico psiquiátrico baseado nos critérios do DSM-5, a taxa total de conversão foi de 18,2% (16 indivíduos).

5.3 Genotipagem

O Genotyping App não foi capaz de agrupar em homozigotos 1 e 2 e heterozigotos as amostras de 6 SNPs: rs10503929, rs1113145, rs17403795, rs3213207, rs5761163e rs778293, que foram excluídos do estudo. O programa conseguiu diferenciar bem as amostras para os 54 SNPs restantes.

5.3.1 Controle de Qualidade

Dentre os 54 SNPs que foram adequadamente agrupados, 9 SNPs não estavam em EHW e foram excluídos do estudo, conforme a Tabela 3. Assim, conseguimos genotipar com maior confiança 45 SNPs.

Tabela 3 - EHW por SNP da amostra total (controles + ARMS). Em cinza os que não estão em equilíbrio.

SNP	HWE Chi quadrado	EHW p
rs10017932	3,598	0,057
rs10063995	0,005	0,942
rs10125618	0,724	0,394
rs10150328	0,335	0,562
rs10162662	1,061	0,302
rs10226475	0,501	0,478
rs1040410	404	0
rs11165690	0,006	0,937
rs11201716	0,850	0,356
rs1187102	1,286	0,256

continua

continuação

SNP	HWE Chi quadrado	EHW p
rs12099027	0,001	0,974
rs12139286	0,039	0,842
rs12443391	3,737	0,053
rs12614381	0,953	0,328
rs1594002	3,978	0,046
rs165599	0,880	0,348
rs17360690	0,359	0,548
rs1811441	6,993	0,008
rs1991976	1,480	0,223
rs2058919	0,210	0,646
rs2468083	0,130	0,717
rs2473277	0,062	0,802
rs2619539	2,736	0,098
rs2779562	0,091	0,761
rs3130375	0,347	0,555
rs3213207	3,238	0,071
rs34691	0,110	0,793
rs370520	0,683	0,408
rs3738401	0,624	0,429
rs3822398	2,371	0,123
rs3916971	0,380	0,537
rs3918347	0,224	0,635
rs4586917	0,345	0,556
rs4623951	0,684	0,408
rs4680	1,428	0,231
rs4938268	7,396	0,006
rs5932307	110,384	0
rs62510682	0,012	0,909
rs6277	0,008	0,925
rs6501685	0,600	0,438
rs6538780	0,121	0,727
rs6675281	5,338	0,020
rs6779328	0,108	0,741
rs686	0,238	0,625
rs6926401	1,332	0,248
rs7198295	1,731	0,188
rs737865	0,377	0,538
rs746187	0,001	0,980
rs7691359	6,356	0,011

continua

conclusão

SNP	HWE Chi quadrado	EHW p
rs8000946	6,183	0,012
rs854041	0,012	0,911
rs871061	0,565	0,451
rs875462	0,099	0,752
rs9271850	4,316	0,037
rs984078	0,586	0,443

Desses 45 SNPs, todos tiveram uma taxa de chamada acima de 95%. Apenas uma amostra de DNA de um indivíduo que não converteu teve dez ou mais SNPs não genotipados adequadamente, o restante das amostras teve uma boa taxa de chamada, como sugerem Anderson et al. (92).

Baseando-se na comparação entre as MAFs dos 45 SNPs, nossa amostra controle não diferiu estatisticamente da população de São Paulo em termos de frequências alélicas, e diferiu da população mundial para apenas 4 SNPs, conforme a Tabela 4. Dessa forma não excluimos mais nenhum SNP do estudo de associação.

Tabela 4 - Comparação entre as MAFs da amostra controle, da população de São Paulo (ABRAOM) e da população mundial (ALFA). Em cinza, valor de $p < 0,05$.

SNP	MAF-C	ABRAOM	χ^2 ABRAOM	p ABRAOM	ALFA global	χ^2 ALFA	p ALFA
rs10017932	G=0,4	G=0,45	0,51	0,47	G=0,48	1,30	0,25
rs10063995	T=0,06	T=0,06	0,00	1	T=0,02	2,08	0,14
rs10125618	A=0,32	A=0,34	0,09	0,76	A=0,37	0,55	0,45
rs10150328	C=0,27	C=0,22	0,68	0,41	C=0,18	2,32	0,13
rs10162662	C=0,05	C=0,06	0,10	0,76	C=0,04	0,12	0,73
rs10226475	G=0,33	G=0,33	0,00	1	G=0,37	0,35	0,55
rs11165690	C=0,3	C=0,24	0,91	0,34	C=0,23	1,26	0,26
rs11201716	C=0,09	C=0,06	0,65	0,42	C=0,06	0,65	0,42
rs1187102	G=0,25	G=0,28	0,23	0,63	G=0,22	0,25	0,62
rs12099027	C=0,32	C=0,30	0,09	0,76	C=0,27	0,60	0,44
rs12139286	A=0,16	A=0,15	0,04	0,85	A=0,13	0,36	0,55
rs12443391	T=0,2	T=0,11	3,09	0,079	T=0,07	7,24	0,007
rs12614381	C=0,21	C=0,24	0,26	0,61	C=0,18	0,29	0,59
rs165599	A=0,48	G=0,45	0,18	0,67	G=0,34	4,05	0,044
rs17360690	A=0,26	A=0,29	0,23	0,63	A=0,25	0,03	0,87

continua

conclusão

SNP	MAF-C	ABRAOM	χ^2 ABRAOM	p ABRAOM	ALFA global	χ^2 ALFA	p ALFA
rs1991976	G=0,2	G=0,24	0,47	0,49	G=0,22	0,12	0,73
rs2058919	C=0,46	G=0,46	0,00	1	G=0,44	0,08	0,78
rs2468083	A=0,15	A=0,25	3,13	0,077	A=0,27	4,34	0,037
rs2473277	G=0,43	G=0,44	0,02	0,89	G=0,47	0,32	0,57
rs2619539	C=0,41	C=0,39	0,08	0,77	G=0,37	0,34	0,56
rs2779562	T=0,46	T=0,48	0,08	0,78	T=0,49	0,18	0,67
rs3130375	A=0,09	A=0,07	0,27	0,6	A=0,11	0,22	0,64
rs3213207	C=0,1	C=0,07	0,58	0,45	C=0,10	0,00	1
rs34691	A=0,49	A=0,45	0,32	0,57	A=0,43	0,72	0,39
rs370520	C=0,42	C=0,42	0,00	1	T=0,49	0,99	0,32
rs3738401	A=0,31	A=0,28	0,22	0,64	A=0,30	0,02	0,88
rs3822398	C=0,26	C=0,23	0,24	0,62	C=0,23	0,24	0,62
rs3916971	C=0,47	T=0,47	0,00	1	T=0,44	0,18	0,67
rs3918347	G=0,37	G=0,38	0,02	0,88	G=0,30	1,10	0,29
rs4586917	T=0,15	T=0,10	1,14	0,29	T=0,10	1,14	0,29
rs4623951	C=0,29	C=0,33	0,37	0,54	C=0,39	2,23	0,14
rs4680	A=0,38	A=0,40	0,08	0,77	A=0,49	2,46	0,12
rs62510682	T=0,26	T=0,32	0,87	0,35	T=0,25	0,03	0,87
rs6277	A=0,35	A=0,43	1,35	0,25	A=0,48	3,48	0,06
rs6501685	T=0,08	T=0,11	0,52	0,47	T=0,11	0,52	0,47
rs6538780	T=0,29	T=0,34	0,58	0,45	T=0,45	5,49	0,019
rs6779328	T=0,41	T=0,49	1,29	0,26	C=0,45	0,33	0,57
rs686	G=0,49	G=0,40	1,64	0,2	G=0,38	2,46	0,12
rs6926401	G=0,05	G=0,07	0,35	0,55	G=0,07	0,35	0,55
rs7198295	T=0,46	T=0,49	0,18	0,67	T=0,48	0,08	0,78
rs737865	G=0,26	G=0,27	0,03	0,87	G=0,28	0,10	0,75
rs746187	G=0,26	G=0,30	0,40	0,53	G=0,35	0,86	0,17
rs854041	T=0,04	T=0,06	0,42	0,52	T=0,03	0,15	0,7
rs871061	A=0,36	A=0,37	0,02	0,88	A=0,40	0,34	0,56
rs875462	C=0,16	C=0,23	1,56	0,21	C=0,24	2,00	0,16
rs984078	A=0,2	A=0,22	0,12	0,73	A=0,20	0,00	1

5.4 Estudo de Associação

Para facilitar o entendimento, cada grupo foi nomeado da seguinte forma:

- Controles: indivíduos que após avaliação com SIPS e entrevista psiquiátrica não apresentou risco para psicose e se encontrava saudável;

- ARMS: total de indivíduos em risco para psicose, avaliados com a SIPS;
- ARMS-P: grupo que converteu para psicose;
- ARMS-NP: grupo que converteu para transtornos não psicóticos;
- ARMS-C: junção de todos os indivíduos que converteram para transtornos mentais, ou seja, ARMS-P + ARMS-NP;
- ARMS-NC: grupo que não converteu para transtornos mentais.

As frequências genóticas dos 45 SNPs foram comparadas entre os seguintes grupos:

1. ARMS-C x ARMS-NC: maior frequência do genótipo AA do rs6277 no grupo ARMS-C ($p < 0,001$, $df=2$, $\chi^2=15,311$), conforme tabela 5;
2. ARMS-C x ARMS-NC + Controles: maior frequência do genótipo AA do rs6277 no grupo ARMS-C ($p=0,001$, $df=2$, $\chi^2=13,054$), conforme tabela 5;
3. ARMS-P x ARMS-NC: maior frequência do genótipo AA do rs6277 no grupo ARMS-P ($p < 0,001$, $df=2$, $\chi^2=13,557$);
4. ARMS-P x ARMS-NC + Controles: maior frequência do genótipo AA do rs6277 no grupo ARMS-P ($p=0,002$, $df=2$, $\chi^2=12,764$).

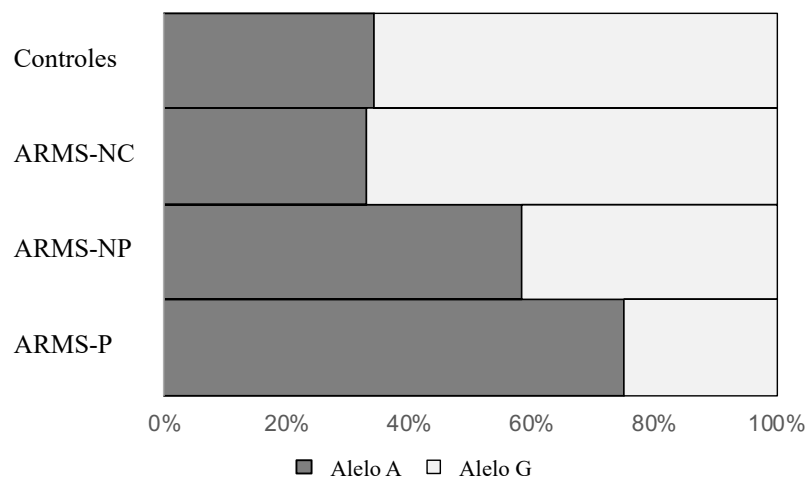
Os resultados de 1 a 3 foram os que se mantiveram significativos após correção para múltiplas análises com o procedimento Simple M, cujo cálculo determinou valor ajustado de $p = 0,001$.

Tabela 5 - Comparação das frequências genóticas

Genótipo rs6277	ARMS-C	Controles + ARMS-NC	p	ARMS-C	ARMS-NC	p
	(n=16)	(n=205)		(n=16)	(n=72)	
AA	43.8%	11.6%	0.001	43.8%	7.4%	<0.001
AG	37.5%	45.5%		37.5%	49.5%	
GG	18.8%	42.9%		18.8%	44.1%	

Na figura 3, estão descritas as frequências alélicas do rs6277 em cada subgrupo.

Figura 3 - Distribuição das frequências alélicas do rs6277 entre os subgrupos.



6 DISCUSSÃO

Em resumo, o objetivo primário deste estudo foi investigar se alguns SNPs poderiam aumentar a capacidade de predição de conversão para transtornos mentais numa população ARMS, triada com base nos critérios clínicos da SIPS. Nós encontramos uma frequência maior do genótipo AA do rs6277, também conhecido como C957T, do gene *DRD2*, entre aqueles que converteram. Além disso, a frequência do alelo A se correlacionou de forma quantitativa com a gravidade dos casos, considerando transtornos psicóticos como maior gravidade, seguido por transtornos não psicóticos, em comparação com controles saudáveis.

Em relação às subescalas da SIPS, não houve diferenças significativas entre o grupo ARMS-C e ARMS-NC, sugerindo não haver diferenças clínicas perceptíveis pelo instrumento de avaliação entre os dois grupos na avaliação inicial. Dessa forma, na nossa amostra, o que foi capaz de diferenciar o grupo que realmente converteu dos que não converteram foi a presença do genótipo AA, sendo que a maior frequência do alelo A se correlacionou com maior gravidade dos quadros.

Poucos estudos avaliaram SNPs em amostras de alto risco (74–77,98), sendo que dois deles encontraram associações positivas entre SNPs e transição para psicose (75,76). O primeiro estudo acompanhou 225 indivíduos ARMS, dos quais 60 evoluíram para psicose. Eles investigaram 17 SNPs marcadoras de haplótipos para os genes *NRG1* e *DAOA*, e encontraram uma associação entre o alelo T da rs12155594 do *NRG1* e transição para psicose (75). O segundo estudo seguiu 134 indivíduos coreanos em uma coorte prospectiva, dos quais 20 evoluíram para psicose. Eles avaliaram 23 SNPs abrangendo 6 genes de citocinas e encontraram associação entre 3 SNPs (rs1143633, rs16944, rs12621220) e um haplótipo (rs16944|rs4848306|rs12621220) do gene *IL1B* e transição para psicose, com correção para múltiplas análises. Ademais, cada cópia do haplótipo AGT do *IL1B* conferiu um aumento de 2,83 na probabilidade de transição (76). Ambos os estudos recrutaram indivíduos que buscaram serviços de saúde mental, o que pode explicar as taxas mais altas de transição para psicose que o nosso estudo.

Muitos estudos encontraram associações entre o rs6277 (C957T) e esquizofrenia. Três estudos de metanálise encontraram risco de esquizofrenia associado o alelo C da C957T (alelo G do rs6277), em populações caucasianas (99–101). Liu et al. incluiu 13

artigos na sua metanálise, totalizando 3079 casos de esquizofrenia e 3851 controles, e encontrou associações positivas entre esquizofrenia e o rs6277, ao comparar os alelos C vs. T e os genótipos CC+CT vs. TT. Ao estratificar os resultados por raça, foi observado um aumento significativo no risco de esquizofrenia nos caucasianos, mas não em asiáticos (99). He et al. incluiu 12 estudos, somando 2919 casos e 3600 controles. Eles encontraram uma associação entre risco diminuído para esquizofrenia e o alelo T da C957T (alelo A do rs6277), apenas em populações caucasianas (100). À semelhança dos outros dois estudos, incluiu 34 estudos, um total de 8819 casos e 9965 controles e novamente encontrou que o alelo T da C957T (alelo A do rs6277) teve uma associação protetiva em relação à esquizofrenia para as populações caucasianas e japonesa. Porém, nesse mesmo estudo, a relação de associação foi inversa na população chinesa, com o mesmo alelo T associado a um risco aumentado de esquizofrenia (101). O estudo caso-controle específico de população chinesa incluído na metanálise de González-Castro et al. comparou 421 pacientes com esquizofrenia com um grupo de 404 controles. Eles genotiparam 3 SNPs do *DRD2* (rs1801028, rs6275 e rs6277) e encontraram risco associado ao alelo T da C957T (alelo A do rs6277) (102). Outros estudos de populações chinesas com esquizofrenia também foram considerados na metanálise supracitada, mas sem comparação com controles (103–106).

A inconsistência do alelo de risco não é inesperada, nem invalida os achados dos estudos prévios. Ela pode ser decorrente de um fenômeno chamado de *flip-flop*, descrito por Lin et al (107), no qual alelos opostos do mesmo *locus* bialélico estão associados à mesma característica ou condição, como no caso do rs6277, um SNP bialélico, onde ambos os alelos G e A foram associados a maior risco de esquizofrenia em populações diferentes. Esse fenômeno pode ocorrer em 3 situações. A primeira ocorre quando o mesmo alelo tem efeitos heterogêneos dependendo da sua interação com estímulos ambientais ou com o restante do genoma daquele indivíduo. A segunda situação ocorre quando múltiplos *loci* agem em conjunto para causar uma doença ou condição, mas no estudo de associação está sendo avaliado apenas um *locus* dentre os vários *loci* causais, o que pode representar um fator confundidor. A última situação acontece quando uma variante não causal está em desequilíbrio de ligação com uma variante causal e, nesse caso, a arquitetura das combinações de alelos do desequilíbrio de ligação pode variar entre diferentes populações e grupos étnicos (107).

Apesar de a variante A do rs6277 provocar uma mutação sinônima, isto é, a sequência de aminoácidos da proteína final não se altera, viu-se que o alelo A provoca diminuição da estabilidade do mRNA e da sua tradução em proteína, comprometendo a síntese *in vitro* do receptor DRD2 (108). De forma surpreendente, estudos *in vivo* com PET em sujeitos saudáveis observaram que a presença do alelo A do rs6277 se correlacionava a uma maior disponibilidade (potencial de ligação) do DRD2, por diminuir a afinidade (K_D – constante de dissociação de equilíbrio) desse receptor de forma quantitativa no *striatum*. A densidade (B_{max}) do receptor DRD2 não foi afetada por diferenças nesse *locus* (109,110). Esses achados *in vivo* foram replicados em outro estudo, no qual o potencial de ligação do DRD2 aumentou proporcionalmente ao número de alelos A do rs6277, no putâmem e no *striatum* ventral (111). Nesse último estudo, 69% dos sujeitos eram caucasianos. Resta investigar na nossa amostra se a disponibilidade e a afinidade do receptor DRD2 seguem o mesmo padrão em relação ao alelo A do rs6277, como foi descrito por Hirvonen et al. e Smith et al.

Nossos resultados parecem estar alinhados com relatos prévios sobre a associação entre o rs6277 e psicose e outras condições mentais, ainda que o mecanismo exato de como o genótipo contribui para as manifestações clínicas ainda não tenha sido descoberto.

Outros estudos exploraram o rs6277 em outras condições associadas a doenças mentais. Huukha et al. estudaram 119 pacientes finlandeses em tratamento com eletroconvulsoterapia (ECT) para depressão maior resistente ao tratamento, sendo que 51 fecharam critério para depressão psicótica. Eles avaliaram o rs6277 sozinha e a sua interação com a rs4680 do gene *COMT* em relação a resposta ao tratamento com ECT, uma vez que alterações nos níveis de dopamina e nos receptores dopaminérgicos parecem estar associados à resposta ao ECT. Eles avaliaram também a relação das mesmas variantes com o risco para depressão maior em comparação a um grupo controle de 383 indivíduos. Eles verificaram que a combinação do alelo A da rs4680 com o alelo A do rs6277 estava associada a depressões mais severas nos indivíduos afetados, mas não houve associação a um risco maior para depressão em comparação aos controles. Além disso, o genótipo AA do rs6277 em combinação com o genótipo AA da rs4680 estava associado a uma menor taxa de remissão com a ECT em comparação à combinação dos genótipos GG de ambas as variantes (112). Bousman et al. também encontraram associação do rs6277 e resposta ao ECT, com melhores taxas de remissão para os heterozigotos em comparação aos homozigotos GG (113). Doehring et al. encontraram

maior frequência do alelo G do rs6277 – como parte do haplótipo envolvendo as variantes rs1799978A, rs1076560, rs6277, do gene *DRD2* e a rs1800497 do gene *ANKK1* – associada a dependência de metadona em comparação ao grupo controle, numa amostra caucasiana (114). Swagell et al. encontraram uma associação entre o genótipo GG da rs6277 e dependência de álcool em homens australianos, em um estudo caso controle (115). Por fim, Ramsay et al. encontraram uma associação entre o alelo A do rs6277 e uma pior performance no fator verbal de uma avaliação cognitiva em amostras finlandesas de risco familiar (n=61) e risco clínico para psicose (n=47), triadas por meio da SIPS e da *Structured Clinical Interview for DSM IV axis-I disorders* (SCID). A mesma correlação não foi encontrada para o grupo controle (n=74) (116). Lan et al., baseados nos achados de que fluência da fala depende da integridade das vias dopaminérgicas, pesquisaram se haveria relação entre o rs6277 e gagueira numa população chinesa Han. Eles encontraram uma maior susceptibilidade para gagueira nos indivíduos com o alelo G do rs6277, numa amostra de 112 casos e 112 controles.

O estudo mais recente de GWAS e esquizofrenia publicado em 2022 corrobora os achados do envolvimento do DRD2 na esquizofrenia. Nele, foi encontrado um SNP significativo em um *loci* relacionado ao gene *DRD2*, conforme consta na tabela suplementar 3 do artigo em questão (117).

7 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES

A maioria dos estudos envolvendo populações ARMS não possui uma estratégia de recrutamento probabilística ou uniforme, resultando em amostras não representativas que dependem apenas do método de recrutamento, como, por exemplo, publicidade ou referenciamento pelo médico generalista (10). Sendo assim, um dos pontos fortes deste estudo foi o método de recrutamento sistemático que contornou o viés de seleção por procura de serviços de saúde mental. Dessa forma, obtivemos uma amostra de pessoas em risco alto para psicose que, além de ser representativa da população, não estava procurando serviços de saúde mental ativamente por já ter desenvolvido algum transtorno mental. Isso permitiu que o curso natural do estado de risco fosse acompanhado desde seu início até desfechos psicóticos e não psicóticos, corroborando a hipótese do curso heterotípico ao invés da hipótese de comorbidades não-psicóticas.

Não há um consenso definido na literatura em relação à necessidade de correção para múltiplas análises, nem de qual método usar em estudos de associação genética com poucas variantes e amostras pequenas, uma vez que a correção sempre aumenta a chance de erro do tipo II (97,118–120). Contudo, não encontramos nenhum estudo que não realizasse a correção e optamos por realizá-la para evitar erro do tipo I.

A limitação mais importante desse estudo foi o tamanho reduzido da amostra, com um número pequeno de indivíduos que evoluíram para um quadro psicótico, o que, no entanto, era esperado. Assim sendo, é necessário interpretar os resultados com cautela. Também seria importante repetir a investigação do rs6277 em nova amostra maior, para avaliar sua associação com a conversão para psicoses e outros transtornos psiquiátricos.

Outra limitação é a de que não existe um GWAS na população brasileira avaliando o risco de esquizofrenia. Ainda que não seja o ideal, nós baseamos parte da investigação em um GWAS de uma amostra europeia (70), já que a população brasileira tem uma contribuição genética europeia razoavelmente grande. Uma revisão de estudos de ancestralidade genética da população brasileira mostrou uma proporção estimada de 68,1% de genética europeia (121). Outros estudos de ancestralidade que recrutaram indivíduos nascidos no estado de São Paulo (122) e residentes da cidade de São Paulo (95) – onde o presente estudo foi conduzido – encontraram proporções de genética europeia de 79% e 72,6% respectivamente.

Não foi possível realizar uma reavaliação formal do grupo controle devido à escassez de tempo juntamente ao número reduzido de psiquiatras capacitados para fazer as avaliações. Foi, contudo, orientado ao grupo controle que procurasse o nosso serviço em caso de quaisquer sintomas de transtornos mentais. Como não houve procura por nenhum indivíduo do grupo controle, assumimos que nenhum deles desenvolveu um transtorno mental, o que representa uma limitação no estudo.

8 CONCLUSÃO

Neste estudo de associação de marcadores genéticos numa coorte ARMS representativa da população de São Paulo, encontramos uma frequência aumentada do genótipo AA do rs6277, um SNP do DRD2, entre os que converteram para transtornos mentais em comparação aos que não converteram, sendo o alelo A mais frequente em quem apresentou um transtorno psicótico, seguido por quem apresentou um transtorno não psicótico e depois pelo grupo controle e pelo grupo de risco que não converteu para nenhum diagnóstico. Esse achado indica que o rs6277 poderia ser um marcador em potencial para ajudar a refinar a capacidade de prever pior prognóstico em populações ARMS. Essa variante precisa ser investigada em amostras maiores para avaliar melhor a associação dela com conversão para psicoses e outros diagnósticos psiquiátricos bem como seu poder de prever esses desfechos.

9 REFERÊNCIAS

1. Zachar P, First MB, Kendler KS. The DSM-5 proposal for attenuated psychosis syndrome: a history. *Psychol Med.* abril de 2020;50(6):920–6.
2. McGlashan TH, Johannessen JO. Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophr Bull.* 1996;22(2):201–22.
3. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C, Berk M, Patel V, Ioannidis JPA. Preventive psychiatry: a blueprint for improving the mental health of young people. *World Psychiatry.* junho de 2021;20(2):200–21.
4. Emerson CP. MENTAL HYGIENE AND ITS RELATION TO PUBLIC HEALTH. *Am J Public Health N Y N* 1912. dezembro de 1925;15(12):1062–6.
5. Caplan G, Grunebaum H. Perspectives on Primary Prevention: A Review. *Arch Gen Psychiatry.* 1º de setembro de 1967;17(3):331–46.
6. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull.* 1996;22(2):353–70.
7. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell’Olio M, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry.* dezembro de 2005;39(11–12):964–71.
8. Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM, et al. Symptom Assessment in Schizophrenic Prodromal States. *Psychiatr Q.* 1º de dezembro de 1999;70(4):273–87.
9. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Cannon T, Ventura J, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull.* 2003;29(4):703–15.
10. van Os J, Guloksuz S. A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry.* junho de 2017;16(2):200–6.
11. Simon AE, Velthorst E, Nieman DH, Linszen D, Umbricht D, de Haan L. Ultra high-risk state for psychosis and non-transition: A systematic review. *Schizophr Res.* outubro de 2011;132(1):8–17.
12. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry.* março de 2012;69(3):220–9.
13. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R, Nelson B. Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry.* junho de 2018;17(2):133–42.
14. Lin A, Wood SJ, Nelson B, Beavan A, McGorry P, Yung AR. Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *Am J Psychiatry.* 1º de março de 2015;172(3):249–58.
15. Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L, Yung AR, McGuire PK. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophr Bull.* janeiro de 2014;40(1):120–31.
16. Shah JL, Crawford A, Mustafa SS, Iyer SN, Joober R, Malla AK. Is the Clinical High-Risk State a Valid Concept? Retrospective Examination in a First-Episode Psychosis Sample. *Psychiatr Serv Wash DC.* 1º de outubro de 2017;68(10):1046–52.
17. Linscott RJ, 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.* junho de 2013;43(6):1133–49.

18. Ellis JK, Walker EF, Goldsmith DR. Selective Review of Neuroimaging Findings in Youth at Clinical High Risk for Psychosis: On the Path to Biomarkers for Conversion. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020 [citado 24 de outubro de 2022];11. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.567534>
19. Szasz TS. Schizophrenia: The Sacred Symbol of Psychiatry. *Br J Psychiatry*. outubro de 1976;129(4):308–16.
20. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 18 de janeiro de 2013;346(jan18 1):f185–f185.
21. Cheng SC, Schepp KG. Early Intervention in Schizophrenia: A Literature Review. *Arch Psychiatr Nurs*. 1º de dezembro de 2016;30(6):774–81.
22. Mari JJ, Leitão RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. maio de 2000;22(supl 1):15–7.
23. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry*. 1º de fevereiro de 2020;77(2):201–10.
24. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl*. 16 de setembro de 2017;390(10100):1211–59.
25. Cloutier M, Aigbogun MS, Guerin A, Nitulescu R, Ramanakumar AV, Kamat SA, et al. The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013. *J Clin Psychiatry*. junho de 2016;77(6):764–71.
26. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet Lond Engl*. 2 de julho de 2016;388(10039):86–97.
27. Os J van, Kapur S. Schizophrenia. *The Lancet*. 22 de agosto de 2009;374(9690):635–45.
28. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull*. outubro de 2018;44(6):1195–203.
29. Evans K, McGrath J, Milns R. Searching for schizophrenia in ancient Greek and Roman literature: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107(5):323–30.
30. Kendler KS. Kraepelin’s Final Views on Dementia Praecox. *Schizophr Bull*. 15 de dezembro de 2020;47(3):635–43.
31. Hoenig J. The concept of Schizophrenia. *Kraepelin-Bleuler-Schneider*. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. junho de 1983;142:547–56.
32. Loch AA. Schizophrenia, Not a Psychotic Disorder: Bleuler Revisited. *Front Psychiatry*. 2019;10:328.
33. The Past, Present, and Future of the DSM [Internet]. *Medscape*. [citado 1º de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.medscape.com/viewarticle/942694>
34. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, organizadores. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
35. Shevlin M, McElroy E, Bentall RP, Reininghaus U, Murphy J. The Psychosis Continuum: Testing a Bifactor Model of Psychosis in a General Population Sample. *Schizophr Bull*. janeiro de 2017;43(1):133–41.
36. Loch AA, Chianca C, Alves TM, Freitas EL, Hortêncio L, Andrade JC, et al. Poverty, low education, and the expression of psychotic-like experiences in the general population of São Paulo, Brazil. *Psychiatry Res*. julho de 2017;253:182–8.
37. Neill J. Whatever Became of the Schizophrenogenic Mother? *Am J Psychother*.

outubro de 1990;44(4):499–505.

38. Bateson G, Jackson DD, Haley J, Weakland J. Toward a theory of schizophrenia. *Behav Sci.* 1956;1(4):251–64.
39. Jackson DD. A note on the importance of trauma in the genesis of schizophrenia. *Psychiatry.* maio de 1957;20(2):181–4.
40. Parker G. Re-searching the schizophrenogenic mother. *J Nerv Ment Dis.* agosto de 1982;170(8):452–62.
41. Chess S. The “Blame the Mother” Ideology. *Int J Ment Health.* 1982;11(1/2):95–107.
42. Szasz TS. The myth of mental illness. *Am Psychol.* 1960;15:113–8.
43. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat.* agosto de 2007;3(4):495–500.
44. Angrist BM, Gershon S. The phenomenology of experimentally induced amphetamine psychosis--preliminary observations. *Biol Psychiatry.* abril de 1970;2(2):95–107.
45. van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* abril de 1966;160(2):492–4.
46. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr.* junho de 2018;23(3):187–91.
47. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull.* maio de 2009;35(3):549–62.
48. Lee T, Seeman P. Elevation of brain neuroleptic/dopamine receptors in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* fevereiro de 1980;137(2):191–7.
49. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry.* novembro de 1991;148(11):1474–86.
50. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D’Souza CD, Erdos J, et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 20 de agosto de 1996;93(17):9235–40.
51. Di Forti M, Lappin JM, Murray RM. Risk factors for schizophrenia — All roads lead to dopamine. *Eur Neuropsychopharmacol.* março de 2007;17:S101–7.
52. Kapur S, Mizrahi R, Li M. From dopamine to salience to psychosis--linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res.* 1º de novembro de 2005;79(1):59–68.
53. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry.* agosto de 2012;69(8):776–86.
54. Howes OD, Williams M, Ibrahim K, Leung G, Egerton A, McGuire PK, et al. Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: a post-mortem and positron emission tomographic imaging study. *Brain J Neurol.* novembro de 2013;136(Pt 11):3242–51.
55. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, Gil R, Cooper TB, Slifstein M, et al. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* março de 2010;67(3):231–9.
56. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 5 de julho de 2000;97(14):8104–9.
57. Slifstein M, van de Giessen E, Van Snellenberg J, Thompson JL, Narendran R,

Gil R, et al. Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: a positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study. *JAMA Psychiatry*. abril de 2015;72(4):316–24.

58. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. janeiro de 2017;81(1):9–20.

59. Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. dezembro de 1995;52(12):998–1007.

60. Veerman SRT, Schulte PFJ, Haan L de. The Glutamate Hypothesis: A Pathogenic Pathway from which Pharmacological Interventions have Emerged. *Pharmacopsychiatry*. julho de 2014;47(4/5):121–30.

61. Papanastasiou E, Stone JM, Shergill S. When the drugs don't work: the potential of glutamatergic antipsychotics in schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. fevereiro de 2013;202:91–3.

62. Schwartz T, Sachdeva S, Stahl S. Glutamate Neurocircuitry: Theoretical Underpinnings in Schizophrenia. *Front Pharmacol [Internet]*. 2012 [citado 22 de outubro de 2022];3. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2012.00195>

63. Deutsch SI, Rosse RB, Schwartz BL, Mastropalo J. A Revised Excitotoxic Hypothesis of Schizophrenia: Therapeutic Implications. *Clin Neuropharmacol*. fevereiro de 2001;24(1):43–9.

64. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 1º de novembro de 2019;18(11):1045–57.

65. Steiner J, Walter M, Glanz W, Sarnyai Z, Bernstein HG, Vielhaber S, et al. Increased Prevalence of Diverse N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Antibodies in Patients With an Initial Diagnosis of Schizophrenia: Specific Relevance of IgG NR1a Antibodies for Distinction From N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Encephalitis. *JAMA Psychiatry*. 1º de março de 2013;70(3):271–8.

66. Ban TA. Neuropsychopharmacology and the genetics of schizophrenia: A history of the diagnosis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1º de agosto de 2004;28(5):753–62.

67. Trifu SC, Kohn B, Vlasie A, Patrichi BE. Genetics of schizophrenia (Review). *Exp Ther Med*. outubro de 2020;20(4):3462–8.

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

69. Karayiorgou M, Gogos JA. A turning point in schizophrenia genetics. *Neuron*. novembro de 1997;19(5):967–79.

70. International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 6 de agosto de 2009;460(7256):748–52.

71. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*. 6 de agosto de 2009;460(7256):744–7.

72. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh KH, Holmans PA, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. julho de 2014;511(7510):421–7.

73. van de Leemput J, Hess JL, Glatt SJ, Tsuang MT. Genetics of Schizophrenia. Em: *Advances in Genetics [Internet]*. Elsevier; 2016 [citado 14 de novembro de 2021].

p. 99–141. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065266016300529>

74. Kéri S, Kiss I, Kelemen O. Effects of a neuregulin 1 variant on conversion to schizophrenia and schizophreniform disorder in people at high risk for psychosis. *Mol Psychiatry*. fevereiro de 2009;14(2):118–9.
75. Bousman CA, Yung AR, Pantelis C, Ellis JA, Chavez RA, Nelson B, et al. Effects of NRG1 and DAOA genetic variation on transition to psychosis in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Transl Psychiatry*. abril de 2013;3(4):e251–e251.
76. Bousman CA, Lee TY, Kim M, Lee J, Mostaid MS, Bang M, et al. Genetic variation in cytokine genes and risk for transition to psychosis among individuals at ultra-high risk. *Schizophr Res*. maio de 2018;195:589–90.
77. Jagannath V, Theodoridou A, Gerstenberg M, Franscini M, Heekeren K, Correll CU, et al. Prediction Analysis for Transition to Schizophrenia in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: The Relationship of DAO, DAOA, and NRG1 Variants with Negative Symptoms and Cognitive Deficits. *Front Psychiatry*. 20 de dezembro de 2017;8:292.
78. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 27 de novembro de 2013;310(20):2191–4.
79. Skinner CJ. Probability Proportional to Size (PPS) Sampling. Em: *Wiley StatsRef: Statistics Reference Online* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [citado 3 de julho de 2022]. p. 1–5. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118445112.stat03346.pub2>
80. Loewy RL, Bearden CE, Johnson JK, Raine A, Cannon TD. The prodromal questionnaire (PQ): Preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes. *Schizophr Res*. novembro de 2005;79(1):117–25.
81. Gonçalves PD, Martins PA, Gordon P, Louzã M. Prodromal Questionnaire: translation, adaptation to Portuguese and preliminary results in ultra-high risk individuals and first episode psychosis. *J Bras Psiquiatr*. 2012;61:96–101.
82. Assessment UENC for E. The distribution of self-reported psychotic-like experiences in non-psychotic help-seeking mental health patients in the general population; a factor mixture analysis [Internet]. 2009 [citado 17 de abril de 2022]. Disponível em: https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/3192023
83. Diniz GN, Santos PAMF, Andrade JC, Alves TM, Hortêncio L, van de Bilt MT, et al. Translation and validation of the Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS) to Portuguese. *Braz J Psychiatry*. 29 de outubro de 2021;43:560–2.
84. Ahmadi L, Kazemi Nezhad SR, Behbahani P, Khajeddin N, Pourmehdi-Boroujeni M. Genetic Variations of DAOA (rs947267 and rs3918342) and COMT Genes (rs165599 and rs4680) in Schizophrenia and Bipolar I Disorder. *Basic Clin Neurosci*. 2018;9(6):429–38.
85. Betcheva ET, Mushiroda T, Takahashi A, Kubo M, Karachanak SK, Zaharieva IT, et al. Case–control association study of 59 candidate genes reveals the DRD2 SNP rs6277 (C957T) as the only susceptibility factor for schizophrenia in the Bulgarian population. *J Hum Genet*. fevereiro de 2009;54(2):98–107.
86. Duan J, Martinez M, Sanders AR, Hou C, Burrell GJ, Krasner AJ, et al. DTNBP1 (Dystrobrevin binding protein 1) and schizophrenia: association evidence in the 3' end of the gene. *Hum Hered*. 2007;64(2):97–106.
87. Gong X, Lu W, Kendrick KM, Pu W, Wang C, Jin L, et al. A brain-wide association study of DISC1 genetic variants reveals a relationship with the structure and

functional connectivity of the precuneus in schizophrenia. *Hum Brain Mapp.* novembro de 2014;35(11):5414–30.

88. Gozukara Bag HG. Association between COMT gene rs165599 SNP and schizophrenia: A meta-analysis of case-control studies. *Mol Genet Genomic Med.* setembro de 2018;6(5):845–54.

89. Hall J, Whalley HC, Job DE, Baig BJ, McIntosh AM, Evans KL, et al. A neuregulin 1 variant associated with abnormal cortical function and psychotic symptoms. *Nat Neurosci.* dezembro de 2006;9(12):1477–8.

90. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisanté-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A, et al. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am J Hum Genet.* dezembro de 2002;71(6):1296–302.

91. Zhu F, Yan C xia, Wang Q, Zhu Y sheng, Zhao Y, Huang J, et al. An association study between dopamine D1 receptor gene polymorphisms and the risk of schizophrenia. *Brain Res.* outubro de 2011;1420:106–13.

92. Anderson CA, Pettersson FH, Clarke GM, Cardon LR, Morris AP, Zondervan KT. Data quality control in genetic case-control association studies. *Nat Protoc.* setembro de 2010;5(9):1564–73.

93. Mayo O. A Century of Hardy–Weinberg Equilibrium. *Twin Res Hum Genet.* junho de 2008;11(3):249–56.

94. Chen B, Cole JW, Grond-Ginsbach C. Departure from Hardy Weinberg Equilibrium and Genotyping Error. *Front Genet.* 2017;8:167.

95. Naslavsky MS, Scliar MO, Yamamoto GL, Wang JYT, Zverinova S, Karp T, et al. Whole-genome sequencing of 1,171 elderly admixed individuals from Brazil. *Nat Commun.* 4 de março de 2022;13(1):1004.

96. ALFA: Allele Frequency Aggregator [Internet]. [citado 17 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa/>

97. Gao X, Starmer J, Martin ER. A multiple testing correction method for genetic association studies using correlated single nucleotide polymorphisms. *Genet Epidemiol.* maio de 2008;32(4):361–9.

98. Chaumette B, Sengupta SM, Lepage M, Malla A, Iyer SN, Kebir O, et al. A polymorphism in the glutamate metabotropic receptor 7 is associated with cognitive deficits in the early phases of psychosis. *Schizophr Res.* 2 de julho de 2020;S0920-9964(20)30371-6.

99. Liu L, Fan D, Ding N, Hu Y, Cai G, Wang L, et al. The relationship between DRD2 gene polymorphisms (C957T and C939T) and schizophrenia: A meta-analysis. *Neurosci Lett.* novembro de 2014;583:43–8.

100. He H, Wu H, Yang L, Gao F, Fan Y, Feng J, et al. Associations between dopamine D2 receptor gene polymorphisms and schizophrenia risk: a PRISMA compliant meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* dezembro de 2016;Volume 12:3129–44.

101. González-Castro TB, Hernández-Díaz Y, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA, Genis-Mendoza A, et al. The role of C957T, TaqI and Ser311Cys polymorphisms of the DRD2 gene in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Behav Brain Funct.* dezembro de 2016;12(1):29.

102. Fan H, Zhang F, Xu Y, Huang X, Sun G, Song Y, et al. An association study of DRD2 gene polymorphisms with schizophrenia in a Chinese Han population. *Neurosci Lett.* junho de 2010;477(2):53–6.

103. Xiao L, Shen T, Peng D hui, Shu C, Jiang K da, Wang G hua. Functional -141C Ins/Del polymorphism in the dopamine D2 receptor gene promoter and schizophrenia in a Chinese Han population. *J Int Med Res.* agosto de 2013;41(4):1171–8.

104. Luu SU, Liao HM, Hung TW, Liu BY, Cheng MC, Liao DL, et al. Mutation analysis of adenosine A2a receptor gene and interaction study with dopamine D2 receptor gene in schizophrenia. *Psychiatr Genet.* fevereiro de 2008;18(1):43.
105. Luo: Association of dopamine D2 receptor polymorphisms... - Google Acadêmico [Internet]. [citado 18 de outubro de 2022]. Disponível em: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Association+of+dopamine+D2+receptor+polymorphisms+with+paranoid+schizophrenia+in+the+North+Chinese+population&author=PF+Luo&publication_year=2008&
106. Mo GH, Lai IC, Wang YC, Chen JY, Lin CY, Chen TT, et al. Support for an association of the C939T polymorphism in the human DRD2 gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Schizophr Res.* dezembro de 2007;97(1–3):302–4.
107. Lin PI, Vance JM, Pericak-Vance MA, Martin ER. No Gene Is an Island: The Flip-Flop Phenomenon. *Am J Hum Genet.* março de 2007;80(3):531–8.
108. Duan J, Wainwright MS, Comeron JM, Saitou N, Sanders AR, Gelernter J, et al. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum Mol Genet.* 1º de fevereiro de 2003;12(3):205–16.
109. Hirvonen M, Laakso A, Någren K, Rinne JO, Pohjalainen T, Hietala J. C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene affects striatal DRD2 availability in vivo. *Mol Psychiatry.* 1º de dezembro de 2004;9(12):1060–1.
110. Hirvonen MM, Laakso A, Någren K, Rinne JO, Pohjalainen T, Hietala J. C957T polymorphism of dopamine D2 receptor gene affects striatal DRD2 in vivo availability by changing the receptor affinity. *Synapse.* outubro de 2009;63(10):907–12.
111. Smith CT, Dang LC, Buckholtz JW, Tetreault AM, Cowan RL, Kessler RM, et al. The impact of common dopamine D2 receptor gene polymorphisms on D2/3 receptor availability: C957T as a key determinant in putamen and ventral striatum. *Transl Psychiatry.* abril de 2017;7(4):e1091–e1091.
112. Huuhka K, Anttila S, Huuhka M, Hietala J, Huhtala H, Mononen N, et al. Dopamine 2 receptor C957T and catechol-o-methyltransferase Val158Met polymorphisms are associated with treatment response in electroconvulsive therapy. *Neurosci Lett.* dezembro de 2008;448(1):79–83.
113. Bousman CA, Katalinic N, Martin DM, Smith DJ, Ingram A, Dowling N, et al. Effects of COMT, DRD2, BDNF, and APOE Genotypic Variation on Treatment Efficacy and Cognitive Side Effects of Electroconvulsive Therapy. *J ECT.* junho de 2015;31(2):129–35.
114. Doehring A, Hentig N von, Graff J, Salamat S, Schmidt M, Geisslinger G, et al. Genetic variants altering dopamine D2 receptor expression or function modulate the risk of opiate addiction and the dosage requirements of methadone substitution. *Pharmacogenet Genomics.* junho de 2009;19(6):407–14.
115. Swagell CD, Lawford BR, Hughes IP, Voisey J, Feeney GFX, van Daal A, et al. DRD2 C957T and TaqIA genotyping reveals gender effects and unique low-risk and high-risk genotypes in alcohol dependence. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf.* agosto de 2012;47(4):397–403.
116. Ramsay H, Barnett JH, Miettunen J, Mikkala S, Mäki P, Liuhanen J, et al. Association between Dopamine Receptor D2 (DRD2) Variations rs6277 and rs1800497 and Cognitive Performance According to Risk Type for Psychosis: A Nested Case Control Study in a Finnish Population Sample. *PLoS ONE.* 26 de junho de 2015;10(6):e0127602.
117. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia.

Nature. abril de 2022;604(7906):502–8.

118. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ*. 18 de abril de 1998;316(7139):1236–8.

119. Boehringer S, Epplen JT, Krawczak M. Genetic association studies of bronchial asthma--a need for Bonferroni correction? *Hum Genet*. agosto de 2000;107(2):197.

120. Nyholt DR. Genetic case-control association studies – correcting for multiple testing. *Hum Genet*. 1º de novembro de 2001;109(5):564–5.

121. Souza AM de, Resende SS, Sousa TN de, Brito CFA de. A systematic scoping review of the genetic ancestry of the Brazilian population. *Genet Mol Biol*. 14 de novembro de 2019;42:495–508.

122. Ferreira LB, Mendes -Junior CT, Wiezel CEV, Luizon MR, Simões AL. Genomic ancestry of a sample population from the state of São Paulo, Brazil. *Am J Hum Biol*. 2006;18(5):702–5.

10 ANEXOS

ANEXO A - Comitê de Ética

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Seguimento de uma coorte de indivíduos com alto risco para psicose e avaliação de marcadores de transição
Subclinical Symptoms Assessment and Prodromal Psychosis Program (SSAPP)

Pesquisador: ALEXANDRE ANDRADE LOCH

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa em genética do comportamento.);
Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 5

CAAE: 53536816.0.0000.0065

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Collegium Helveticum

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.709.439

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um distúrbio que afeta cerca de 1% da população geral. Comparando-a com os outros distúrbios psiquiátricos, ela se caracteriza por uma maior tendência à cronicidade, e seu curso, em geral, apresenta-se com progressão dos sintomas e, conseqüentemente, com deterioração social crescente. Em um estudo de seguimento de 5 anos com pacientes com esquizofrenia conduzido, apenas 45% mostraram deterioração social mínima, enquanto que em 43% esta deterioração foi leve a moderada, e em 12% a deterioração foi grave. Com relação à incapacidade para trabalhar, 24% tiveram prejuízo leve a moderado, enquanto que 16% estiveram gravemente prejudicados para suas atividades laborais. Por fim, metade destes pacientes esteve prejudicada em suas capacidades sociais de maneira leve a moderada, e 15% de maneira grave.

Assim, a ciência nos últimos anos tem direcionado seus esforços para a pesquisa de estados prodromáticos da doença, no intento de achar alguma maneira de bloquear a conversão destes estados para quadros clínicos de psicose. Para isso, pesquisadores criaram os critérios denominados de "ultra-high risk" (UHR, risco ultra-alto) para transição para psicose. Tais critérios

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.709.439

combinam de maneira bastante eficaz traço e estado em relação à esquizofrenia; não são designados para detectar todo e qualquer tipo de pródromo, mas apenas aqueles com alto risco de conversão iminente (em 1 ano). Desta forma, os critérios para que indivíduos sejam classificados como UHR compreendem basicamente três síndromes: (1) sintomas psicóticos atenuados (subclínicos) nos últimos 12 meses; (2) história de sintomas psicóticos breves, intermitentes e autolimitados nos últimos 12 meses; (3) vulnerabilidade genética presumida (ou personalidade esquizotípica ou história familiar de psicose em parente de primeiro grau), associada a uma queda no funcionamento geral por pelo menos 1 mês, nos últimos 12 meses.

No entanto, a pesquisa nos últimos 15 anos, com critérios UHR, demonstrou que as taxas de conversão invariavelmente caíram de 50%, nos primeiros estudos, para 10 a 15%, em estudos mais recentes. Essa queda nas taxas de transição levantou a suspeita de que tais critérios poderiam selecionar um grande número de falsos-positivos, potencialmente causando medo, estigma e levando a tratamentos desnecessários. Isso pode ser particularmente importante em adolescentes e adultos jovens, uma vez que o primeiro surto psicótico ocorre nessa faixa etária, mas geralmente representa um fenômeno transitório, que não necessariamente se transformará em uma psicose clínica.

Desta forma, é imperativo que os critérios de UHR sejam refinados através da associação a outros marcadores, de modo a: (1) melhorar tais critérios e se obter uma taxa de conversão mais alta pelo uso de múltiplos parâmetros, e, (2) com isso, diminuir a ocorrência de falsos-positivos para UHR, diminuindo estigma e medo associado a tal condição; e, dessa forma, por fim, (3) tratar quem merece ser tratado, evitando assim a conversão de pessoas UHR em psicose franca.

HIPÓTESE

Há uma parcela de indivíduos na população geral que apresenta risco para desenvolvimento de psicose franca. Tais indivíduos possuem sintomas subclínicos, ou sintomas psicóticos breves, ou declínio funcional e risco genético. É possível melhor prever quem vai converter para uma psicose franca através de exames mais aprofundados como avaliação neuropsicológica e marcadores genéticos.

METODOLOGIA

- Composição da Amostra:

Fase 1:

Pesquisa domiciliar: a amostra será representativa da população da área pesquisada, a saber, a

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.709.439

cidade de São Paulo, capital. Será constituída por homens e mulheres, e de maneira a selecionar indivíduos em maior risco para esquizofrenia, serão escolhidas apenas pessoas entre 18 e 30 anos de idade.

Tal seleção se dará por dois estágios: no primeiro estágio, são selecionados probabilisticamente os setores censitários que comporão a amostra através do método PPT (Probabilidade Proporcional ao Tamanho), tomando como base o número de moradores residentes em domicílios particulares permanentes (DPP). Em um segundo estágio é feita a seleção do entrevistado dentro do setor censitário, utilizando-se quotas proporcionais, em função das seguintes variáveis: sexo, idade (dentro da faixa prevista), grau de instrução, ocupação. As quotas serão estabelecidas com base nos dados mais atualizados do IBGE.

Fase 2:

Nesta segunda fase, 15% dos indivíduos da fase 1 serão escolhidos: os 10% que pontuarem pior no instrumento de triagem (probandos), e os 5% com menor pontuação (controles).

Estes indivíduos serão chamados ao Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para realizarem novas entrevistas clínicas com psiquiatra, avaliação neuropsicológica e coleta de sangue. Caso haja recusa, o indivíduo seguinte será chamado (no caso de probandos, o indivíduo com pontuação logo abaixo da recusa; no caso de controles, o indivíduo com pontuação logo acima da recusa) até que as cotas de 10% de probandos e 5% de controles sejam preenchidas.

- Tamanho da amostra:

Fase 1: o uma amostra total de 1500 indivíduos

Fase 2: o seleção de 150 (10%) com a maior pontuação na escala de rastreio (Amostra UHR) o seleção de 75 (5%) com a menor pontuação na escala de rastreio (Amostra controle)

- Instrumentos e procedimentos:

Fase 1:

Questionário Prodromal: questionário de rastreio, constituído por 92 itens, a serem respondidos com "sim" ou "não" para o rastreamento de psicose. O mesmo é uma validação do Prodromal Questionnaire (PQ), instrumento muito utilizado em pesquisas de pródromo.

Fase 2:

Na fase 2, as 225 pessoas selecionadas (150 probandos e 75 controles) serão convidadas por telefone a comparecerem ao Instituto de Psiquiatria para a realização dos seguintes procedimentos:

- Avaliação psiquiátrica:

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.750-521

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.709.439

A) aplicação do SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I Disorders): instrumento destinado a avaliar se há algum distúrbio de eixo I (DSM-IV) no participante.

B) aplicação do SIPS (Structured Interview for Prodromal Symptoms): a SIPS constitui-se em uma escala de sintomas prodrômicos (SOPS), checklist de distúrbio de personalidade esquizóide, questionário de história familiar, e escala de funcionamento global (GAF).

- Avaliação psicológica:

C) Avaliação cognitiva/neuropsicológica, de acordo com os domínios propostos pela "Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia" (MATRICS)

- Autopreenchimento:

D) Questionário sobre traumas na infância (Childhood Trauma Questionnaire): questionário auto-avaliativo contendo 28 questões, com cinco opções de resposta.

E) Instrumento de história de gravidez (Pregnancy History Instrument – Revised [PHI-R]): 30 questões sobre a gestação do indivíduo, que devem ser preenchidas pela mãe do mesmo.

F) Escala de estresse de Holmes e Rahe: constitui-se de 43 eventos, com pesos diferentes, que a pessoa deve relatar se ocorreu ou não no último ano (sim ou não).

G) Urbanidade: o entrevistado terá de responder em que município viveu dos 12 aos 18 anos de idade.

H) Questionário sobre capital social: questionário com 27 itens sobre engajamento social no bairro onde a pessoa mora, adaptado para o português.

- Laboratório:

I) Coleta de sangue para avaliação genética e de outros fatores séricos que possam estar relacionados ao risco de desenvolver psicose (neurotrofinas, fatores inflamatórios, etc.).

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVOS PRIMÁRIOS

Aferir a prevalência e distribuição de indivíduos em UHR para o desenvolvimento de psicose, entre a faixa etária de 18 a 30 anos de idade;

Estimar a taxa de conversão de tais indivíduos ao longo de 4 anos de seguimento.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar a presença de fatores de risco para psicose na população de UHR e compará-las a uma população normal, e a outra de pacientes com esquizofrenia. Tais fatores de risco incluem dois tipos: os ambientais / individuais: desempenho neuropsicológico, trauma na infância, eventos

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521

UF: DF **Município:** BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.709.439

perinatais, história pessoal ou familiar de migração, urbanicidade; e, os Biológicos: alterações de traço (genética) e alterações de estado (neurotrofinas, fatores inflamatórios, etc.);

Avaliar se algum fator de risco, ou combinação de fatores, possibilita melhor prever quem converterá para psicose franca.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Risco mínimo. Não há riscos para os indivíduos em pesquisa, pois não haverá intervenção. Caso algum paciente apresente sintomas psiquiátricos, os mesmos serão tratados como usualmente.

BENEFÍCIOS

Este estudo possibilita a monitorização de indivíduos em risco para psicose. Caso haja alguma crise, a mesma poderá ser abortada, prevenindo que o indivíduo entre em um quadro de psicose franca.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador selecionou a área temática "Genética Humana: trata-se de pesquisa em genética do comportamento". Trata-se de uma pesquisa que tem por objetivos primários a aferição da prevalência e da distribuição de indivíduos em UHR para o desenvolvimento de psicose, entre a faixa etária de 18 a 30 anos de idade e a estimativa da taxa de conversão de tais indivíduos, ao longo de 4 anos de seguimento. Secundariamente, essa pesquisa pretende avaliar a presença de fatores de risco para psicose na população de UHR, comparando-a a uma população normal, e a outra de pacientes com esquizofrenia, e avaliar se algum fator de risco, ou combinação de fatores, possibilita melhor predição acerca de quem converterá para psicose franca.

De acordo com o pesquisador, a pesquisa se configura como um estudo de coorte prospectiva, realizada em centro único, no Brasil. A população amostral será composta por 1500 indivíduos, com idade entre 18 e 30 anos, de ambos os gêneros, representativa da população da área pesquisada, a saber, a cidade de São Paulo, capital, de maneira a selecionar indivíduos em maior risco para esquizofrenia.

Segundo o método descrito para a execução desse estudo, observado nos arquivos intitulados "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_639681.pdf", postado na Plataforma Brasil em 06.06.2016, e "Projeto_UHR.docx (páginas 10-14, de 18)", postado na Plataforma Brasil em 11.04.2016, esse estudo aplicará um questionário de screening para estados subclínicos de

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.709.439

psicose, no qual os 10% que pontuarem mais (probandos) e os 5% que pontuarem menos (controles) serão chamados para uma investigação mais ampla, com coleta de sangue e avaliação clínica psiquiátrica e psicológica. Tais indivíduos serão seguidos por quatro anos, com consultas anuais, ou quando apresentarem algum tipo de sintoma psiquiátrico no intervalo entre os agendamentos. Os dados serão avaliados por curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e regressões de Cox para se averiguar qual fator é mais importante na conversão.

O pesquisador responsável informou que o material biológico (sangue) será estocado no Laboratório de Neurociências – LIM 27, do Instituto de Psiquiatria, HCFMUSP, sob responsabilidade da Dra. Leda Talib, chefe do laboratório, e do Dr. Wagner Farid Gattaz, Diretor, e indicou, no documento intitulado "Carda_de_anuencia_Alexandre_Loch.doc", que as análises laboratoriais incluídas na pesquisa serão realizadas no Brasil. Apresentou declaração solicitando a autorização de armazenamento de amostra de sangue dos participantes da referida pesquisa para investigações futuras. Na mesma declaração, atestou compromisso de que toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado seja submetida à aprovação do CEP institucional e, quando for o caso, da Conep, indicando que para cada novo projeto será elaborado um novo TCLE, conforme Resolução CNS nº 441, de 2011, item 2.III. Entretanto, o pesquisador não apresentou declaração de que o projeto de pesquisa será conduzido conforme requisitos estipulados na Resolução CNS nº 466, de 2012, e suas complementares, bem como as demais regulamentações cabíveis relativas à ética em pesquisa clínica envolvendo seres humanos, não apresentando ainda declaração de assistência aos participantes de pesquisa. O pesquisador informou, ainda, que o projeto será financiado pelo Colegium Helveticum, instituição de fomento à pesquisa localizada na Suíça. Nesse sentido, a Conep considera que esse projeto se enquadra na área temática cadastrada na Plataforma Brasil para apreciação ética sob sua competência, bem como na área temática especial "pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

RESPOSTAS AO PARECER CONEP Nº 1.624.703:

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.709.439

1. Nos arquivos intitulados "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_639681.pdf", gerado pela Plataforma Brasil em 06.06.2016, na página 2 de 7, item "Apoio financeiro", e Projeto_UHR.docx", postado na Plataforma Brasil em 11.04.2016, na página 5, de 18, item "5. Financiamento", observa-se que o projeto será financiado pelo Colegium Helveticum, instituição de fomento à pesquisa localizada na Suíça. Nesse sentido, solicita-se a inclusão, na Plataforma Brasil, da área temática "pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro", conforme exposto na Resolução CNS nº 466, de 2012, item IX.4.8.

RESPOSTA: O campo "pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro" foi assinalado na seção "Área Temática Especial".

ANÁLISE: Pendência Atendida

2. Ainda sobre os arquivos intitulados "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_639681.pdf", postado na Plataforma Brasil em 06.06.2016, e "Projeto_UHR.docx", postado na Plataforma Brasil em 11.04.2016, não foram descritos os "Critérios de inclusão", nem os "Critérios de exclusão". Assim sendo, solicita-se a inclusão dos referidos itens, na Plataforma Brasil e no projeto detalhado.

RESPOSTA: Por se tratar de uma pesquisa populacional, os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram adicionados, tanto na Plataforma Brasil quanto no Projeto:

Inclusão: (a) indivíduos do sexo masculino ou feminino, de 18 a 30 anos de idade, que concordem em participar da pesquisa; (b) residir na cidade de São Paulo, ser brasileiro.

Exclusão: (a) incapacidade de entender o termo de consentimento livre e esclarecido; (b) alguma relação de parentesco com a empresa de pesquisa, ou com funcionários do Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo.

ANÁLISE: Pendência Atendida

3. Ainda com base no exposto no arquivo intitulado "Projeto_UHR.docx", postado na Plataforma Brasil em 11.04.2016:

3.1. Na página 12 de 18, no item "4.3 Instrumentos e procedimentos", subitem "Fase 1", lê-se: "O screening na população geral será realizado por uma empresa de pesquisas. Ela se encarregará de

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.709.439

recrutar os 1500 indivíduos da população geral (...). Não é razoável terceirizar serviços de pesquisas de caráter qualitativo, sobretudo no que se refere à possível condição de alteração do estado psicológico, como é o caso da presente pesquisa. Dessa forma, solicitam-se esclarecimentos quanto à necessidade de "contratação" de uma empresa para esse fim, bem como sobre o detalhamento da atuação dessa empresa no screening na população amostral. Solicita-se ainda detalhar como será feito o recrutamento dos participantes.

RESPOSTA: Este é um ponto muito pertinente a ser apontado. Em geral neste tipo de estudo é comum a utilização de entrevistadores leigos para a fase de screening. A razão principal disso é que não se dispõe de número suficiente de entrevistadores capacitados profissionalmente (psiquiatras, psicólogos, etc.) para fazer um rastreio na população geral desta monta. Seria necessária uma equipe de ao menos 50 destes profissionais, que teriam de se deslocar por toda a cidade de São Paulo, o que torna o projeto inviável. Desta forma, para tanto utilizam-se entrevistadores leigos aplicando instrumentos mais rudimentares, de alta sensibilidade e baixa especificidade. Ou seja, as questões são bastante amplas e gerais, inespecíficas. Como é o caso de nosso instrumento de rastreio, composto de 92 questões de resposta "sim" ou "não" (anexado na nova versão do projeto). Os dados fornecidos por tais instrumentos, não obstante, costumam conter falsos positivos, o que faz com que seja necessária a validação clínica destes escores. É como vamos proceder, chamando os indivíduos que mais pontuaram, pelo risco de serem verdadeiros positivos. É o caso de um grande rastreio similar feito na Holanda (van Os et al., 1999, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*; Self-reported psychosis-like symptoms and the continuum of psychosis), e de diversos outros (McGrath et al., 2015, *JAMA Psychiatry*; Psychotic Experiences in the General Population. A Cross-National Analysis Based on 31261 Respondents from 18 Countries). No Brasil tal abordagem, com entrevistadores leigos de empresas de pesquisa também já foi realizada (Andrade LH, et al., 2012, *PLoS One*; Mental Disorders in Megacities: Findings from the São Paulo Megacity Mental Health Survey, Brazil).

A empresa contratada se restringirá estritamente à explicação da pesquisa e à coleta de assinatura do termo de consentimento da fase pré-estudo; à aplicação do instrumento; e à coleta de dados sociodemográficos (estado civil, sexo, idade, renda).

O recrutamento destes participantes será feito por dois estágios: no primeiro estágio, são selecionados probabilisticamente os setores censitários que comporão a amostra através do método PPT (Probabilidade Proporcional ao Tamanho), tomando como base o número de moradores residentes em domicílios particulares permanentes (DPP). Após o sorteio de um domicílio no referido setor censitário, em um segundo estágio é feita a seleção do entrevistado

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.709.439

dentro do setor, utilizando-se quotas proporcionais, em função das seguintes variáveis: sexo, idade (dentro da faixa prevista), grau de instrução, ocupação. As quotas serão estabelecidas com base nos dados mais atualizados do IBGE. Caso o participante se recuse a participar, outro indivíduo da mesma quota será escolhido, aleatoriamente, até que a quota seja preenchida, de modo a emular a estrutura demográfica da população de São Paulo.

ANÁLISE: Pendência Atendida

3.2. Na página 13 de 18, no item "Laboratório", subitem "I", lê-se: "Coleta de sangue para avaliação genética e de outros fatores séricos que possam estar relacionados ao risco de desenvolver psicose (neurotrofinas, fatores inflamatórios, etc.)". Apesar do referido nesse trecho, nem no orçamento disponível no projeto detalhado, nem no orçamento cadastrado na Plataforma Brasil, são descritos os recursos humanos e os materiais necessários à avaliação genética e à avaliação dos fatores séricos citados (neurotrofinas, fatores inflamatórios, por exemplo). Segundo a Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.e, o pesquisador deve apresentar orçamento detalhado, PREVENDO TODOS OS CUSTOS NECESSÁRIOS ao desenvolvimento da pesquisa (recursos humanos e materiais), não omitindo aqueles relacionados com os procedimentos previstos no estudo. Nesse contexto, solicita-se adequação à norma com a inclusão da previsão dos custos com a avaliação genética e a avaliação dos fatores séricos mencionados no protocolo de pesquisa.

RESPOSTA: O parecerista mostrou uma preocupação pertinente neste ponto. De fato ainda não temos estimativa de custos para a análise de neurotrofinas e outras substâncias séricas. Estas não foram elaboradas pois ultrapassariam nosso teto de verba para o projeto atual, mesmo com fomento exterior. Desta forma, deixaremos, por ora, para este projeto, apenas vigente a análise de fatores genéticos. Os custos de tais análises, que já orçamos, foram colocados na Plataforma Brasil e no Projeto. Também foi retirado do TCLE a alínea que falava de outros fatores biológicos, deixando apenas "fatores genéticos". Caso haja verba para análise de novos marcadores biológicos submeteremos novo projeto ao comitê de ética, com novo TCLE e todas as exigências em conformidade com as normas operacionais.

ANÁLISE: Pendência Atendida

3.3. Nas páginas 12 e 13 de 18, são mencionados alguns questionários e instrumentos de avaliação, que serão utilizados na pesquisa. Com base na Resolução CNS nº 466 de 2012, item XI.2.a, solicita-se que sejam apresentados TODOS os questionários que serão utilizados, tanto na etapa pré-seleção, quanto na fase 2 da pesquisa.

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.709.439

RESPOSTA: Os respectivos questionários foram adicionados ao projeto (anexo II e III).

ANÁLISE: Pendência Atendida

4. No arquivo intitulado "folhaderostoassinadadaaloch.pdf", postado na Plataforma Brasil em 06.06.2016, observa-se que o preenchimento do campo "Instituição Proponente" está incompleto, carecendo da descrição do item 14. "Unidade/Órgão" e do devido preenchimento dos itens "Responsável", "CPF", "Cargo/Função", "Data" e "Assinatura". De acordo com a Norma Operacional CNS nº 001, de 2013, item 3.3.a: "Folha de rosto: TODOS OS CAMPOS DEVEM SER PREENCHIDOS, DATADOS E ASSINADOS, COM IDENTIFICAÇÃO DOS SIGNATÁRIOS. As informações prestadas devem ser compatíveis com as do protocolo. A identificação das assinaturas deve conter, com clareza, o nome completo e a função de quem assina, preferencialmente, indicados por carimbo." (destaque nosso). Dessa forma, solicita-se adequação.

RESPOSTA: A Folha de Rosto foi substituída pela correta, atualizada, com a assinatura do Chefe do Departamento (Francisco Lotufo Neto, Chefe do Departamento de Psiquiatria – FMUSP, CPF 007316648-09).

ANÁLISE: Pendência Atendida

5. Nos arquivos intitulados "Declaracao_AALoch.jpeg" e "Declaracao_AALoch.doc", ambos postados na Plataforma Brasil em 13.05.2016, observa-se inconsistência de data. A data descrita em um arquivo é diferente da data exposta no outro, embora se trate do mesmo documento, em versões distintas (uma está no formato .doc, e a outra, em formato .jpeg). Além disso, em ambos, verificou-se a ausência da identificação do projeto, na primeira linha do conteúdo, onde se lê: "Eu, Alexandre Andrade Loch, pesquisador principal do projeto 'XXXXX', solicito a autorização de(...)" (destaque nosso). Diante do exposto, solicita-se adequação.

RESPOSTA: Os arquivos foram corrigidos e colocados novamente no sistema, ambos na mesma versão, com a mesma data, e com o nome do projeto.

ANÁLISE: Pendência Atendida

6. No arquivo intitulado "Projeto_UHR.docx", postado na Plataforma Brasil em 11.04.2016, na página 12 de 18, no item "Instrumentos e procedimentos", subitem "Fase 1", lê-se: "O screening na população geral será realizado por uma empresa de pesquisas. Ela se encarregará de recrutar os 1500 indivíduos da população geral (...)" O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe com consentimento livre e esclarecido dos participantes, indivíduos ou

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.709.439

grupos que, por si e/ou por seus representantes legais, manifestem a sua anuência à participação na pesquisa. Entende-se por Processo de Consentimento Livre e Esclarecido todas as etapas a serem necessariamente observadas para que o convidado a participar de uma pesquisa possa se manifestar, de forma autônoma, consciente, livre e esclarecida (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV). Nesse contexto, visto que serão pré-selecionadas 1500 pessoas para, posteriormente selecionarem-se 225, solicita-se a criação e a apresentação, na Plataforma Brasil, de um TCLE de pré-seleção, para todas as pessoas que participarão desse screening.

RESPOSTA: Foi elaborado um TCLE de pré-seleção, explicando sobre as duas fases do estudo, e de que este TCLE refere-se única e exclusivamente apenas à primeira fase do estudo. Como é um questionário bastante simples (respostas "sim" e "não"), aplicado por entrevistador leigo, algumas adaptações foram feitas ao TCLE. Como não é viável que a equipe de pesquisadores realize uma triagem de 1500 indivíduos, o time de entrevistadores leigos será treinado a explicar os procedimentos do estudo, assim como explicar sobre o TCLE de pré-seleção.

ANÁLISE: Pendência Atendida

7. Sobre o documento TCLE, intitulado "TCLE.docx", postado em 13.05.2016:

7.1. Não foi explicitada no TCLE a "concessão de tempo para que o participante da pesquisa possa refletir" acerca da sua participação. Dessa maneira, solicita-se a inclusão de um texto que indique claramente que o participante terá um tempo para refletir sobre sua participação na pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.1.c).

RESPOSTA: A seguinte frase foi adicionada ao item 5: "Será concedido ao participante, também, o tempo que for necessário para que possa refletir sobre sua participação na pesquisa."

ANÁLISE: Pendência Atendida

7.2. Na página 1, no item 2, linha 4, lê-se: "(...) preenchimento de formulários de auto-avaliação, e a COLETA DE SANGUE (...)" (destaque nosso). Solicita-se que seja informado o volume total (acompanhado de outra unidade de medida que possa facilitar o entendimento do participante, tal como "colher de sopa") de sangue a ser retirado (Resolução CNS nº 466 de 2012, item II.23).

RESPOSTA: O seguinte texto foi adicionado ao TCLE, logo após "coleta de sangue": "(20mls, ou quatro tubos de coleta, cerca de 1 ½ colher de sopa)".

ANÁLISE: Pendência Atendida

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.709.439

7.3. Não foi observada, no TCLE, nenhuma expressão fazendo menção à "assistência em virtude de danos decorrente da pesquisa". O TCLE deve assegurar, de forma clara e afirmativa, que o participante de pesquisa receberá ASSISTÊNCIA INTEGRAL E IMEDIATA, DE FORMA GRATUITA (pelo patrocinador), PELO TEMPO QUE FOR NECESSÁRIO, em caso de danos decorrentes da pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.3, II.6 e V.6). Nesse sentido, solicita-se a inclusão de um texto garantindo ao participante a assistência integral, imediata e gratuita, em virtude de danos decorrentes da pesquisa. RESPOSTA: No item 3, sobre riscos e benefícios, foi adicionado o seguinte texto: "É garantido também ao participante a assistência integral, imediata e gratuita, em virtude de danos decorrentes da pesquisa."

ANÁLISE: Pendência Atendida

7.4. Não consta, no TCLE, nenhuma expressão garantindo ao participante da pesquisa o direito de requerer indenização, caso seja necessário. O TCLE deve assegurar, de forma clara e afirmativa, que o participante da pesquisa tem direito a indenização, em caso de danos decorrentes do estudo. NÃO É APROPRIADO QUE O TCLE CONTENHA RESTRIÇÕES, mediante contratação de seguro, para a indenização ou a assistência (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3 e V.7; e Código Civil, Lei 10.406 de 2002, artigos 927 a 954, Capítulos I, "Da Obrigação de Indenizar", e II, "Da Indenização", Título IX, "Da Responsabilidade Civil"). Diante do exposto, solicita-se a inclusão de um texto garantindo ao participante da pesquisa o direito de requerer indenização, caso seja necessário.

RESPOSTA: Ainda no item 3, foi colocado o seguinte texto, em atendimento à solicitação do revisor: "Além disso, é garantido o direito do participante da pesquisa o de requerer indenização decorrente dos procedimentos da pesquisa, caso seja necessário."

ANÁLISE: Pendência Atendida

7.5. Não se observaram, no TCLE, possíveis desdobramentos acerca de uma eventual interrupção dos estudos. O TCLE deve assegurar de forma clara e afirmativa que, no caso de interrupção do estudo, o participante de pesquisa receberá a assistência que for adequada, de forma gratuita, pelo tempo que for necessário (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.c). Sendo assim, solicita-se a inclusão de um texto esclarecendo possíveis desdobramentos acerca de uma eventual interrupção dos estudos.

RESPOSTA: Para a adequação do texto, o seguinte excerto foi colocado, justaposto à frase

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.709.439

relacionada à assistência, no TCLE, item 3: “Esta assistência é garantida, pelo tempo que for necessária, mesmo no caso de eventual interrupção do estudo.”.

ANÁLISE: Pendência Atendida

7.6. Apesar do TCLE cadastrado na Plataforma Brasil ter apresentado os meios de contato com o pesquisador e com CEP (como e-mail, endereço e telefone), fazem-se necessárias outras informações relevantes, tais como horários de atendimento ao público e número de telefone para contato 24h. Também é necessário explicar, em linguagem simples, o que representa um CEP (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.5.d). Nesse caso, solicita-se adequação.

RESPOSTA: O item “8. Garantia de Acesso” foi reformulado de modo a atender as exigências éticas de pesquisa, conforme segue: “8. Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador que me orientou sobre este consentimento é o Dr. que pode ser encontrado no endereço: Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Rua Ovídio Pires de Campos 785, quarto andar, Telefone(s) (11) 2661-7267, ou (11) 98929-4781, todas as segundas-feiras das 08 às 13h. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), órgão que analisa, aprova e fiscaliza questões éticas relativas à pesquisa – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 2661-7585; E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br . Em caso de urgência, você pode também procurar o Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas (mesmo local da realização da pesquisa, endereço acima) para atendimento 24h. Você pode também entrar em contato através do seguinte telefone 24h: (11) 98929-4781.”.

ANÁLISE: Pendência Atendida

7.7. Os campos de assinaturas e rubricas devem ser identificados de acordo com a terminologia prevista na Resolução CNS nº 466, de 2012, itens II.15 e II.16, ou seja, empregando-se os termos “pesquisador” e “participante de pesquisa/responsável legal”. Além disso, de forma a garantir sua integridade, o documento deve apresentar a numeração das páginas, recomendando-se ainda que essa seja inserida de forma a indicar, também, o número total de páginas, por exemplo: 1 de 2 e 2 de 2 (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3.f e IV.5.d). Solicita-se adequação.

RESPOSTA: As solicitações apontadas pelo revisor foram atendidas.

ANÁLISE: Pendência Atendida

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.709.439

7.8. Embora se entenda que, do ponto de vista jurídico, o TCLE represente um contrato entre o participante de pesquisa e o pesquisador/patrocinador, o TCLE tem a função precípua de informar e respeitar a autonomia do participante de pesquisa e não propriamente de se estabelecer vínculo contratual entre as partes. Informações adicionais, além do nome e data de assinatura, não são considerados essenciais do ponto de vista ético. Sendo assim, solicita-se que as informações como RG, CPF, endereço, entre outras, sejam removidas do campo "Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou responsável legal", encontrado ao final do TCLE. Além disso, orienta-se SEMPRE a utilização do termo "participante de pesquisa", em detrimento aos termos "sujeito" ou "voluntário" (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.15 e II.16).

RESPOSTA: Informações como endereço, RG e CPF foram retiradas do TCLE. O termo SUJEITO foi trocado para o termo PARTICIPANTE.

ANÁLISE: Pendência Atendida

7.9. Na página 1, no item 2, linhas 4 e 5, lê-se: "coleta de sangue para investigação de fatores biológicos (fatores inflamatórios, GENÉTICOS, e outros)" (destaque nosso):

7.9.1. Solicita-se que o TCLE traga, de forma explícita, os genes/segmentos de DNA/RNA que serão estudados. Contudo, se for inviável, do ponto de vista prático, listar todos os genes, é aceitável que o pesquisador descreva os genes a serem estudados, de forma agrupada, segundo funcionalidade ou efeito (Carta Circular nº 041/2015/CONEP/CNS/MS, de 27 de março de 2015).

RESPOSTA: Após mencionar-se que serão investigados fatores genéticos, neste ítem, inseriu-se o texto "(genes: AKT1, APOE, CHRNA7, COMT, DAO, DAOA, DISC1, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DTNBP1, ERBB4, GABRB2, GAD1, GRIK4, GRIN2B, HTR2A, IL1B, MTHFR, MUTED, NPAS3, NRG1, OPCML, PLXNA2, PPP3CC, RELN, RGS4, RPGRIP1L, SLC18A1, SLC6A4, TP53, TPH1, ZNF804A)". Tais genes também foram colocados em uma tabela resumitiva no projeto (anexo I), com referência de outros estudos para esclarecimento ao revisor.

ANÁLISE: Pendência Atendida

7.9.2. Solicita-se que o TCLE assegure, ainda, de forma clara e afirmativa, que os dados genéticos são confidenciais e que não serão repassados a terceiros (como, por exemplo: seguradoras, empregadores, supervisores hierárquicos, entre outros). Além do mais, os mecanismos de proteção dos dados genéticos devem ser explicados no TCLE (Resolução CNS nº 340 de 2004, item

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.709.439

V.1.d).

RESPOSTA: No item "4. Sigilo e confidencialidade", o seguinte trecho foi adicionado, de modo a assegurar o participante sobre o sigilo dos dados genéticos: "Assim também os dados genéticos são confidenciais e não serão passados a terceiros. O sangue coletado será armazenado em freezer do próprio Laboratório de Neurociências, de acesso restrito, e os dados serão armazenados em banco de dados de poder única e exclusivamente do pesquisador principal, de modo a garantir a confidencialidade dos dados."

ANÁLISE: Pendência Atendida

7.9.3. Solicita-se que, quando aplicável, o TCLE assegure, de forma clara e afirmativa, que o patrocinador oferecerá ao participante de pesquisa o aconselhamento genético e o acompanhamento clínico necessários. Deve-se informar, também, quem realizará esses procedimentos (ou onde serão realizados) (Resolução CNS nº 340 de 2004, item V.1.c).

RESPOSTA: A observação do revisor é muito pertinente. Não obstante, até o momento, não há nenhum gene (ou combinação de genes) que seja um forte (ou mesmo mediano) preditor para a psicose. O que se tem como hipótese até o momento é que a predisposição genética para a psicose é influenciada por uma miríade de genes, ou de combinações poligenéticas diferentes para cada indivíduo, todos de efeito muito pequeno (Weinberger and Harrison, 2005, Molecular Psychiatry; Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence). Assim, não é possível ainda, infelizmente, que se faça um aconselhamento genético nesta área. É por isso também que a presente pesquisa, através da investigação de diversos genes, procura identificar um painel genético que possa analisar a possibilidade de uma combinação genética que possa apurar a capacidade preditiva do desenvolvimento de quadros psicóticos, ou de proteção para os mesmos.

ANÁLISE: Pendência Atendida

7.9.4. Solicita-se que o TCLE assegure, de forma clara e afirmativa, que os resultados de exames serão informados ao participante de pesquisa se assim ele quiser (Resolução CNS nº 340 de 2004, item V.1.d).

RESPOSTA: No item 6., foi adicionado o seguinte texto ao final "os resultados serão informados ao participantes assim que ele quiser".

ANÁLISE: Pendência Atendida

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.709.439

8. Não foi anexada declaração comprovando que a instituição proponente possui infraestrutura adequada para o desenvolvimento da pesquisa. Solicita-se que seja encaminhada uma declaração que demonstre a existência da infraestrutura necessária ao desenvolvimento da pesquisa e ao atendimento de eventuais intercorrências dela resultantes (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, itens 3.3.h, 3.4.1.17 e 3.4.5).
RESPOSTA: A declaração foi anexada na Plataforma Brasil, com o nome "DeclaraLab.pdf".

ANÁLISE: Pendência Atendida

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_639681.pdf	20/07/2016 11:50:11		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_UHRv1_3TC.docx	20/07/2016 11:48:28	ALEXANDRE ANDRADE LOCH	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEtrackch.docx	20/07/2016 11:48:09	ALEXANDRE ANDRADE LOCH	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaraLab.doc	20/07/2016 11:46:18	ALEXANDRE ANDRADE LOCH	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_AAloch.doc	20/07/2016 11:43:57	ALEXANDRE ANDRADE LOCH	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	questoesParecerista.docx	13/07/2016 11:49:56	ALEXANDRE ANDRADE LOCH	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	13/07/2016 10:15:18	ALEXANDRE ANDRADE LOCH	Aceito
TCLE / Termos de	TCLEpre.docx	13/07/2016	ALEXANDRE	Aceito

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.709.439

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEpre.docx	10:14:17	ANDRADE LOCH	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaralab.pdf	13/07/2016 10:13:34	ALEXANDRE ANDRADE LOCH	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_UHRv1_2.docx	13/07/2016 10:13:12	ALEXANDRE ANDRADE LOCH	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaoAALoch.pdf	08/07/2016 19:40:57	ALEXANDRE ANDRADE LOCH	Aceito
Folha de Rosto	03800001.pdf	07/07/2016 18:45:08	ALEXANDRE ANDRADE LOCH	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Carta_de_anuencia_Alexandre_Loch.doc	13/05/2016 09:59:41	ALEXANDRE ANDRADE LOCH	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Carta_de_anuencia_Alexandre_Loch.pdf	13/05/2016 08:41:48	ALEXANDRE ANDRADE LOCH	Aceito
Outros	4259_0001.pdf	13/05/2016 08:41:24	ALEXANDRE ANDRADE LOCH	Aceito
Outros	formulario_online.docx	13/05/2016 08:40:34	ALEXANDRE ANDRADE LOCH	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 02 de Setembro de 2016

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador)

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Brazilian Journal of Psychiatry



Dopamine receptor D2 genetic polymorphism associated with transition to mental disorders in a cohort of individuals with at-risk mental state for psychosis

Journal:	<i>Brazilian Journal of Psychiatry</i>
Manuscript ID	BJP-2023-BC-3044.R1
Manuscript Type:	Brief Communication
Date Submitted by the Author:	07-Feb-2023
Complete List of Authors:	Marques, Julia Hatagami; Laboratório de Neurociências Talib, Leda; Universidade de Sao Paulo Faculdade de Medicina SP, Psychiatry Hortencio, Lucas; Universidade de São Paulo Instituto de Psiquiatria, Psychiatry Andrade, Julio; Universidade de São Paulo Instituto de Psiquiatria, Psychiatry Alves, Tania; Universidade de São Paulo Instituto de Psiquiatria, Psychiatry Serpa, Mauricio; Universidade de São Paulo Hospital das Clínicas, Psiquiatria Yamamoto, Guilherme Lopes; Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo Van de Bilt, Martinus; Universidade de São Paulo Instituto de Psiquiatria, Psychiatry Rössler, Wulf; Psychiatric University Hospital Zurich Gattaz, Wagner; Universidade de Sao Paulo Faculdade de Medicina, Institute of Psychiatry Loch, Alexandre; Laboratório de Neurociências; Instituto

<https://mc04.manuscriptcentral.com/rbp-scielo>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

	Nacional de Biomarcadores em Neuropsiquiatria
Keyword – Go to DeCS or MeSH to find your keywords.:	UHR, rs6277, dopamine, DRD2, C957T

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Letter to the reviewers

Comments to the Author:

The manuscript was considerably improved, it is much more concise now and the authors addressed the reviewers' recommendations. However, I would like to point out a few remaining minor issues:

Dear Editor. Thank you again for the opportunity to revise our work. We indeed think that the manuscript improved a lot with the help of the thoughtful comments of the reviewers. Please find below some comments on your last observations.

1. Figure 1 is a table. I suggest including it as Table 2.

Thank you, corrected.

2. In figure 1b, the name of each group (Control, CHR-NC....) is different from the legend.

Legend corrected.

3. I did not find the meaning of the acronym GAF in the text (page 10 line 14). Also, it would be interesting to mention in the methods that you used the GAF and why.

The meaning of the acronym was added in the methods section, in "Sample". We added a brief description of the SIPS and also the information that the SIPS accesses functioning through the GAF.

4. Could the title be improved? I believe it would be clearer if you mention transition to what. Suggestion:

"Dopamine receptor D2 genetic polymorphism is associated with transition to mental disorders in a cohort of individuals with at-risk mental state for psychosis".

This is a nice suggestion, thank you. We changed the title.

1
2
3 **Dopamine receptor D2 genetic polymorphism associated with transition to mental**
4 **disorders in a cohort of individuals with at-risk mental state for psychosis**
5

6
7 *Results from the Brazilian SSAPP cohort*
8

9
10
11 **Authors:** Julia Hatagami Marques^a, Leda Leme Talib^{a,b}, Lucas Hortêncio^a, Julio Cesar
12 Andrade^a, Tania Maria Alves^a, Mauricio Henriques Serpa^{a,b,c}, Guilherme Lopes Yamamoto^{d,e},
13 Martinus Theodorus van de Bilt^{a,b}, Wulf Rössler^{a,b,f,g}, Wagner Farid Gattaz^{a,b}, Alexandre
14 Andrade Loch^{a,b,*}
15
16
17
18
19

20
21
22 **Affiliations:**
23

24 ^a Laboratório de Neurociências (LIM-27), Departamento e Instituto de Psiquiatria, Hospital das
25 Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, Brazil.
26
27

28 ^b Instituto Nacional de Biomarcadores em Neuropsiquiatria (INBioN), Conselho Nacional de
29 Desenvolvimento Científico e Tecnológico, São Paulo, Brazil.
30
31

32 ^c Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM-21), Departamento e Instituto de Psiquiatria,
33 Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, Brazil.
34
35

36 ^d Unidade de Genética Clínica, Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de
37 Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.
38
39

40 ^e Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.
41
42

43 ^f Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Psychiatric Hospital, University
44 of Zurich, Zurich, Switzerland
45
46

47 ^g Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité University of Medicine, Berlin,
48 Germany
49
50

51
52
53
54 * Corresponding author: alexandre.loch@usp.br, Instituto de Psiquiatria – HC-FMUSP, Rua Dr.
55 Ovídio Pires de Campos 785, 4 andar, sala 4N60, CEP 05403-903, São Paulo, Brazil. Phone: +55
56 11 2661-6959
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ABSTRACT

Objective: We aimed to test the association of 45 single nucleotide polymorphisms (SNPs) and transition to psychiatric disorders in a cohort of individuals with at-risk mental state for psychosis (UHR).

Methods: Through general population screening, 88 non-help-seeking UHR subjects and 130 healthy control individuals were genotyped for 45 SNPs related to psychosis. They were followed up for a mean of 2.5 years, and conversion to psychotic and to general psychiatric disorders was assessed. Genotype frequencies between controls, converters and non-converters were analyzed.

Results: There were no differences in sociodemographics between controls and UHR. Also, UHR converters and non-converters had no differences in their baseline symptoms scores. The rs6277, a dopamine receptor D2 gene (DRD2) SNP, was significantly related to UHR who transitioned to psychosis ($p < 0.001$) and to UHR who transitioned to any psychiatric disorders ($p = 0.001$), when compared to UHR who did not transition. The rs6277 T allele was related to psychiatric morbidity in a dose-response fashion, being significantly more frequent in UHR-converters than UHR-non-converters and control subjects ($p = 0.003$).

Conclusions: Our findings suggest that rs6277 could potentially constitute a genetic marker of transition to psychiatric disorders in subjects with at risk mental states, warranting further investigation with larger samples.

Keywords:

UHR; rs6277; dopamine; DRD2; C957T

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1. BACKGROUND

To identify early stages of schizophrenia spectrum disorders, the ultra-high-risk for psychosis (UHR) criteria were developed. They comprise 3 syndromes: Attenuated Psychotic Symptoms (APS), Brief Intermittent Psychotic Symptom (BIPS), and Genetic Risk (first-degree relative with psychotic disorder or participant with schizotypal personality) and Deterioration (functional decline)(GRD) syndromes¹. Currently the UHR concept is one of the best studied preventive paradigms in psychiatry². Still, some major issues remain to be addressed.

First, at-risk samples are usually highly heterogeneous and non-epidemiological, composed of help-seeking individuals with a wide range of symptoms³. This generates a selection bias leaving most at-risk individuals out of preventive initiatives⁴, as people with subclinical psychosis tend to significantly delay seeking treatment⁵. Second, this also leads to varying transition-to-psychosis rates across studies, and recently a downward trend in such rates was observed. Thereby, the high proportion of false-positive UHR designation became a concern regarding stigma^{6,7}. Third, it is common for these subclinical states to develop into persistent mood, anxiety, personality and/or substance use disorders, suggesting a heterotypic course for UHR⁸. Accordingly, many argue that these subclinical psychotic states are a general unspecific proxy for mental distress^{8,9}. This calls for both the need to increase population-based UHR studies, and to investigate potential biomarkers that could accurately predict progression to a psychiatric disorder¹⁰.

Genetic biomarkers may constitute potential candidates to improve UHR's outcome prediction, as they were found to have an effect across all the psychosis continuum—from at-risk states to chronic schizophrenia¹⁰. Some candidate genes were extensively studied in schizophrenia, for their effects in neurotransmitter networks implicated in disease pathophysiology—glutamatergic and dopaminergic pathways¹¹. However, far less studies are available for UHR^{12,13}. Besides, no such study has been conducted in UHR individuals recruited from the general population. As such, our aim is to investigate possible genetic biomarkers for transition in a population-based UHR cohort.

2. METHODS

2.1. Sample

This study is part of the SSAPP (Subclinical Symptoms and Prodromal Psychosis) project. Briefly, a household survey was conducted in the general population of São Paulo, Brazil, to recruit a probabilistic sample of 2500 subjects aged 18-30 years. Further details are published elsewhere¹⁴. Exclusion criteria included presence of any psychiatric diagnosis according to the Structured Interview for DSM-5 Diagnosis (SCID-5), mental retardation, severe neurological disease or head injury, substance use disorder. All subjects were drug-naïve. UHR status was determined with the Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes (SIPS) Portuguese version.^{15,16} It covers 4 symptom domains (positive, negative, disorganization, and general) and functioning through the GAF (Global Assessment of Functioning). The UHR sample was followed-up for a mean period of 30 months (≈yearly visits). Primary outcome was defined as development of any psychotic symptom (any SIPS P item=6), according to the SIPS guidelines¹⁶. A secondary outcome was transition to any psychiatric disorder according to the SCID-5. The present study assesses 88 UHR and 130 control subjects. It was approved by the national research ethics commission (CONEP #53536816.0.0000.0065), informed consent was obtained from all participants.

2.2. DNA Sampling and SNP selection

DNA was extracted from peripheral blood samples through the salting-out method and genotyped for 60 SNPs with Taqman® Genotyping OpenArray, Custom Format 64 QuantStudio12K. After extraction, DNA samples were stored at -20°C for no more than 3 years. They were defrosted for dilution and refrigerated right after. Openarray experiments were conducted within no more than 20 hours after dilution and in the meantime diluted DNA samples were stored at 4°C.

The plaque format allowed us to select a total of 60 SNPs. We selected 20 candidate SNPs from 8 genes based on schizophrenia's hypothesis of disrupted dopaminergic and glutamatergic transmission (*COMT*, *DAO*, *DAOA*, *DISC1*, *DTNBP1*, *NRG1*, *DRD2*, *DRD1*)^{12,17-24}. The

1
2
3 remaining 40 SNPs were selected among the most associated polymorphisms from genome-wide
4 association study (GWAS) from the International Schizophrenia Consortium case-control
5 sample²⁵. Excluding criteria for SNPs was unavailability among pre-designed TaqMan probes
6 and primers. Summary of investigated SNPs can be found in supplementary material(S1).
7
8
9

10 11 12 13 14 **2.3. Genotyping and quality assessment**

15 All 60 SNPs were determined with commercially available pre-designed TaqMan probes and
16 primers. The reactions were run in an Applied Biosystems QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR
17 System. We analyzed data using Thermo Fischer Connect™ genotyping app, which clusterizes
18 the samples in heterozygous and homozygous type 1 and type 2, based on fluorescence. 6 SNPs
19 were not adequately clusterized and were excluded from this study. The quality of the experiments
20 was assessed through Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) for each SNP, and 9 SNPs that were
21 not in HWE were also excluded. 45 SNPs were successfully genotyped. SNPs HWE and minor
22 allele frequency can be found in the supplementary material(S2).
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

33 34 35 **2.4. Statistical Analysis**

36 Normality was tested with Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk statistics. Between-group
37 differences were analyzed with chi-square statistics (categorical variables) and one-way ANOVA
38 or Mann-Whitney test (continuous variables) for parametric and non-parametric distributions,
39 respectively. Bonferroni post-hoc analysis was used, if applicable. Relationship between SNPs
40 and sample groups was analyzed with chi-square statistics. To correct for possible type-I error, p-
41 value was adjusted for multiple comparisons using the simpleM procedure, which is
42 recommended for SNP association studies²⁶. Accordingly, we used the obtained Meff for the
43 Bonferroni multiple comparisons p correction. IBM SPSS Statistics version 25.0 (Armonk, NY;
44 IBM corp) and R statistics version 4.2.2 for OS were used for analysis.
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

3. RESULTS

After follow-up, 4 subjects developed a psychotic disorder (schizophrenia=3, brief psychotic episode=1; 4.5%) and 12 a psychiatric disorder (depressive and anxiety disorders; 13.6%)(overall transition rate=18.2%).

There were no significant between-group differences for sociodemographics. Almost all SIPS and GAF scores significantly differed between UHR and controls—but did not differ between UHR converters and non-converters in post-hoc analysis(Table 1).

Comparing UHR individuals who converted to any psychiatric diagnosis(UHR-C) to those who did not(UHR-NC) plus control subjects, 4 SNPs showed statistically significant correlations. *DRD2*-rs6277 ($p=0.001$), *BANK1*-rs871061 ($p=0.010$), *DTNBP1*-rs6926401 ($p=0.043$), and r10162662 ($p=0.040$). Rs6277 survived correction for multiple comparisons ($p<0.00116$). Excluding control subjects (i.e., UHR-C versus UHR-NC), *DRD2*-rs6277 ($p<0.001$) and *DTNBP1*-rs6926401 ($p=0.043$) remained significant, plus *DRD1*-rs686 ($p=0.033$). Again, *DRD2*-rs6277 survived multiple comparisons correction(Table 2a). Narrowing conversion criterion to development of a psychotic disorder(UHR-psych) results for the *DRD2* rs6277 are replicated compared to the remaining UHR subjects ($p=0.001$, significant after correction), and also when controls are added ($p=0.002$).

Further examining the *DRD2*-rs6277, TT and CT genotypes were related to higher psychiatric morbidity on follow-up, with the T allele showing a dose-response relationship(Table 2b). UHR subjects with a psychotic disorder(UHR-psych) and those with other psychiatric disorders(UHR-Npsych) had the highest T allele frequency (75% and 58%, respectively). UHR who did not develop any psychiatric disorder(UHR-NC) and controls had the lowest T allele frequency (32% and 36%, respectively)($p=0.003$).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

4. DISCUSSION

Our study showed that DRD2 rs6277 was significantly related to transition to psychiatric disorders and to psychosis in a general population sample of UHR individuals. Moreover, the SNP's T allele was related to psychiatric morbidity in a dose-response fashion.

Few studies analyzed genetic polymorphisms in UHR samples to assess their influence in transition. Jagannath et al.¹² analyzed 6 SNPs related to DAO, DAOA and NRG1 in UHR individuals, but none was associated with conversion to psychosis. In Australian help-seeking UHR subjects, two NRG1 SNPs and one DAOA SNP were associated with transition¹³. Bousman et al.²⁷ assessed Korean UHR subjects in a prospective cohort, and a SNP related to the cytokine IL-1B was related with transition²⁸. Unlike the present work, these studies enrolled help-seeking individuals.

Concerning the SNP found, rs6277 is in one of the several genes coding the dopamine receptor DRD2. This specific neurotransmitter pathway is implicated with "aberrant salience" and the production of psychotic symptoms²⁹, and many studies demonstrated an association between rs6277 and schizophrenia. In meta-analytic studies³⁰⁻³², the risk allele was the C in Caucasian populations. But when they stratify by race, results are not the same for Asians. Accordingly, a study of 421 Chinese subjects with schizophrenia found the T allele to be associated with schizophrenia³³. This inconsistency for risk alleles is not unexpected, as it may be accounted for a phenomenon called flip-flop. It was described by Lin et al.³⁴ in 2007, and refers to the situation when opposite alleles of the same biallelic SNP are associated with the same trait. The flip-flop phenomenon can occur, for instance, when a variant is in linkage disequilibrium (LD) with an actual causal variant—in this case, the LD architecture may vary among different ethnic populations³⁴. Our results are thus aligned with previous reports on the association between rs6277 and psychosis, and the genotype's influence on neurobiology has yet to be investigated.

Our study has several limitations. First, our design has led to a small sample size, with relatively few individuals converting to psychosis. This was expected as a toll for a populational sampling to lessen the selection bias of help-seeking samples. Second, the number of SNPs studied led to the non-survival of several significant p-values found due to correction for multiple

1
2
3 comparisons procedures. Third, there's no GWAS assessing the risk of schizophrenia in the
4
5 Brazilian population. We tried to lessen this limitation by basing part of our research on a
6
7 European GWAS²⁵, as Brazilians have an important European genetic background³⁶.
8
9

10 To conclude, in our UHR cohort *DRD2* rs6277 was significantly related to transition to
11
12 psychosis and to psychiatric diagnosis. Our results encourage further investigation of rs6277 in
13
14 larger samples to assess its potential as an UHR genetic biomarker.
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

References

- 1 Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39:964–71.
- 2 Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll CU, Meyer-Lindenberg A, Millan MJ, Borgwardt S, et al. Prevention of Psychosis: Advances in Detection, Prognosis, and Intervention. *JAMA Psychiatry*. 2020;77:755–65.
- 3 van Os J, Guloksuz S. A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry*. 2017;16:200–6.
- 4 Ajnakina O, Morgan C, Gayer-Anderson C, Oduola S, Bourque F, Bramley S, et al. Only a small proportion of patients with first episode psychosis come via prodromal services: a retrospective survey of a large UK mental health programme. *BMC Psychiatry*. 2017;17:308.
- 5 Fridgen GJ, Aston J, Gschwandtner U, Pflueger M, Zimmermann R, Studerus E, et al. Help-seeking and pathways to care in the early stages of psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013;48:1033–43.
- 6 Colizzi M, Ruggeri M, Lasalvia A. Should we be concerned about stigma and discrimination in people at risk for psychosis? A systematic review. *Psychol Med*. 2020;50:705–26.
- 7 Simon AE, Velthorst E, Nieman DH, Linszen D, Umbricht D, de Haan L. Ultra high-risk state for psychosis and non-transition: A systematic review. *Schizophr Res*. 2011;132:8–17.
- 8 McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R, Nelson B. Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry*. 2018;17:133–42.
- 9 Loch AA. Schizophrenia, Not a Psychotic Disorder: Bleuler Revisited. *Front Psychiatry*. 2019;10:328.
- 10 Ota VK, Moretti PN, Santoro ML, Talarico F, Spindola LM, Xavier G, et al. Gene expression over the course of schizophrenia: from clinical high-risk for psychosis to chronic stages. *NPJ Schizophr*. 2019;5:5.
- 11 Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2017;81:9–20.
- 12 Jagannath V, Theodoridou A, Gerstenberg M, Francini M, Heekeren K, Correll CU, et al. Prediction Analysis for Transition to Schizophrenia in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: The Relationship of DAO, DAOA, and NRG1 Variants with Negative Symptoms and Cognitive Deficits. *Front Psychiatry*. 2017;8:292.
- 13 Bousman CA, Yung AR, Pantelis C, Ellis JA, Chavez RA, Nelson B, et al. Effects of NRG1 and DAOA genetic variation on transition to psychosis in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Transl Psychiatry*. 2013;3:e251–e251.
- 14 Loch AA, Chianca C, Alves TM, Freitas EL, Hortêncio L, Andrade JC, et al. Poverty, low education, and the expression of psychotic-like experiences in the general population of São Paulo, Brazil. *Psychiatry Res*. 2017;253:182–8.
- 15 Diniz GN, Santos PAMF, Andrade JC, Alves TM, Hortêncio L, van de Bilt MT, et al. Translation and validation of the Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS) to Portuguese. *Braz J Psychiatry*. 2021;43:560–2.
- 16 Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Ventura J, McFarlane W, et al. Prodromal Assessment With the Structured Interview for Prodromal Syndromes and the Scale of Prodromal Symptoms: Predictive Validity, Interrater Reliability, and Training to Reliability. *Schizophr Bull*. 2003;29:703–15.

- 17 Ahmadi L, Kazemi Nezhad SR, Behbahani P, Khajeddin N, Pourmehdi-Boroujeni M. Genetic Variations of DAOA (rs947267 and rs3918342) and COMT Genes (rs165599 and rs4680) in Schizophrenia and Bipolar I Disorder. *Basic Clin Neurosci*. 2018;9:429–38.
- 18 Betcheva ET, Mushiroda T, Takahashi A, Kubo M, Karachanak SK, Zaharieva IT, et al. Case-control association study of 59 candidate genes reveals the DRD2 SNP rs6277 (C957T) as the only susceptibility factor for schizophrenia in the Bulgarian population. *J Hum Genet*. 2009;54:98–107.
- 19 Duan J, Martinez M, Sanders AR, Hou C, Burrell GJ, Krasner AJ, et al. DTNBP1 (Dystrobrevin Binding Protein 1) and Schizophrenia: Association Evidence in the 3' End of the Gene. *Hum Hered*. 2007;64:97–106.
- 20 Gong X, Lu W, Kendrick KM, Pu W, Wang C, Jin L, et al. A brain-wide association study of DISC1 genetic variants reveals a relationship with the structure and functional connectivity of the precuneus in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2014;35:5414–30.
- 21 Gozukara Bag HG. Association between COMT gene rs165599 SNP and schizophrenia: A meta-analysis of case-control studies. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6:845–54.
- 22 Hall J, Whalley HC, Job DE, Baig BJ, McIntosh AM, Evans KL, et al. A neuregulin 1 variant associated with abnormal cortical function and psychotic symptoms. *Nat Neurosci*. 2006;9:1477–8.
- 23 Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisanté-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A, et al. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2002;71:1296–302.
- 24 Zhu F, Yan C, Wang Q, Zhu Y, Zhao Y, Huang J, et al. An association study between dopamine D1 receptor gene polymorphisms and the risk of schizophrenia. *Brain Res*. 2011;1420:106–13.
- 25 International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009;460:748–52.
- 26 Gao X. Multiple testing corrections for imputed SNPs. *Genet Epidemiol*. 2011;35:154–8.
- 27 Bousman CA, Lee TY, Kim M, Lee J, Mostaid MS, Bang M, et al. Genetic variation in cytokine genes and risk for transition to psychosis among individuals at ultra-high risk. *Schizophr Res*. 2018;195:589–90.
- 28 Bousman CA, Lee TY, Kim M, Lee J, Mostaid MS, Bang M, et al. Genetic variation in cytokine genes and risk for transition to psychosis among individuals at ultra-high risk. *Schizophr Res*. 2018;195:589–90.
- 29 Kesby JP, Eyles DW, McGrath JJ, Scott JG. Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience. *Transl Psychiatry*. 2018;8:1–12.
- 30 Liu L, Fan D, Ding N, Hu Y, Cai G, Wang L, et al. The relationship between DRD2 gene polymorphisms (C957T and C939T) and schizophrenia: A meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2014;583:43–8.
- 31 He H, Wu H, Yang L, Gao F, Fan Y, Feng J, et al. Associations between dopamine D2 receptor gene polymorphisms and schizophrenia risk: a PRISMA compliant meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;Volume 12:3129–44.
- 32 González-Castro TB, Hernández-Díaz Y, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA, Genis-Mendoza A, et al. The role of C957T, TaqI and Ser311Cys polymorphisms of the DRD2 gene in schizophrenia: systematic review and meta-

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

analysis. *Behav Brain Funct BBF*. 2016;12:29.

33 Fan H, Zhang F, Xu Y, Huang X, Sun G, Song Y, et al. An association study of DRD2 gene polymorphisms with schizophrenia in a Chinese Han population. *Neurosci Lett*. 2010;477:53–6.

34 Lin P-I, Vance JM, Pericak-Vance MA, Martin ER. No Gene Is an Island: The Flip-Flop Phenomenon. *Am J Hum Genet*. 2007;80:531–8.

35 Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022;604:502–8.

36 Souza AM de, Resende SS, Sousa TN de, Brito CFA de. A systematic scoping review of the genetic ancestry of the Brazilian population. *Genet Mol Biol*. 2019;42:495–508.

For Review Only

LIST OF ABBREVIATIONS

General	Genetics
UHR-C: at-risk mental state subjects who converted to a psychiatric disorder	BANK1: B-cell scaffold protein with ankyrin repeats 1
UHR-NC: at-risk mental state subjects who did not convert to a psychiatric disorder	COMT: catechol-O-methyl-transferase
UHR-Npsych: at-risk mental state subjects who converted to a non-psychotic disorder	DAO: D-amino acid oxidase
UHR-psych: at-risk mental state subjects who converted to a psychotic disorder	DAOA: D-amino acid oxidase activator
UHR: at-risk mental state	DISC1: disrupted in schizophrenia 1
CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa	DRD1: Dopamine Receptor D1 (protein)
DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition	DRD2: Dopamine Receptor D2 (protein)
SIPS: Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes	DTNBP1: dystrobrevin binding protein 1
UHR: ultra-high risk	GWAS: genome-wide association studies
	HWE: Hardy-Weinberg equilibrium
	LD: Linkage disequilibrium
	NRG1: neuregulin 1
	SNP: single nucleotide polymorphism

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate

The present study was approved by the National Research Ethics Commission (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP #53536816.0.0000.0065) and was performed in accordance with the relevant guidelines and regulations, including the Declaration of Helsinki.

Availability of data and materials

The datasets of SNPs analyzed during the current study are available in the NCBI's dbSNP repository, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>. The datasets of clinical and genetical data from sample used during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This work was supported by Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Sao Paulo (FAPESP), Brazil (Grant #: 2016/09069-1).

Authors' contributions

WR, WFG, AAL conceived the study. JHM designed the OpenArray plaques and together with GLY and LLT analyzed genotyping data. LH, JCA, TMA, MHS, MTB collected the data from SIPS interviews and clinical evaluations of the sample and contributed to the discussions of the project. JHM wrote the main manuscript. All authors reviewed and approved the manuscript.

Acknowledgements

The Laboratory of Neuroscience LIM27 receives financial support from the Associação Beneficente Alzira Denise Hertzog da Silva.

Table 1 — Sociodemographic and clinical characteristics of the sample

Variable	UHR	UHR	Controls	p ⁺
	Converters (n=16)	Non-converters (n=72)	(n=130)	
Sex; female (n, %)	9 (56.3%)	49 (68.1%)	74 (56.9%)	0.281
Socioeconomic class; C, middle income (n, %)	10 (62.5%)	39 (55.7%)	73 (57.0%)	0.565
Age (mean, SD)	25.3 (4.2)	24.6 (4.0)	25.2 (4.3)	0.602
Education (mean, SD)	10.5 (2.6)	10.9 (1.9)	11.0 (2.1)	0.670
SIPS (mean, SD)				
P1 – Unusual thought content/Delusional ideas	2.4 (1.7)	2.1 (1.5)	0.6 (0.8)	<0.001
P2 – Suspiciousness/Persecutory ideas	2.9 (1.4)	2.3 (1.4)	0.7 (0.9)	<0.001
P3 – Grandiosity	0.4 (0.8)	0.4 (0.8)	0.3 (0.7)	0.572
P4 – Perceptual abnormalities/Hallucinations	3.5 (1.3)	2.9 (1.8)	0.6 (0.9)	<0.001
P5 – Disorganized communication	0.7 (1.1)	0.5 (1.0)	0.2 (0.6)	0.027
N1 – Social anhedonia	0.9 (1.1)	1.3 (1.6)	0.2 (0.7)	<0.001
N2 – Avolition	1.2 (1.5)	0.9 (1.4)	0.2 (0.6)	<0.001
N3 – Expression of emotion	0.8 (1.0)	0.5 (0.9)	0.1 (0.4)	<0.001
N4 – Experience of emotions and self	0.9 (1.0)	0.7 (1.0)	0.2 (0.7)	<0.001
N5 – Ideational richness	0.8 (0.8)	1.5 (1.6)	0.6 (1.1)	<0.001 ⁺⁺
N6 – Occupational functioning	0.8 (1.4)	0.6 (1.1)	0.2 (0.6)	0.004
D1 – Odd behavior and appearance	0.1 (0.3)	0.4 (0.8)	0.1 (0.5)	0.029 ⁺⁺
D2 – Bizarre thinking	0.4 (0.9)	0.3 (0.7)	0.0 (0.2)	0.016
D3 – Trouble with focus and attention	1.6 (1.4)	1.6 (1.4)	0.6 (1.0)	<0.001
D4 – Personal hygiene	0.2 (0.6)	0.2 (0.7)	0.0 (0.0)	0.030
G1 – Sleep disturbance	2.0 (1.7)	1.3 (1.5)	0.6 (0.9)	<0.001
G2 – Dysphoric mood	2.3 (1.4)	1.9 (1.5)	0.9 (1.3)	<0.001
G3 – Motor disturbances	0.3 (0.7)	0.3 (0.6)	0.1 (0.3)	0.026
G4 – Impaired tolerance to normal stress	2.0 (1.3)	1.4 (1.5)	0.8 (1.7)	0.005
GAF – Global assessment of functional scale	62.9 (13.9)	70.9 (12.3)	81.2 (8.3)	<0.001
UHR syndromes: * Attenuated Positive Symptom Syndrome (APS)	15 (93.7)	67 (93.1%)	—	0.522
Brief Intermittent Psychotic Syndrome (BIPS)	1 (6.3%)	5 (6.9%)		
Genetic Risk and Deterioration Syndrome (GRD)	1 (6.3%)	1 (1.4%)		

Bold: significant correlation

⁺ For all significant p-values described, post-hoc analysis indicated no significant difference between UHR groups, but significant differences between both and controls.

⁺⁺ In post-hoc analysis, controls and UHR-converters did not differ, but they differed to UHR non-converters.

* Not mutually exclusive

Table 2 — Genotype and allele frequency of UHR groups and controls subjects

a)

Variable	UHR-C (n=16)	Controls + UHR-NC (n=205)	p	UHR-C (n=16)	UHR-NC (n=72)	p
Rs6277 TT	43.8% ^a	11.6% ^a	0.001	43.8% ^b	7.4% ^a	<0.001
CT	37.5% ^a	45.5% ^a		37.5% ^a	49.5% ^a	
CC	18.8% ^a	42.9% ^a		18.8% ^a	44.1% ^a	

^{a,b} Superscript letters indicate groups that don't significantly differ between themselves

b)

a) rs6277 Genotype frequencies of converters (UHR-C) compared to other groups. b) rs6277 allele frequency for the several groups examined in the study. Acronyms:
 UHR-psych: UHR subjects who developed a psychotic disorder
 UHR-Npsych: UHR subjects who developed a non-psychotic psychiatric disorder
 UHR-C: UHR subjects who developed any psychiatric disorder (UHR-psych + UHR-Npsych)
 UHR-NC: non-converters UHR, i.e., subjects who did not develop any psychiatric disorder
 Control: control subjects

ANEXO C - Comprovante de Submissão



Júlia Hatagami Marques <julia.marques@usp.br>

Brazilian Journal of Psychiatry - Manuscript ID BJP-2023-BC-3044.R2

1 mensagem

BJP Editorial Office <onbehalfof@manuscriptcentral.com>

22 de fevereiro de 2023 às 16:42

Responder a: editorial@abp.org.br

Para: alexandre.loch@usp.br

Cc: julia.marques@usp.br, ledatalib@gmail.com, lucas.osh@gmail.com, juliocdandrade@gmail.com, tanalves@uol.com.br, mauricio.serpa@hotmail.com, glyamamoto@gmail.com, martinus.bilt@gmail.com, wulf.roessler@uzh.ch, gattaz@usp.br, alexandre.loch@usp.br

22-Feb-2023

Dear Dr. Loch:

Your manuscript entitled "Dopamine receptor D2 genetic polymorphism associated with transition to mental disorders in a cohort of individuals with at-risk mental state for psychosis" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Brazilian Journal of Psychiatry.

Your manuscript ID is BJP-2023-BC-3044.R2.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/rbp-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/rbp-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Brazilian Journal of Psychiatry.

Sincerely,
Editorial Office | Braz J Psychiatry
editorial@abp.org.br

ANEXO D – SIPS

P. SINTOMAS POSITIVOS**P.1. CONTEÚDO INCOMUM DO PENSAMENTO/IDEIAS DELIRANTES**

As seguintes questões são organizadas em setores e exploram tanto pensamento psicótico, deliróide, quanto não psicótico, conteúdo anormal do pensamento.

Essas experiências são ranqueadas na Escala SOPS P1 ao final das questões.

S=SIM

N=NÃO

SI=SEM INFORMAÇÃO

PERPLEXIDADE E HUMOR DELIRANTE**PESQUISA:**

- | | |
|---|-----------------------------------|
| 1. Você já teve a sensação de que algo estranho está acontecendo, ou de que alguma coisa está errada, que você não consegue explicar? | N SI S (Registrar Qualificadores) |
| 2. Algumas vezes você já teve dúvidas sobre algo que você vivenciou, se era real ou imaginário? | N SI S (Registrar Qualificadores) |
| 3. Pessoas conhecidas ou o ambiente ao seu redor já lhe parecem estranhos? Pareceram confusos? Irreais? Não pertencentes ao mundo real? Alienígena? Não humano? Do mal? | N SI S (Registrar Qualificadores) |
| 4. A sua experiência do tempo já pareceu ter mudado? De estar anormalmente rápida, ou anormalmente devagar? | N SI S (Registrar Qualificadores) |
| 5. Você já vivenciou eventos exatamente como se você já os tivesse vivenciado anteriormente? | N SI S (Registrar Qualificadores) |
| | N SI S (Registrar Qualificadores) |

QUALIFICADORES: Para todas as respostas "S", registre:

- **DESCRIÇÃO-INÍCIO-DURAÇÃO-FREQUÊNCIA**
- **GRAU DE SOFRIMENTO: Como é esta vivência para você? Ela te incomoda?**
- **GRAU DE INTERFERÊNCIA NA VIDA: Você em algum momento reage a esta vivência? Ter esta vivência alguma vez já fez você fazer coisas de maneira diferente de seu habitual?**
- **GRAU DE CRENÇA/SIGNIFICADO: Como você explica esta vivência? Em algum momento você já sentiu que ela poderia ser algo criado por sua mente? Você acha que ela é real?**

SINTOMAS DE PRIMEIRA ORDEM**Pesquisa:**

- | | |
|--|-----------------------------------|
| 1. Você já sentiu que não está no controle das suas próprias ideias ou pensamentos? | N SI S (Registrar Qualificadores) |
| 2. Você já sentiu como se de alguma forma pensamentos fossem colocados ou retirados da sua cabeça? Você já sentiu que alguma pessoa ou alguma força poderiam estar controlando ou interferindo com o seu pensamento? | N SI S (Registrar Qualificadores) |
| 3. Você já sentiu como se seus pensamentos estivessem sendo ditos em tom alto e que outras pessoas pudessem ouvi-los? | N SI S (Registrar Qualificadores) |
| 4. Você já pensou que outras pessoas poderiam ler sua mente? | N SI S (Registrar Qualificadores) |
| 5. Você já pensou que poderia ler a mente de outras pessoas? | N SI S (Registrar Qualificadores) |
| 6. Você já sentiu que o rádio ou a TV estavam se comunicando diretamente com você? | N SI S (Registrar Qualificadores) |

QUALIFICADORES: Para todas as respostas "S", registre:

- **DESCRIÇÃO-INÍCIO-DURAÇÃO-FREQUÊNCIA**
- **GRAU DE SOFRIMENTO: Como é esta vivência para você? Ela te incomoda?**
- **GRAU DE INTERFERÊNCIA NA VIDA: Você em algum momento reage a esta vivência? Ter esta vivência alguma vez já fez você fazer coisas de maneira diferente de seu habitual?**
- **GRAU DE CRENÇA/SIGNIFICADO: Como você explica esta vivência? Em algum momento você já sentiu que ela poderia ser algo criado por sua mente? Você acha que ela é real?**

IDEIAS SUPERVALORIZADAS**Pesquisa:**

- | | |
|--|-----------------------------------|
| 1. Você já teve fortes crenças ou sensações que são muito importantes para você, como coisas sobre religião, filosofia, ou política? | N SI S (Registrar Qualificadores) |
| 2. Você sonha muito acordado(a) ou se vê muito preocupado(a) com estórias, fantasias, ou ideias? Você já se sentiu confuso(a) sobre se algo é real ou da sua imaginação? | N SI S (Registrar Qualificadores) |
| 3. Você sabe o que significa ser supersticioso(a)? Você é supersticioso(a)? Isso afeta o seu comportamento? | N SI S (Registrar Qualificadores) |
| 4. As outras pessoas falam que suas ideias ou crenças são incomuns ou bizarras? Se sim, quais são essas ideias ou crenças? | N SI S (Registrar Qualificadores) |
| 5. Você já sentiu que poderia prever o futuro? | N SI S (Registrar Qualificadores) |

QUALIFICADORES: Para todas as respostas "S", registre:

- **DESCRIÇÃO-INÍCIO-DURAÇÃO-FREQUÊNCIA**
- **GRAU DE SOFRIMENTO: Como é esta vivência para você? Ela te incomoda?**
- **GRAU DE INTERFERÊNCIA NA VIDA: Você em algum momento reage a esta vivência? Ter esta vivência alguma vez já fez você fazer coisas de maneira diferente de seu habitual?**
- **GRAU DE CRENÇA/SIGNIFICADO: Como você explica esta vivência? Em algum momento você já sentiu que ela poderia ser algo criado por sua mente? Você acha que ela é real?**

OUTROS PENSAMENTOS INCOMUNS/IDEIAS DELIRÓIDES**PESQUISA:**

- | | |
|--|--|
| 1. (Ideias somáticas) Você já se preocupou de que poderia haver algo de estranho com seu corpo ou com sua saúde? | N SI S (Registrar Qualificadores) |
| 2. (Ideias niilistas) Você já sentiu como se talvez você não existisse? Você já pensou que talvez o mundo não exista? | N SI S (Registrar Qualificadores) |
| 3. (Ideias de culpa) Você já se viu pensando muito em como ser uma boa pessoa, ou começou a acreditar que talvez você mereça ser punido(a) de alguma maneira? | N SI S (Registrar Qualificadores) |

IDEIAS NÃO PERSECUTÓRIAS DE REFERÊNCIA**PESQUISA:**

- | | |
|--|--|
| 1. Você já sentiu que as coisas que acontecem ao seu redor tem um significado especial apenas para você? | N SI S (Registrar Qualificadores) |
| 2. Você já teve a sensação de que é o centro das atenções de outras pessoas? Você já sentiu que elas tinham intenções ruins ou negativas? | N SI S (Registrar Qualificadores) |

QUALIFICADORES: Para todas as respostas "S", registre:

- **DESCRIÇÃO-INÍCIO-DURAÇÃO-FREQUÊNCIA**
- **GRAU DE SOFRIMENTO: Como é esta vivência para você? Ela te incomoda?**
- **GRAU DE INTERFERÊNCIA NA VIDA: Você em algum momento reage a esta vivência? Ter esta vivência alguma vez já fez você fazer coisas de maneira diferente de seu habitual?**
- **GRAU DE CRENÇA/SIGNIFICADO: Como você explica esta vivência? Em algum momento você já sentiu que ela poderia ser algo criado por sua mente? Você acha que ela é real?**

P1 - DESCRIÇÃO: CONTEÚDO INCOMUM DO PENSAMENTO/IDEIAS DELIRANTES

1. Perplexidade e humor delirante. Erros da mente, como a sensação de que algo estranho está para acontecer ou confusão e perplexidade sobre o que é real ou imaginário. Aquilo que é familiar parece estranho, confuso, ameaçador, sinistro, ou tem um significado especial. Sensação de que ele/ela mesmo/a, os outros ou o mundo mudaram. Mudanças na percepção do tempo. Experiência de Déjà vu.
2. Ideias não persecutórias de referencia.
3. Fenomenologia de primeira ordem. Alterações do pensamento como inserção/ interferência/ roubo/ irradiação/ telepatia/ controle externo/ mensagens de rádio e TV.
4. Crenças sobrevalorizadas. Preocupação com ideias valorizadas anormais (religião/meditação/filosofia/temas existenciais). Pensamento mágico que influencia o comportamento e é inconsistente com as normas culturais (p.ex. tornar-se supersticioso, acreditar em clarividência, crenças religiosas anormais).
5. Ideias incomuns sobre o corpo, sobre culpa, niilismo, sobre ciúmes e religião. Delírios podem estar presentes mas não são bem organizados e não são mantidos de maneira persistente.

As ancoras em cada escala tem intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das ancoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

Conteúdo incomum do pensamento/ideias delirantes **Escala de Gravidade (circule um)**

0 Ausente	1 Presença Questionável	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente Grave	5 Grave mas não psicótico	6 Grave e psicótico
	Erros da mente que são intrigantes. Sensação de que algo está diferente.	Demasiadamente interessado em um mundo fantasioso. Ideias valorizadas/crenças incomuns. Algumas superstições além do que seria esperado pela maioria das pessoas dentro das mesmas normas culturais.	Eventos mentais imprevistos que são confusos, indesejados, e não facilmente ignorados. Experiências parecem significativas porque são recorrentes e não vão embora. Funcionamento pessoal na maioria vezes habitual.	Sensação de que ideias/experiências / crenças talvez estejam vindo de fora de si ou de que talvez elas sejam reais, mas a dúvida permanece intacta. Perturbado, aborrecido. Pode afetar o funcionamento.	Experiências são familiares, são antecipadas. Dúvida pode ser induzida pela evidencia do contrario e opiniões de outras pessoas. Angustiantemente real. Afeta funcionamento diário.	Convicção delirante (sem duvida) de maneira pelo menos intermitente. Interfere persistentemente com o pensamento, sentimento, relações sociais, e/ou comportamento.

Avaliação baseada em:

Para Sintomas Pontuados em Nível 3 ou mais			
Início de Sintomas	Piora de Sintomas	Frequência de Sintomas	Melhor Explicado
Registre a data quando um sintoma positivo alcançou ao menos 3 pela primeira vez: <input type="checkbox"/> “Sempre, desde que eu me lembro” <input type="checkbox"/> Data de Início ___/___ Mês/Ano	Registre a data mais recente quando um sintoma positivo, atualmente pontuado como 3 a 6, apresentou uma piora de ao menos um ponto: Data de Piora ___/___ Mês/Ano	Assinale todos que se aplicam: <input type="checkbox"/> $\geq 1\text{h/d}$, $\geq 4\text{d/sem}$ <input type="checkbox"/> \geq vários minutos/d, $\geq 1\text{x/mês}$ <input type="checkbox"/> $\geq 1\text{x/sem}$ <input type="checkbox"/> nenhuma das acima	Sintomas são melhor explicado por outro transtorno do DSM. Assinale apenas um: <input type="checkbox"/> Possivelmente Sim <input type="checkbox"/> Possivelmente Não

P.2. SUSPICÁCIA/IDEIAS PERSECUTÓRIAS

As seguintes questões exploram ideias paranóides de referencia, pensamento paranóide ou suspicácia. Essas experiências são ranqueadas na Escala SOPS P2 ao final das questões.

Suspiciácia/Ideias Persecutórias

Pesquisa:

- Você já sentiu que as pessoas a sua volta pensam sobre você de uma maneira negativa? Você já descobriu depois que isso não era verdade ou que suas suspeitas eram infundadas?**

N SI S (Registrar Qualificadores)
- Você já se sentiu desconfiado(a) ou suspeitando de outras pessoas?**

N SI S (Registrar Qualificadores)
- Você já se percebeu prestando muita atenção no que está acontecendo à sua volta para se sentir seguro(a)?**

N SI S (Registrar Qualificadores)
- Você já se sentiu sendo observado(a) ou vigiado(a)?**

N SI S (Registrar Qualificadores)
- Você já sentiu como se as outras pessoas quisessem machucar você? Você tem alguma ideia de quem poderia ser?**

N SI S (Registrar Qualificadores)

QUALIFICADORES: Para todas as respostas “S”, registre:

- **DESCRIÇÃO-INÍCIO-DURAÇÃO-FREQUÊNCIA**
- **GRAU DE SOFRIMENTO: Como é esta vivência para você? Ela te incomoda?**
- **GRAU DE INTERFERÊNCIA NA VIDA: Você em algum momento reage a esta vivência? Ter esta vivência alguma vez já fez você fazer coisas de maneira diferente de seu habitual?**
- **GRAU DE CRENÇA/SIGNIFICADO: Como você explica esta vivência? Em algum momento você já sentiu que ela poderia ser algo criado por sua mente? Você acha que ela é real?**

P2 - DESCRIÇÃO: SUSPICÁCIA/IDEIAS PERSECUTÓRIAS

1. Ideias persecutórias de referencia.
2. Suspici cia ou pensamento paran oide.
3. Apresenta atitude de cautela ou abertamente desconfiada que pode refletir convicção delirante e atrapalha a entrevista e/ou o comportamento.

As ancoras em cada escala tem intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não   necessário apresentar todo critério em cada uma das ancoras para assinalar uma classifica o específica. A base para a classifica o inclui tanto observa es do entrevistador quanto relatos do paciente.

Suspici cia/Ideias Persecutórias

Escala de Gravidade (circule um)

0 Ausente	1 Presença Questionável	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente Grave	5 Grave mas não psicótico	6 Grave e psicótico
	Cautela/ cauteloso	Preocupa�es sobre segurança. Hipervigil�ncia sem uma clara fonte de perigo	Preocupa�es de que as pessoas não são confiáveis e/ou abrigam m�s inten�es. Sensa�o de inquieta�o e necessidade de vigilância (geralmente não focada). Desconfiado. Recorrente (apesar de infundado) sensac�o de que as pessoas talvez estejam pensando ou dizendo coisas negativas sobre a pessoa.	Pensamentos de estar sendo objeto de aten�o negativa. Sensa�o de que as pessoas podem querer fazer o mal. Presença de ceticismo com rela�o a si próprio. Preocupado, afrito. Pode afetar funcionamento diário. Pode apresentar-se defensivo quando questionado.	Crenças sobre perigo de inten�es hostis dos outros. Ceticismo e perspectiva negativa podem prevalecer mesmo com evidencia ou opinião de outros desconfirmando. Ansioso, perturbado. Apresenta�o defensiva pode diminuir informa�o obtida na entrevista.	Convic�o paran�oide delirante (sem duvida), ao menos intermitentemente. Assustado, evitativo, vigilante. Interfere persistentemente com pensamento, sentimentos, rela�es sociais, e/ou comportamento.

Avalia o baseada em:

Para Sintomas Pontuados em Nível 3 ou mais			
Início de Sintomas	Piora de Sintomas	Frequência de Sintomas	Melhor Explicado
Registre a data quando um sintoma positivo alcançou ao menos 3 pela primeira vez: <input type="checkbox"/> "Sempre, desde que eu me lembro" <input type="checkbox"/> Data de Início ___/___ Mês/Ano	Registre a data mais recente quando um sintoma positivo, atualmente pontuado como 3 a 6, apresentou uma piora de ao menos um ponto: Data de Piora ___/___ Mês/Ano	Assinale todos que se aplicam: <input type="checkbox"/> $\geq 1\text{h/d}$, $\geq 4\text{d/sem}$ <input type="checkbox"/> \geq vários minutos/d, $\geq 1\text{x/mês}$ <input type="checkbox"/> $\geq 1\text{x/sem}$ <input type="checkbox"/> nenhuma das acima	Sintomas são melhor explicado por outro transtorno do DSM. Assinale apenas um: <input type="checkbox"/> Possivelmente Sim <input type="checkbox"/> Possivelmente Não

P.3. IDEIAS GRANDIOSAS

As seguintes questões exploram grandiosidade psicótica, grandiosidade não psicótica, e auto estima inflada. Essas questões são ranqueadas na Escala SOPS P3 ao final das questões.

IDEIAS GRANDIOSAS

P3 DESCRIÇÃO: IDEIAS GRANDIOSAS

1. Opinião própria exagerada e senso de superioridade irreal.
2. Alguma expansividade e orgulho.
3. Delírios grandiosos ocasionais bem delimitados que podem influenciar o comportamento.

As ancoras em cada escala tem intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das ancoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

Ideias Grandiosas

Escala de Gravidade (circule um)

0 Ausente	1 Presença Questionável	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente Grave	5 Grave mas não psicótico	6 Grave e psicótico
	Pensamentos privados de ser melhor que os outros.	Pensamentos majoritariamente privados de ser talentoso, compreensível ou ter algum dom.	Ideias de ser anormalmente talentoso, poderoso ou especial e ter expectativas exageradas. Pode ser expansivo mas pode ser redirecionado para o próprio cotidiano.	Crenças de ter talentos, influência e habilidades. Metas irreais que podem afetar planos e funcionamento, mas é responsivo a limitações e preocupações dos outros/de terceiros.	Crenças persuasivas/ fortes de intelecto superior, atratividade, poder ou fama. Ceticismo e modéstia somente podem ser estimuladas pelo esforço de terceiros. Afeta o funcionamento.	Delírios de grandiosidade com convicção (sem duvida) pelo menos intermitentemente. Interfere persistentemente com o pensamento, sentimentos, relações sociais, ou comportamento.

Avaliação baseada em:

Para Sintomas Pontuados em Nível 3 ou mais			
Início de Sintomas	Piora de Sintomas	Frequência de Sintomas	Melhor Explicado
Registre a data quando um sintoma positivo alcançou ao menos 3 pela primeira vez: <input type="checkbox"/> “Sempre, desde que eu me lembro” <input type="checkbox"/> Data de Início ___/___ Mês/Ano	Registre a data mais recente quando um sintoma positivo, atualmente pontuado como 3 a 6, apresentou uma piora de ao menos um ponto: Data de Piora ___/___ Mês/Ano	Assinale todos que se aplicam: <input type="checkbox"/> $\geq 1\text{h/d}$, $\geq 4\text{d/sem}$ <input type="checkbox"/> \geq vários minutos/d, $\geq 1\text{x/mês}$ <input type="checkbox"/> $\geq 1\text{x/sem}$ <input type="checkbox"/> nenhuma das acima	Sintomas são melhor explicado por outro transtorno do DSM. Assinale apenas um: <input type="checkbox"/> Possivelmente Sim <input type="checkbox"/> Possivelmente Não

P.4. ALTERAÇÕES SENSOPERCEPTIVAS / ALUCINAÇÕES

As seguintes questões exploram tanto alucinações como alterações de percepção não psicóticas. Essas questões são ranqueadas na Escala SOPS P4 ao final das questões.

DISTORÇÕES PERCEPTIVAS, ILUSÕES, ALUCINAÇÕES

PESQUISA:

1. **Você já sentiu como se sua mente estivesse te enganando? N SI S**
(Registre Qualificadores)

QUALIFICADORES: Para todas as respostas “S”, registre:

- **DESCRIÇÃO-INÍCIO-DURAÇÃO-FREQUÊNCIA**
- **GRAU DE SOFRIMENTO: Como é esta vivência para você? Ela te incomoda?**
- **GRAU DE INTERFERÊNCIA NA VIDA: Você em algum momento reage a esta vivência? Ter esta vivência alguma vez já fez você fazer coisas de maneira diferente de seu habitual?**
- **GRAU DE CRENÇA/SIGNIFICADO: Como você explica esta vivência? Em algum momento você já sentiu que ela poderia ser algo criado por sua mente? Você acha que ela é real?**

DISTORÇÕES AUDITIVAS, ILUSÕES, ALUCINAÇÕES

PESQUISA:

1. **Você já sentiu como se os seus ouvidos estivessem te enganando? N SI S (Registrar Qualificadores)**
2. **Você está se sentindo mais sensível aos sons? Os sons parecem diferentes? Mais altos ou mais baixos? N SI S (Registrar Qualificadores)**
3. **Você já ouviu sons incomuns como golpes, estalos, assobios, sinos nos seus ouvidos? N SI S (Registrar Qualificadores)**
4. **Você já pensou que estivesse ouvindo sons e depois percebeu que provavelmente não havia nada naquele local? N SI S (Registrar Qualificadores)**
5. **Você já ouviu seus próprios pensamentos como se eles estivessem sendo falados fora da sua cabeça? N SI S (Registrar Qualificadores)**
6. **Você já ouviu uma voz que outros não acreditassem ou não pudessem ouvir? Isso soa claro como uma voz falando contigo como eu estou falando agora? Isso poderia ser seus próprios pensamentos ou isso é claramente uma voz falando alto? N SI S (Registrar Qualificadores)**

N SI S (Registrar Qualificadores)

DISTORÇÕES VISUAIS, ILUSÕES, ALUCINAÇÕES**PESQUISA:**

1. Você já sentiu como se sua visão estivesse te enganando? **N SI S (Registrar Qualificadores)**
2. Você parece estar mais sensível à luz, ou as coisas que você vê parecem ser diferentes em cor, brilho ou elas estão mais embotadas? Elas parecem ter mudado de alguma outra maneira? **N SI S (Registrar Qualificadores)**
3. Você já viu coisas incomuns como clarões de luz, chamas, figuras vagas, sombras, ou movimentos com o canto do olho? **N SI S (Registrar Qualificadores)**
4. Você já pensou que estivesse vendo pessoas, animais, ou coisas, mas então percebeu que elas não estavam ali? Você já viu coisas? **N SI S (Registrar Qualificadores)**
5. Você já viu coisas que outras pessoas não conseguem ou parecem não ver? **N SI S (Registrar Qualificadores)**

N SI S (Registrar Qualificadores)

QUALIFICADORES: Para todas as respostas “S”, registre:

- **DESCRIÇÃO-INÍCIO-DURAÇÃO-FREQUÊNCIA**
- **GRAU DE SOFRIMENTO: Como é esta vivência para você? Ela te incomoda?**
- **GRAU DE INTERFERÊNCIA NA VIDA: Você em algum momento reage a esta vivência? Ter esta vivência alguma vez já fez você fazer coisas de maneira diferente de seu habitual?**
- **GRAU DE CRENÇA/SIGNIFICADO: Como você explica esta vivência? Em algum momento você já sentiu que ela poderia ser algo criado por sua mente? Você acha que ela é real?**

DISTORÇÕES SOMÁTICAS, ILUSÕES, ALUCINAÇÕES**PESQUISA:**

1. Você já percebeu alguma sensação corpórea incomum, como formigamento, puxão, pressão, dores, queimação, frio, entorpecimento, vibração ou eletricidade? **N SI S (Registre**

Qualificadores)

DISTORÇÕES OLFATÓRIAS E GUSTATÓRIAS, ILUSÕES, ALUCINAÇÕES**PESQUISA:**

1. Você já sentiu cheiro ou gosto de coisas que outras pessoas não sentem? **N SI S (Registre**

Qualificadore

s)

QUALIFICADORES: Para todas as respostas “S”, registre:

- **DESCRIÇÃO-INÍCIO-DURAÇÃO-FREQUÊNCIA**
 - **GRAU DE SOFRIMENTO: Como é esta vivência para você? Ela te incomoda?**
 - **GRAU DE INTERFERÊNCIA NA VIDA: Você em algum momento reage a esta vivência? Ter esta vivência alguma vez já fez você fazer coisas de maneira diferente de seu habitual?**
 - **GRAU DE CRENÇA/SIGNIFICADO: Como você explica esta vivência? Em algum momento você já sentiu que ela poderia ser algo criado por sua mente? Você acha que ela é real?**
-
-

P5 Descrição: Comunicação Desorganizada

1. Discurso estranho. Vago, metaforicamente muito elaborado, estereotipado.
2. Discurso confuso, atrapalhado, acelerado ou lento, usando palavras erradas, conversando sobre coisas irrelevantes ao contexto ou descarrilhamento.
3. Associações frouxas ou bloqueios podem estar presentes e tornar o discurso difícil de ser acompanhado ou ininteligível.

As ancoras em cada escala tem intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das ancoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

comunicação desorganizada Escala de Gravidade (circule um)

0 Ausente	1 Presença Questionável	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente Grave	5 Grave mas não psicótico	6 Grave e psicótico
	Palavras ou frases ocasionais não fazem sentido	Discurso é ligeiramente vago, confuso, excessivamente elaborado ou estereotipado.	Palavras incorretas, tópicos irrelevantes. Sai da linha, mas se redireciona sozinho.	Discurso é circunstancial (por exemplo raramente atingindo o ponto). Dificuldade em direcionar sentenças para um objetivo. Pausas repentinas. Pode ser redirecionado com questões ocasionais e estruturação.	Discurso tangencial (por exemplo, nunca atinge o ponto). Alguma perda de associações ou bloqueio. Pode ser reorientado rapidamente com frequentes intervenções ou questões.	Comunicação persistentemente frouxa, irrelevante, ou bloqueada e ininteligível quando sob mínima pressão ou quando o conteúdo da comunicação é complexo. Não responsivo à estruturação do entrevistador.

Avaliação baseada em:

Para Sintomas Pontuados em Nível 3 ou mais			
Início de Sintomas	Piora de Sintomas	Frequência de Sintomas	Melhor Explicado
Registre a data quando um sintoma positivo alcançou ao menos 3 pela primeira vez: <input type="checkbox"/> “Sempre, desde que eu me lembro” <input type="checkbox"/> Data de Início ___/___	Registre a data mais recente quando um sintoma positivo, atualmente pontuado como 3 a 6, apresentou uma piora de ao menos um ponto: Data de Piora ___/___ Mês/Ano	Assinale todos que se aplicam: <input type="checkbox"/> $\geq 1\text{h/d}$, $\geq 4\text{d/sem}$ <input type="checkbox"/> \geq vários minutos/d, $\geq 1\text{x/mês}$ <input type="checkbox"/> $\geq 1\text{x/sem}$ <input type="checkbox"/> nenhuma das acima	Sintomas são melhor explicado por outro transtorno do DSM. Assinale apenas um: <input type="checkbox"/> Possivelmente Sim <input type="checkbox"/> Possivelmente Não

Mês/Ano			
---------	--	--	--

N. SINTOMAS NEGATIVOS

N. 1. ANEDONIA SOCIAL

PESQUISA:

1. **Geralmente você prefere ficar sozinho(a) ou com outras pessoas?** (Se preferir ficar sozinho(a), especifique a razão.) Apatia social? Eu me dou bem com os outros? Ansiedade? Outro? **Registre Qualificadores**
2. **Geralmente o que você faz no seu tempo livre?** Você seria mais sociável se tivesse oportunidade? **Registre Qualificadores**
3. **Com que frequência você passa algum tempo com amigos fora da escola/trabalho?** Quem são seus três amigos mais próximos? Quais tipos de atividades vocês fazem juntos? **Registre Qualificadores**
Registre Qualificadores
4. **Quem tende a iniciar o contato social, você ou os outros?** **Registre Qualificadores**
5. **Com que frequência vocês passa algum tempo com os membros da sua família?** O que você faz com eles?

REGISTRE PARA TODAS AS RESPOSTAS: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO E MUDANÇAS AO LONGO DO TEMPO.

N. 1. DESCRIÇÃO: ANEDONIA SOCIAL

- a. Falta de amigos próximos ou confidentes que não parentes de primeiro grau.
- b. Prefere passar tempo sozinho, entretanto participa de funções sociais quando requerido. Não inicia o contato.
- c. Passivamente concorda com a maioria das atividades sociais mas o faz de um jeito desinteressado ou mecânico. Tende a retroceder para um segundo plano.

As ancoras em cada escala tem intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das ancoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

ANEDONIA SOCIAL OU ISOLAMENTO

Escala de Sintomas Negativos

0 Ausente	1 Presença Questionável	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente Grave	5 Grave	6 Extremo
--------------	-------------------------------	-----------	---------------	-----------------------------	------------	--------------

	Levemente estranho socialmente, mas socialmente ativo.	Dou-me bem facilmente com os outros. Apenas ligeiramente interessado em situações sociais mas socialmente presente.	Participa socialmente, apenas relutantemente, devido a desinteresse. Concorda passivamente com situações sociais.	Poucos amigos fora os membros da família estendida. Socialmente apático. Mínima participação social.	Dificuldades significativas com relacionamentos ou não tem amigos próximos. Prefere estar sozinho. Passa a maior parte do tempo sozinho ou com parentes de primeiro grau.	Sem amigos. Prefere ficar sozinho.
--	--	---	---	--	---	------------------------------------

Classificação baseada em:**Início dos sintomas (para sintomas classificados num nível 3 ou mais alto)**

Registrar a data quando os sintomas iniciais ocorreram pela primeira vez:

Ao longo de toda a vida ou “desde quando consigo lembrar”

Não pode ser determinado

Data de início _____ / _____
Mês Ano

N. 2. AVOLIÇÃO

PESQUISA:

1. Você acredita ter problemas em se sentir motivado(a) para fazer coisas?

N SI S (Registre Qualificadores)

2. Ultimamente você tem achado mais difícil fazer as atividades cotidianas? Às vezes? Sempre?

Com estímulo melhora? Às vezes? Nunca?

3. Você acredita que as pessoas precisam te empurrar para que você faça

N SI S (Registre Qualificadores)

as coisas? Você parou de fazer algo que você geralmente faz?

N SI S (Registre Qualificadores)

REGISTRE PARA TODAS AS RESPOSTAS: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO E MUDANÇAS AO LONGO DO TEMPO.

N. 2. DESCRIÇÃO: AVOLIÇÃO

- a. Prejuízo na iniciação, persistência, e controle de atividades direcionadas.
- b. Baixa motivação, energia, ou produtividade.

As ancoras em cada escala tem intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das ancoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

Avolição

Escala de Sintomas Negativos

0 Ausente	1 Presença Questionável	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente e Grave	5 Grave	6 Extremo
	Foco em atividades direcionadas, todavia, menos do que seria esperado da média.	Baixo nível de energia ou motivação. Atividades simples requerem esforços ou requerem mais tempo do que seria considerado normal. A produtividade é baixa / medíocre ou está dentro dos limites normais.	Baixos níveis de motivação para participar de atividades direcionadas. Prejuízo no início e/ou persistência da tarefa. O início ou a conclusão da tarefa requerem algum estímulo.	Mínimo nível de motivação para participar de ou completar atividades direcionadas. Geralmente o estímulo é necessário.	Falta de motivação/energia que resulta num nível significativamente baixo de conquista. A maior parte das atividades direcionadas são renunciadas. O estímulo é necessário durante todo o tempo, mas talvez não seja bem sucedido.	O estímulo não é bem sucedido. Participa de quase nenhuma atividade direcionada.

Classificação baseada em:

Início dos sintomas (para sintomas classificados num nível 3 ou mais alto)

Registrar a data quando os sintomas iniciais ocorreram pela primeira vez:

Ao longo de toda a vida ou “desde quando consigo lembrar”

Não pode ser determinado

Data de início _____ / _____
Mês Ano

N. 3. EXPRESSÃO DA EMOÇÃO

PESQUISA:

1. Alguém já apontou que você é menos afetivo(a) ou conectado(a) às pessoas do que você costumava ser?

N S I S (Registre Qualificadores)

REGISTRE PARA TODAS AS RESPOSTAS: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO E MUDANÇAS AO LONGO DO TEMPO.

Nota: base para a classificação inclui: observação de afeto aplanado assim como relatos de expressão da emoção diminuída.

N. 3. DESCRIÇÃO: EXPRESSÃO DA EMOÇÃO

- a. Plana, constricta, resposta emocional diminuída caracterizada por uma diminuição na expressão, modulação dos sentimentos (ex. discurso monótono) e por gestos de comunicação (ex. aparência monótona).
- b. Perda de espontaneidade e fluxo de diálogo. Redução no fluxo normal de comunicação. A conversa apresenta pequena iniciativa. As respostas do paciente tendem a ser breves e sem elaboração, requerendo do entrevistador questões contínuas e diretas.
- c. *Rapport* pobre. Falta de empatia interpessoal, abertura para conversas, senso de proximidade, interesse, ou envolvimento com o entrevistador. Isto é evidenciado por distanciamento interpessoal, comunicação verbal e não-verbal reduzidas.

As ancoras em cada escala tem intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das ancoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

EXPRESSÃO DA EMOÇÃO

Escala de Sintomas Negativos

0 Ausente	1 Presença questionável	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente Grave	5 Grave	6 Extremo
	Responsividade emocional levemente retardada ou embotada.	O diálogo carece de vivacidade, aparenta rigidez.	A expressão emocional é mínima em alguns momentos mas mantém o fluxo da conversa.	Dificuldade em manter uma conversa. Diálogo predominantemente monótono. Empatia interpessoal mínima. Talvez evite contato visual.	Começar e manter a conversa requer questionamento contínuo e sustentado pelo entrevistador. Afeto constrito. Ausência total de gestos.	Afeto plano, discurso monótono. Incapaz de se envolver com o entrevistador ou manter uma conversa apesar do questionamento ativo por parte do entrevistador.

Classificação baseada em:

Início dos sintomas (para sintomas classificados num nível 3 ou mais alto)

Registrar a data quando os sintomas iniciais ocorreram pela primeira vez:

Ao longo de toda a vida ou “desde quando consigo lembrar”

Não pode ser determinado

Data de início _____ / _____
Mês Ano

N. 4. EXPERIÊNCIAS DE EMOÇÕES E DO EU

PESQUISA:

1. **As suas emoções são menos intensas do que geralmente eram? Você se sente entorpecido(a)?** **N SI S (Registre Qualificadores)**
2. **Você já teve dificuldades tentando distinguir diferentes emoções ou sentimentos?** **N SI S (Registre Qualificadores)**
3. **Você acha que perdeu a capacidade de ter sentimentos?** **N SI S (Registre Qualificadores)**
4. **Você já sentiu uma perda do senso do eu ou se sentiu desconectado(a) de sua vida? Como um espectador em sua própria vida?** **N SI S (Registre Qualificadores)**

PARA TODAS AS RESPOSTAS: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO E MUDANÇAS AO LONGO DO TEMPO.

N. 4. DESCRIÇÃO: EXPERIÊNCIA DE EMOÇÕES E DO EU

- a. Experiências emocionais e sentimentos menos perceptíveis, genuínos ou apropriados.
- b. Senso de distância ao falar com os outros, não sentindo *rapport* com os outros.
- c. Emoções desaparecendo, dificuldade em se sentir feliz ou triste.
- d. Senso de não ter pensamentos: anedonia, apatia, perda de interesse, tédio.
- e. Sentindo-se profundamente mudado, irreal, ou estranho.
- f. Sentindo-se despersonalizado, distanciado do eu.
- g. Perda do senso do eu.

As ancoras em cada escala tem intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das ancoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

EXPERIÊNCIA DE EMOÇÕES E DO EU

Escala de Sintomas Negativos

0 Ausente	1 Presença Questionável	2 Leve	3 Moderado	4 Moderamente Grave	5 Grave	6 Extremo
	Sente-se distante dos outros. Os sentimentos cotidianos são abafados.	Perda de fortes emoções ou sentimentos claramente definidos .	Emoções parecem estar embotadas ou não facialmente distinguíveis.	Sensação de morte, achatamento ou tensão aversiva indiferenciada. Dificuldade para ter emoções mesmo em extremos emocionais, (ex. feliz/triste).	Sentindo a perda do senso do eu. Sentindo-se despersonalizado, irreal ou estranho. Pode sentir-se desconectado do corpo, do mundo, do tempo. Sem sentimentos durante a maior parte do tempo.	Sentindo-se profundamente mudado e possivelmente um estranho para o self. Sem sentimentos.

Classificação baseada em:

Início dos sintomas (para sintomas classificados num nível 3 ou mais alto)

Registrar a data quando os sintomas iniciais ocorreram pela primeira vez:

Ao longo de toda a vida ou “desde quando consigo lembrar”

Não pode ser determinado

Data de início _____ / _____
Mês Ano

N.5 RIQUEZA DE PENSAMENTO

PESQUISA:

1. Às vezes você acha difícil entender o que as pessoas estão tentando falar para você porque você não compreende o que elas estão querendo dizer? **N SI S (Registre Qualificadores)**
2. Cada vez mais as pessoas usam palavras que você não consegue entender? **N SI S (Registre Qualificadores)**

PARA TODAS AS RESPOSTAS: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO E MUDANÇAS AO LONGO DO TEMPO.

QUESTÕES ABSTRATAS:

Similaridades – No que os seguintes são semelhantes que isto significa?”

Provérbios – “O

Uma bola e uma laranja? _____ a. Não julgue um livro pela capa. _____
 Uma maçã e uma banana _____
 Um quadro e um poema? _____ b. Não conte com o ovo dentro da galinha. _____
 Ar e água? _____

h.

i. N. 5. DESCRIÇÃO: RIQUEZA DE PENSAMENTO

- a. Incapaz de entender o sentido de frases conhecidas ou de entender o “cerne” de uma conversa ou de acompanhar um discurso cotidiano.
- b. Conteúdo verbal estereotipado. Diminuição da fluidez, espontaneidade, e flexibilidade do pensamento, como evidenciado em conteúdo de pensamento repetitivo ou simples. Alguma rigidez em atitudes ou crenças. Não considera posições alternativas ou tem dificuldade em mudar de uma ideia para a outra.
- c. Sentenças com estruturas e palavras simples; escassez de orações dependentes ou com modificadores (adjetivos/advérbios).
- d. Dificuldade no pensamento abstrato. Prejuízo no pensamento abstrato-simbólico, como evidenciado pela dificuldade de classificação, de elaborar generalizações, e proceder além do pensamento concreto ou egocêntrico em tarefas de resolução de problemas; frequentemente utiliza um modo concreto.

As ancoras em cada escala tem intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das ancoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

RIQUEZA DE PENSAMENTO

Escala de Sintomas Negativos

0 Ausente	1 Presença Questionável	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente Grave	5 Grave	6 Extremo
	Algum desconforto no diálogo.	Problemas para captar nuances de uma conversa. Diminuição na interação em uma conversa.	Interpreta corretamente a maioria das similaridades e provérbios. Usa poucos modificadores (adjetivos e advérbios). Pode deixar passar alguns comentários abstratos.	Em alguns momentos perde o cerne de conversas razoavelmente não complicadas. O conteúdo verbal pode ser repetitivo e perseverante. Usa palavras e estrutura de sentenças simples. Ignora ou interpreta muitas similaridades e provérbios concretamente.	Consegue acompanhar e responder comentários e questões simples, mas tem, independentemente, dificuldade de articular pensamentos e experiências. O conteúdo verbal é restrito e estereotipado. A expressão verbal é limitada a sentenças breves e simples. Pode ser incapaz de interpretar a maioria de similaridades e provérbios.	Incapaz, às vezes, de seguir qualquer conversa, não importa o quão simples esta seja. O conteúdo e expressão verbal é limitado, em sua maior parte, a palavras únicas e respostas sim/não.

Classificação baseada em:

Início dos sintomas (para sintomas classificados num nível 3 ou mais alto)

Registrar a data quando os sintomas iniciais ocorreram pela primeira vez:

Ao longo de toda a vida ou “desde quando consigo lembrar”

Não pode ser determinado

Data de início _____ / _____
Mês Ano

j. N. 6. FUNCIONAMENTO OCUPACIONAL

PESQUISA:

- 1. O seu trabalho requer mais esforço do que antes?** N SI S (Registre Qualificadores)
- 2. Você está tendo dificuldades para fazer seu trabalho?** N SI S (Registre Qualificadores)
- 3. Sua produção na escola/no trabalho caiu? Você foi colocado(a) sob supervisão ou recebeu advertência devido a uma performance ruim? Você está falhando em alguma matéria ou considerou largar a escola? Você já foi mandado embora de algum trabalho, ou caso contrário, teve dificuldades para manter um trabalho?** N SI S (Registre Qualificadores)

INÍCIO DOS SINTOMAS (PARA SINTOMAS CLASSIFICADOS NUM NÍVEL 3 OU MAIS ALTO)

k.

l. N. 6. DESCRIÇÃO: FUNCIONAMENTO OCUPACIONAL

- a. Dificuldade em exercer papeis (ex. assalariado, estudante, dono de casa) os quais eram exercidos previamente sem qualquer problema.
- b. Tem tido dificuldades em ser produtivo, em se relacionar com colegas no trabalho ou escola.

As ancoras em cada escala tem intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das ancoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

FUNCIONAMENTO OCUPACIONAL
sintoma negativo

Escala de

0 Ausente	1 Presença Questionável	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente grave	5 Severo	6 Extremo
	É requerido um esforço acima da média para manter um nível regular de performance no trabalho, escola.	Dificuldade para funcionar no trabalho ou na escola que começa a tornar-se evidente para os outros.	Problemas definidos para completar tarefas do trabalho ou uma queda nas médias escolares.	Falha em um ou mais cursos. Recebendo advertência no trabalho ou atuando com necessidade de supervisão	Suspensão, falhou na escola, ou mesmo outra interferência significativa para cumprir as exigências. Ausência problemática do trabalho. Incapaz de trabalhar com outras pessoas.	Falhou ou abandonou a escola, deixou o emprego ou foi demitido.

Classificação baseada em:

Início dos sintomas (para sintomas classificados num nível 3 ou mais alto)	
Registrar a data quando os sintomas iniciais ocorreram pela primeira vez:	
<input type="checkbox"/>	Ao longo de toda a vida ou “desde quando consigo lembrar”
<input type="checkbox"/>	Não pode ser determinado
<input type="checkbox"/>	Data de início _____ / _____ Mês Ano

D. SINTOMAS DE DESORGANIZAÇÃO

m. D. 1. APARÊNCIA OU COMPORTAMENTO BIZARRO

PESQUISA:

1. **Que tipo de atividades você gosta de fazer?** (Registre Qualificadores)
2. **Você tem algum hobby, interesse especial ou coleciona alguma coisa?** N SI S (Registre Qualificadores)
3. **Você pensa que os outros acham os seus interesses estranhos ou excêntricos?** N SI S (Registre Qualificadores)

PARA TODAS AS RESPOSTAS REGISTRE: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO, E MUDANÇA AO LONGO DO TEMPO.

Nota: Bases para a pontuação incluem: Observações do entrevistador sobre aparência estranha ou excêntrica, assim como relatos de comportamento ou aparência excêntrica, estranha ou bizarra.

D. 1. DESCRIÇÃO: APARÊNCIA OU COMPORTAMENTO BIZARRO

- a. Aparência ou comportamento que seja estranho, excêntrico, peculiar, desorganizado ou bizarro.
- b. Parece preocupado e/ou interagindo com os próprios pensamentos.
- c. Afeto inapropriado.

As âncoras em cada escala são designadas para fornecer guias e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário que se preencha todos os critérios de cada âncora para assinalar determinada pontuação. A base para a pontuação inclui tanto as observações do entrevistador como os relatos do paciente.

APARÊNCIA/COMPORTAMENTO BIZARRO

Escala de Sintomas de Desorganização

0 Ausente	1 Possivelmente presente	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente grave	5 Grave	6 Extremo
	Aparência, comportamento, questionavelmente incomuns	Aparência ou comportamento que parecem minimamente incomuns ou estranhos.	Comportamento, interesse, aparência, hobbies ou preocupações estranhos ou incomuns que mais possivelmente são considerados fora das normas culturais. Pode	Aparência ou comportamento que são não convencionais pela maioria dos padrões. Pode parecer distraído aparentemente por estímulos internos.	Aparência ou comportamento muito estranho ou não-convencional. Pode, em alguns momentos, parecer aparentemente preocupado com estímulos internos. Pode responder de maneira descontextualizada, ou	Aparência ou comportamento notadamente bizarro (e.g. coletar lixo, falar consigo mesmo em público).

			exibir algum comportamento inapropriado.	Pode parecer não envolvido ou evitativo.	exibir afeto inapropriado. Pode ser isolado por aqueles que o cercam.	Desconexão do afeto e da fala.
--	--	--	--	--	---	--------------------------------

Pontuação baseada em:

Início do sintoma (para sintomas pontuados com 3 ou mais)	
Registre quando o sintoma ocorreu pela primeira vez:	
<input type="checkbox"/>	A vida inteira, ou “desde quando eu me lembro”
<input type="checkbox"/>	Não pode ser determinado
<input type="checkbox"/>	Data de início _____ / _____ Mês Ano

D. 2. PENSAMENTO BIZARRO

PESQUISA:

1. As pessoas falam que suas ideias são incomuns ou que o jeito que você pensa é estranho ou ilógico?

N SI S (Registre qualificadores)

PARA TODAS AS RESPOSTAS, REGISTRE: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO, MUDANÇA COM O TEMPO.

Nota: Bases para a avaliação incluem: Observações de pensamento incomum ou bizarro assim como relatos de pensamento incomum ou bizarro.

D.2. DESCRIÇÃO: PENSAMENTO BIZARRO

a. Pensamento é caracterizado por ideias estranhas, fantásticas ou bizarras que são distorcidas, ilógicas, ou patentemente absurdas.

As âncoras em cada escala são designadas para fornecer guias e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário que se preencha todos os critérios de cada âncora para assinalar determinada pontuação. A base para a pontuação inclui tanto as observações do entrevistador como os relatos do paciente.

PENSAMENTO BIZARRO

Escala de sintomas de desorganização

0 Ausente	1 Possivelmente presente	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente grave	5 Grave	6 Extremo
	Ideias “peculiares” que são facilmente abandonadas.	Ideias incomuns, ilógicas ou pensamento distorcido.	Ideias incomuns, ilógicas ou pensamentos distorcidos que são tidos como uma crença em um sistema filosófico dentro de um âmbito de variação subcultural.	Ideias incomuns ou pensamento ilógico que são adotados mas que violam os limites da maioria dos pensamentos religiosos e filosóficos.	Ideias estranhas que são difíceis de serem entendidas.	Pensamentos são fantásticos, claramente absurdos, fragmentados e impossíveis de serem entendidos.

Pontuação baseada em:

Início do sintoma (para sintomas pontuados com 3 ou mais)

Registre quando o sintoma ocorreu pela primeira vez:

A vida inteira, ou “desde quando eu me lembro”

Não pode ser determinado

Data de início

_____ / _____
Mês Ano

D. 3. PROBLEMAS COM FOCO E ATENÇÃO

PESQUISA:

1. Você tem tido dificuldade em se concentrar ou em focar em uma atividade? Ler? Ouvir? Isso está se tornando pior do que era antes?

N SI S (Registre qualificadores)

2. Você se distrai facilmente? Você é facilmente distraído(a) por barulhos, por outras pessoas falando? Isso tem se tornado pior com o tempo? Você tem tido problemas para se lembrar das coisas?

N SI S (Registre qualificadores)

PARA TODAS AS RESPOSTAS, REGISTRE: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO, MUDANÇA COM O TEMPO.

Nota: Bases para a pontuação incluem: Observações do entrevistador ou relatos do paciente com relação a problemas com foco e atenção.

D. 3. DESCRIÇÃO: PROBLEMAS COM FOCO E ATENÇÃO

- Falha em atenção focada, manifestada através de pouca concentração, distraído com estímulos internos e externos.
- Dificuldade em aproveitar, sustentar, ou mudar o foco para novos estímulos.
- Problemas com memória de curto prazo incluindo a permanência da conversa na memória.

As âncoras em cada escala são designadas para fornecer guias e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário que se preencha todos os critérios de cada âncora para assinalar determinada pontuação. A base para a pontuação inclui tanto as observações do entrevistador como os relatos do paciente.

PROBLEMAS COM FOCO E ATENÇÃO

Escala de sintomas de desorganização

0 Ausente	1 Possivelmente presente	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente grave	5 Grave	6 Extremo
	Lapsos de foco quando sob pressão.	Desatenção nas tarefas do dia-a-dia ou nas conversas.	Problemas em manter o foco e a atenção. Dificuldade em manter conversas.	Distraído e muitas vezes perde o fio da meada nas conversas.	Só consegue manter a atenção e o foco com estrutura ou ajuda externa.	Incapaz de manter atenção mesmo com ajuda externa.

Pontuação baseada em:

Início do sintoma (para sintomas pontuados com 3 ou mais)

Registre quando o sintoma ocorreu pela primeira vez:

A vida inteira, ou “desde quando eu me lembro”

Não pode ser determinado

Data de início _____ / _____
Mês Ano



G.2 HUMOR DISFÓRICO

PESQUISA:

1. **Como está seu humor recentemente?** (Registre qualificadores)
2. **Você geralmente fica infeliz sem motivo aparente por um certo período de tempo?** N SI S (Registre qualificadores)
3. **Você já se sentiu deprimido(a)?** Você chora muito? Você se sente triste/mal/sem valor/desesperançoso(a)? Seu humor já afetou seu apetite? Seu sono? Sua capacidade de trabalho? N SI S (Registre qualificadores)
4. **Você já pensou em se machucar ou em dar fim a sua própria vida?** Você alguma vez já tentou suicídio? N SI S (Registre qualificadores)
5. **Você já pensou em machucar outras pessoas?** N SI S (Registre qualificadores)
6. **Você se percebe irritado(a) por bastante tempo?** Você fica com raiva com frequência? Você eventualmente bate em algo ou agride alguém? N SI S (Registre qualificadores)
7. **Ultimamente você se sentiu mais nervoso(a) ou ansioso(a)?** Tem sido difícil para você relaxar? N SI S (Registre qualificadores)

PARA TODAS A RESPOSTAS, ANOTAR: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO E MUDANÇA AO LONGO DO TEMPO DOS SINTOMAS.

G. 2. DESCRIÇÃO: HUMOR DISFÓRICO

TAMBÉM:

- a. Interesse diminuído em atividades prazerosas. Ansiedade, pânico, múltiplos medos e fobias.
- a. Problemas com sono.
 - b. Irritabilidade, hostilidade, raiva.
- c. Aumento ou diminuição do apetite.
- c. Inquietação, agitação, tensão.
- d. Sensação de falta de energia.
- d. Humor instável.
- e. Dificuldade para se concentrar.
- f. Pensamentos suicidas.
- g. Sentimento de menos-valia e/ou culpa.

As ancoras em cada escala tem intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das ancoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

HUMOR DISFÓRICO

Escala de Sintomas Gerais

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Questionavelmente Presente	Leve	Moderado	Moderadamente Grave	Grave	Extremamente Grave
	Sente-se "para baixo" ou irritado com frequência.	Ocasionalmente apresenta períodos instáveis e/ou	Sentimentos como melancolia	Períodos recorrentes de tristeza,	Mistura desagradável e persistente de	Mistura desagradável e dolorosa de depressão, irritabilidade ou

Pontuação baseada em:

Início do sintoma (para sintomas pontuados com 3 ou mais)

Registre quando o sintoma ocorreu pela primeira vez:

- A vida inteira, ou “desde quando eu me lembro”
- Não pode ser determinado
- Data de início _____ / _____

Mês

Ano

G. 4. BAIXA TOLERÂNCIA AO ESTRESSE HABITUAL

PESQUISA:

1. Você se sente mais cansado(a) ou estressado(a) que as outras pessoas no fim de um dia normal? N SI S (Registre qualificadores)
2. Você se sente abatido(a) por eventos imprevistos que acontecem durante o seu cotidiano? N SI S (Registre qualificadores)
3. Você se sente desafiado(a) ou sobrecarregado(a) por suas atividades cotidianas? N SI S (Registre qualificadores)
Você está evitando alguma das suas atividades cotidianas?
4. Você se sente muito estressado(a), desorganizado(a) ou com pouca energia ou motivação para lidar com suas atividades cotidianas? N SI S (Registre qualificadores)

PARA TODAS A RESPOSTAS, ANOTAR: DESCRIÇÃO, INÍCIO, DURAÇÃO E MUDANÇA AO LONGO DO TEMPO DOS SINTOMAS.

G. 4. DESCRIÇÃO: BAIXA TOLERÂNCIA AO ESTRESSE NORMAL

- a. Evita ou fica desestabilizado por situações estressantes que anteriormente eram resolvidas com facilidade.
- b. Sintomas claros de ansiedade ou evitação em resposta a estressores cotidianos.
- c. Progressivamente mais afetado por experiências que anteriormente eram resolvidas facilmente no passado. Mais dificuldade para se adaptar a novas situações.

As ancoras em cada escala tem intenção de prover diretrizes e exemplos de sinais para cada sintoma observado. Não é necessário apresentar todo critério em cada uma das ancoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

BAIXA TOLERÂNCIA AO ESTRESSE

Escala de Sintomas Gerais

0 Ausente	1 Questionavelmente Presente	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente Presente	5 Grave	6 Extremamente Grave
	Cansado ou estressado ao fim de um dia normal.	Estresse cotidiano causa sintomas de ansiedade além do que seria esperado.	Desestabiliza do por situações imprevistas que acontecem durante um dia normal.	Atividades diárias tornam-se progressivamente mais difíceis.	Evita ou se sente sobrecarregado por situações estressantes que aparecem em seu cotidiano.	Desorganização, pânico, apatia ou evitação em resposta ao estresse cotidiano.

Pontuação baseada em:

Início dos Sintomas (para sintomas avaliados no nível 3 ou maior)

Anotar a data em que o sintoma mais precoce apareceu pela primeira vez:

- Por toda a vida ou “desde quando eu consigo me recordar”
- Não consegue precisar
- Data de início _____ / _____

	Mês	Ano
--	-----	-----

Escala de avaliação de funcionamento global (GAF-M)

ATENÇÃO: FAZER PARA ESTADO ATUAL E PARA 1 ANO ATRÁS

GAF-M: Quando pontuar considere funcionamento psicológico, social e ocupacional em um contínuo de doença mental/saúde. Não inclua desfuncionalidade devido a limitações físicas (ou ambientais).

SEM SINTOMAS: 100 – 91

Funcionamento superior em uma ampla faixa de atividades, problemas vitais jamais fora de controle, é procurado por outros em vista de suas muitas qualidades positivas.

Uma pessoa indo excepcionalmente bem em todas as áreas da vida = 95-100

Uma pessoa indo excepcionalmente bem com um estresse mínimo em uma área da vida = 91-94

SINTOMAS AUSENTES OU MÍNIMOS: 90 – 81

Sintomas ausentes ou mínimos (p.ex., leve ansiedade antes de um exame), bom funcionamento em todas as áreas, interessado e envolvido em uma ampla faixa de atividades, socialmente eficiente, em geral satisfeito com a vida, nada além de problemas ou preocupações cotidianas (p.ex., uma discussão ocasional com membros da família).

Uma pessoa sem sintomas ou sem problemas cotidianos = 88-90

Uma pessoa com sintomas mínimos ou com problemas cotidianos = 84-87

Uma pessoa com sintomas mínimos e problemas cotidianos = 81-83

ALGUNS SINTOMAS TRANSITÓRIOS: 80 – 71

Se estão presentes, os sintomas são temporários e consistem de reações previsíveis a estressores psicossociais (p. ex., dificuldade para concentrar-se após discussão em família); não mais do que leve prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou escolar (p. ex., apresenta declínio temporário na escola).

Uma pessoa ou com sintoma(s) leve(s) OU com disfunção social, escolar ou laboral leve = 78-80

Uma pessoa com disfunção leve em mais de uma área de funcionamento social, escolar ou laboral = 74-77

Uma pessoa com sintomas leves E leve disfunção em áreas sociais, escolares ou laborais = 71-73

ALGUNS SINTOMAS LEVES PERSISTENTES: 70 – 61

Alguns sintomas leves (p. ex., humor depressivo e insônia leve) OU alguma dificuldade no funcionamento social, ocupacional ou escolar (p. ex., faltas injustificadas à escola ocasionalmente, ou furto dentro de casa), mas geralmente funcionando muito bem; possui alguns relacionamentos interpessoais significativos.

Uma pessoa com sintoma(s) leve(s) persistente(s) OU com dificuldade no funcionamento social, laboral ou escolar = 68-70

Uma pessoa com dificuldade persistente em mais de uma área de funcionamento, social, laboral ou escolar = 64-67

Uma pessoa com sintomas leves persistentes E com alguma dificuldade no funcionamento social, laboral ou escolar = 61-63

SINTOMAS MODERADOS: 60 – 51

Sintomas moderados (p. ex., afeto embotado e fala circunstancial, ataques de pânico ocasionais) OU dificuldade moderada no funcionamento social, ocupacional ou escolar (p. ex., poucos amigos, conflitos com companheiros ou colegas de trabalho).

Uma pessoa com sintomas moderados OU dificuldade social, laboral ou escolar moderada = 58-60

Uma pessoa com dificuldade moderada em mais de uma área de funcionamento social, laboral ou escolar = 54-57

Uma pessoa com sintomas moderados E dificuldade social, laboral ou escolar moderada = 51-53

ALGUNS SINTOMAS SÉRIOS OU FUNCIONAMENTO ALTERADO GRAVE: 50 – 31

Sintomas sérios (p. ex., ideação suicida, rituais obsessivos graves, freqüentes furtos em lojas) **OU | qualquer prejuízo sério no funcionamento social, ocupacional ou escolar** (p. ex., nenhum amigo, incapaz manter um emprego).

Algum prejuízo no teste de realidade ou na comunicação (p. ex., fala às vezes ilógica, obscura ou irrelevante) **OU prejuízo importante em diversas áreas, tais como emprego ou escola, relações**

familiares, julgamento, pensamento ou humor (p. ex., homem deprimido evita amigos, negligencia a família e é incapaz de trabalhar; criança freqüentemente bate em crianças mais jovens, é desafiadora em casa e esta indo mal na escola).

Pessoa com 1 áreas disfuncionais = 48-50

Pessoa com 2 áreas disfuncionais = 44-47

Pessoa com 3 áreas disfuncionais = 41-43

Pessoa com 4 áreas disfuncionais = 38-40

Pessoa com 5 áreas disfuncionais = 34-37

Pessoa com 6 áreas disfuncionais = 31-33

INCAPACIDADE DE FUNCIONAR EM QUASE TODAS AS ÁREAS: 30 – 21

Preocupação suicida ou ideação suicida franca com planejamento.

OU comportamento consideravelmente influenciado por ilusões ou alucinações

OU grave disfunção na comunicação (algumas vezes incoerente, age de maneira grosseiramente inapropriada, ou depressão profunda, catatônica)

Grave disfunção no trabalho, na escola ou em casa se dona de casa/dono de casa (por exemplo, incapaz de manter um trabalho ou ficar na escola, incapaz de cuidar da família ou de casa)

Problemas frequentes com a justiça (por exemplo, prisões, furtos frequentes) ou comportamento ocasionalmente combativo

Grave disfunção no relacionamento com amigos (por exemplo, muito poucos amigos, ou evita os que tem)

Grave disfunção no relacionamento com a família (por exemplo, brigas frequentes com a família e/ou negligencia a família, ou não tem lar)

Grave disfunção no julgamento (incluindo incapacidade de tomar decisões, confusão, desorientação)

Grave disfunção no pensamento (incluindo preocupação constante com pensamentos, distorção da imagem corporal, paranóia)

Grave disfunção no humor (incluindo constante humor deprimido mais desesperança, ou desesperança e agitação, ou humor maníaco)

Grave disfunção devido a ansiedade (ataques de pânico, ansiedade avassaladora)

Outros sintomas: algumas alucinações, delírios, ou rituais obsessivos graves

Ideação suicida passiva

Uma pessoa com qualquer um dos 3 primeiros critérios = 21

OU uma pessoa com 7 critérios combinados = 28-30

Uma pessoa com 8-9 dos critérios combinados = 24-27

Uma pessoa com 10 critérios combinados = 21-23

EM CERTO RISCO DE SE FERIR OU FERIR A OUTROS: 20 – 11

Tentativas de suicídio sem clara expectativa em morrer (por exemplo leve superdosagem ou arranhar os punhos com pessoas por volta)

Alguma violência grave ou comportamentos auto-agressivos

Excitação maníaca grave, ou agitação grave com impulsividade

Ocasionalmente falha em manter higiene pessoal mínima (por exemplo diarreia devido a laxantes, ou cheirar a fezes)

Internação de urgência/emergência no hospital psiquiátrico presente

Em perigo físico devido a problemas médicos (por exemplo anorexia ou bulimia e vômitos espontâneos ou uso amplo de laxantes/diuréticos/remédios para emagrecer, mas sem problemas cardiovasculares ou renais graves ou desidratação e desorientação grave)

Uma pessoa com 1-2 das 6 áreas de distúrbios nesta categoria = 18-20

Uma pessoa com 3-4 das 6 áreas de distúrbios nesta categoria = 14-17

Uma pessoa com 5-6 das 6 áreas de distúrbios nesta categoria = 11-13

EM RISCO CONSTANTE DE SE FERIR OU DE FERIR A OUTROS: 10 – 1

Tentativas de suicídio com clara expectativa em morrer (por exemplo grave superdosagem, tentar se enforcar, se esfaquear, atirar em si mesmo, sem ninguém por perto)

Violência grave ou comportamentos auto-agressivos frequentes

Excitação maníaca extrema, ou agitação grave com impulsividade extremas

Dificuldade persistente em manter higiene pessoal mínima
Internação de urgência/emergência no hospital psiquiátrico presente
Em perigo físico grave devido a problemas médicos (por exemplo anorexia ou bulimia com problemas cardiovasculares ou renais graves ou desidratação e desorientação grave)
Uma pessoa com 1-2 das 6 áreas de distúrbios nesta categoria = 8-10
Uma pessoa com 3-4 das 6 áreas de distúrbios nesta categoria = 4-7
Uma pessoa com 5-6 das 6 áreas de distúrbios nesta categoria = 1-3

CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO DE PERSONALIDADE ESQUIZOTÍPICA

Risco genético e Estágio Prodrômico de Deterioração - O risco genético, conforme definido pela SIPS 5.6 envolve satisfazer critérios diagnósticos do DSM-5 para Transtorno de Personalidade Esquizotípica no decorrer da vida (veja abaixo) e / ou ter um parente de primeiro grau com um transtorno psicótico (Ver p.7).

DSM-5 – Transtorno de Personalidade Esquizotípica:

Padrão invasivo de déficits sociais e interpessoais, marcado por desconforto agudo e reduzida capacidade para relacionamentos íntimos, bem como por distorções cognitivas ou perceptivas e comportamento excêntrico. O início pode ocorrer pelo menos até a adolescência ou início da idade adulta. Em pessoas com menos de 18 anos de idade, tais características devem ocorrer por pelo menos 1 ano.

Diagnóstico de Transtorno da Personalidade Esquizotípica como indicado pela presença de pelos cinco (ou mais) dos seguintes critérios ocorrendo ao mesmo tempo durante o mesmo mês:

Crítérios Diagnósticos do DSM-5 para Transtorno de Personalidade Esquizotípica - avaliado com base nas respostas à entrevista.	Sim	Não
a. Idéias de referência (excluindo delírios de referência)		
b. Crenças estranhas ou pensamento mágico que influencia o comportamento e é inconsistente com as normas da subcultura do indivíduo (por ex., superstições, crença em clarividência, telepatia, ou "sexto sentido"; em crianças e adolescentes, fantasias ou preocupações bizarras)		
c. Experiências perceptivas incomuns, incluindo ilusões somáticas		
d. Pensamento e discurso estranhos (p.ex., vago, metafórico, superelaborado ou estereotipado)		
e. Desconfiança ou ideação paranóide		
f. Afeto inadequado ou constrito		
g. Aparência ou comportamento esquisito, peculiar ou excêntrico		
h. Não tem amigos íntimos ou confidentes, exceto parentes em primeiro grau		
i. Ansiedade social excessiva que não diminui com a familiaridade e tende a estar associada com temores paranóides ao invés de julgamentos negativos acerca de si próprio.		
O indivíduo preenche critério diagnóstico de acordo com DSM-5 para transtorno de personalidade esquizotípica?		

SUMÁRIO DOS DADOS DA SIPS

Escala de sintomas positivos

0 Ausente	1 Questionavelmente presente	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente grave	5 Grave mas não psicótico	6 Grave e psicótico
--------------	------------------------------------	-----------	---------------	-----------------------------	---------------------------------	---------------------------

Sintomas Positivos

5	6	P1. Conteúdo do pensamento incomum/ ideias delirantes (p.13)	0	1	2	3	4
5	6	P2. Susplicácia/ ideias persecutórias (p.15)	0	1	2	3	4
5	6	P3. Ideias grandiosas (p.17)	0	1	2	3	4
5	6	P4. Alterações Perceptivas/Alucinações (p.20)	0	1	2	3	4
5	6	P5. Comunicação desorganizada (p.22)	0	1	2	3	4

Escala de sintomas gerais, de desorganização e de sintomas negativos

0 Ausente	1 Questionavelmente presente	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente grave	5 Grave	6 Extremamente grave
--------------	------------------------------------	-----------	---------------	-----------------------------	------------	----------------------------

Sintomas Negativos

5	6	N1. Anedonia Social (p.23)	0	1	2	3	4
5	6	N2. Avolição (p.24)	0	1	2	3	4
5	6	N3. Expressão da emoção (p.25)	0	1	2	3	4
5	6	N4. Experiências de emoções e do eu (p. 26)	0	1	2	3	4
5	6	N5. Riqueza de pensamento (p.27)	0	1	2	3	4
5	6	N6. Funcionamento ocupacional (p.28)	0	1	2	3	4

Sintomas de desorganização

5	6	D1. Aparência ou comportamento bizarro (p.29)	0	1	2	3	4
5	6	D2. Pensamento bizarro (p.30)	0	1	2	3	4
5	6	D3. Problemas com foco e atenção (p.31)	0	1	2	3	4
5	6	D4. Problemas com higiene pessoal (p.32)	0	1	2	3	4

General Symptoms - Sintomas Gerais

5	6	G1. Distúrbios do Sono (p.33)	0	1	2	3	4
---	---	-------------------------------	---	---	---	---	---

G2. Humor disfórico (p.34)	0	1	2	3	4
5 6					
G3. Distúrbios motoras (p.35)	0	1	2	3	4
5 6					
G4. Baixa tolerância ao estresse normal (p.36)	0	1	2	3	4
5 6					

Avaliação Global do Funcionamento (p.37) Atualmente _____ Há um ano _____

Transtorno de personalidade esquizotípica (p.39) Sim _____ Não _____

Histórico familiar de doença psicótica (p.9) Sim _____ Não _____

SUMÁRIO DOS CRITÉRIOS PARA SÍNDROME SIPS

I. Descarte psicose ao longo da vida: presença da síndrome psicótica (POPS)

Síndrome psicótica		Sim	Não
A.	Algum dos itens de P1 a P5 alcançou a pontuação 6 no momento atual ou no passado?		
B.	Se A. (acima) for SIM, os sintomas são seriamente desorganizadores ou perigosos, seja no momento atual ou no passado?		
C.	Se A. (acima) for SIM, os sintomas ocorrem ou ocorreram durante pelo menos 1 hora por dia, com uma frequência média de 4 dias por semana, durante um mês?		

Se Sim para **A e B** ou **A e C**, o sujeito atende aos critérios para a psicose durante a vida.

Nota: data quando os critérios foram alcançados pela primeira vez (dd/mm/aa) _____

Se PSICOSE DURANTE A VIDA for descartada (POPS acima), considere SÍNDROME DE RISCO PARA PSICOSE (Critérios da síndrome de Risco para Psicose (UHR), COPS 5.6). Para cada uma das três síndromes (BIPS, APSS, GRD), primeiro determine se os critérios diagnósticos já foram atingidos alguma vez na vida, e se assim for, identificar o estado atual apropriado.

II. Síndrome Psicótica Intermitente Breve (BIPS)

A. Diagnóstico da BIPS		Sim	Não
1.	Algum dos itens de P1 a P5 alcançou pontuação 6 no momento atual ou no passado?		
2.	Se QUALQUER UM dos sintomas pontuados acima (1.) como sim? NÃO FOI melhor explicado por outro transtorno do DSM, assinale SIM ao lado.		
3.	Dos sintomas acima (2.) pontuados como SIM, algum já esteve presente durante pelo menos vários minutos por dia, com uma frequência de pelo menos uma vez por mês?		

Se qualquer um dos itens 1, 2 ou 3 for NÃO, assinale aqui _____. O sujeito NÃO atende critérios diagnósticos para BIPS.

Pule para ESTADO ATUAL da BIPS (final desta seção).

Se todos itens de 1 a 3 forem SIM, assinale aqui _____. O sujeito ATENDE critérios diagnósticos para BIPS.

Assinale quais sintomas qualificaram para os critérios diagnósticos para BIPS: P1 __, P2 __, P3 __, P4 __, P5 __.

Anote a data quando os critérios diagnósticos para BIPS foram preenchidos pela primeira vez: _____.

Prossiga para B. Progressão da BIPS.

B. Progressão da BIPS		Sim	Não
1.	Algum dos sintomas qualificadores para BIPS alcançou a pontuação 6 NOS ÚLTIMOS 6 MESES?		
2.	Se algum dos sintomas pontuados SIM acima (1.) NÃO FOR atualmente melhor explicado por outro transtorno do DSM, assinale SIM.		
3.	Algum dos sintomas pontuados acima (2.) como SIM atualmente ocorreu por pelo menos alguns minutos por dia pelo menos uma vez no último mês?		
4.	Algum dos sintomas pontuados acima (3.) como SIM começou com a pontuação 6 ou piorou para a pontuação 6 nos últimos 3 meses?		

Se QUALQUER UM DOS itens de 1-4 for NÃO, assinale aqui _____. O sujeito NÃO atende critérios para Progressão da BIPS.

Prossiga para C: PERSISTÊNCIA DA BIPS.

Se TODOS os itens de 1-4 forem SIM, assinale aqui _____. O sujeito ATENDE critérios para PROGRESSÃO DA BIPS.

Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem os critérios para Progressão da BIPS:

P1 __, P2 __, P3 __, P4 __, P5 __.

Anote a data quando a Progressão da BIPS atual iniciou (dd/mm/aa): _____.

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA BIPS.

C. Persistência da BIPS		Sim	Não
1.	Os itens B.1 a B.3 acima são todos SIM?		
2.	O item B.4 acima é NÃO?		

Se 1. é NÃO, assinale aqui _____. O sujeito NÃO atende critérios para Persistência da BIPS.

Prossiga para D. REMISSÃO PARCIAL DA BIPS, PRIMEIRO CAMINHO.

Se 1. e 2. são ambos Sim, assinale aqui _____. O sujeito ATENDE critérios para PERSISTÊNCIA DA BIPS.

Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem os critérios para PERSISTÊNCIA DA BIPS:

P1 __, P2 __, P3 __, P4 __, P5 __.

Anote a data quando a Persistência da BIPS atual iniciou (dd/mm/aa): _____.

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA BIPS.

D. Remissão Parcial da BIPS, primeiro caminho		Sim	Não
1.	O item B.1 acima é=Sim?		
2.	O item B.2 acima é=Sim?		
3.	Algum dos sintomas qualificadores para BIPS onde D1. ou D2. (acima) são NÃO permaneceu assim por 6 meses ou menos?		

Se 1 e 2 são ambos SIM, assinale aqui ____.

Prossiga para E. Remissão Parcial, segundo caminho.

Se 1 ou 2 forem NÃO, e se 3 for NÃO, assinale aqui _____. O sujeito NÃO atende critérios para Remissão Parcial da BIPS. Pule para F. Remissão Total da BIPS.

Se 1 ou 2 forem NÃO e 3 for SIM, assinale aqui _____. O sujeito ATENDE critérios para Remissão Parcial da BIPS.

Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem critérios para Remissão Parcial BIPS:

P1 __, P2 __, P3 __, P4 __, P5 __.

Anote a data quando a Remissão Parcial da BIPS atual iniciou (dd/mm/aa): _____.

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA BIPS.

E. Remissão Parcial da BIPS, Segundo caminho		Sim	Não
1.	Se algum dos sintomas pontuados ambos em D.1 e D.2 como SIM atualmente NÃO ocorreu por pelo menos vários minutos por dia pelo menos uma vez no último mês, assinale SIM ao lado.		

Se 1. (acima) é SIM, assinale aqui _____. O sujeito ATENDE critérios para Remissão Parcial da BIPS.

Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem critérios para Remissão Parcial BIPS:

P1 __, P2 __, P3 __, P4 __, P5 __.

Anote a data quando a Remissão Parcial da BIPS atual iniciou (dd/mm/aa): _____.

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA BIPS.

F. Remissão Total da BIPS		Sim	Não
1.	Todos os sintomas qualificadores para BIPS atualmente pontuam 5 ou menos, há mais de 6 meses?		
2.	Para todos os sintomas pontuados acima (1.) como NÃO; eles são atualmente melhor explicados por outro transtorno listado no DSM, e por mais de 6 meses?		

Se 1 ou 2 são SIM, assinale aqui _____. O sujeito ATENDE critérios para Remissão Total da BIPS.

Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem critérios para Remissão Total BIPS:

P1 __, P2 __, P3 __, P4 __, P5 __.

Anote a data quando a Remissão Total da BIPS atual iniciou (dd/mm/aa): _____.

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA BIPS.

Verificação de Qualidade: Se o sujeito atende aos critérios diagnósticos para BIPS (quadro A acima), pelo menos um sintoma positivo deve atualmente atender critérios para progressão, persistência ou remissão parcial OU todos sintomas qualificadores para BIPS devem atualmente atender critérios para remissão total.

Assinale aqui se isso é observado _____.

ESTADO ATUAL DA BIPS (por favor assinale um):

— **NA (nunca apresentou BIPS)**
— **Atual progressão da BIPS**
— **Atual persistência da BIPS**
— **Atual remissão parcial da BIPS**
— **Atual remissão total da BIPS**

III. Síndrome dos Sintomas Positivos Atenuados (APSS)

A. Critérios Diagnósticos para APSS		Sim	Não
1.	Algum dos itens P1-P5 pontuou 3 a 5 atualmente ou no passado?		
2.	Se algum dos sintomas pontuados acima (1.) como SIM nunca pôde ser melhor explicado por outro transtorno listado no DSM, assinale SIM ao lado.		
3.	Algum dos sintomas pontuados acima (2.) como SIM já esteve presente em uma frequência média de pelo menos uma vez por semana pelo período de um mês?		

Se algum dos itens de 1. a 3. for NÃO, assinale aqui _____. O sujeito NÃO atende critérios diagnósticos para APSS.

Pule para ESTADO ATUAL DA APSS.

Se TODOS os itens de 1. a 3. forem Sim, assinale aqui _____. O sujeito ATENDE critérios diagnósticos para APSS.

Assinale quais sintomas já qualificaram para os critérios diagnósticos para APSS:

P1 __, P2 __, P3 __, P4 __, P5 __.

Anote a data quando os critérios diagnósticos para APSS foram preenchidos pela primeira vez:

(dd/mm/aa) _____

Prossiga para B. Progressão da APSS.

B. Progressão da APSS		Sim	Não
1.	Algum dos sintomas qualificadores para APSS atualmente pontuaram 3-5 durante o último mês?		
2.	Se algum dos sintomas pontuados SIM acima (1.) atualmente NÃO pode ser melhor explicado por outro transtorno listado no DSM, assinale sim ao lado.		
3.	Algum dos sintomas pontuados SIM acima (2.) atualmente ocorreu em uma frequência média de pelo menos uma vez por semana durante o último mês?		
4.	Algum dos sintomas pontuados SIM acima (3.) iniciou-se no último ano, ou algum atualmente aumentou em um ou mais pontos com relação ao escore de 12 meses atrás?		

Se algum dos itens de 1-4 for Não, assinale aqui _____. O sujeito NÃO atende critérios para Progressão da APSS.

Prossiga para C. Persistência da APSS.

Se todos os itens de 1-4 forem Sim, assinale aqui _____. O sujeito ATENDE critérios para Progressão da APSS.

Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem os critérios para Progressão da APSS:

P1 __, P2 __, P3 __, P4 __, P5 __.

Anote a data quando a Progressão da APSS atual iniciou (dd/mm/aa): _____.

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA APSS.

C. Persistência da APSS		Sim	Não
1.	Os itens B.1-B.3 acima são todos SIM?		
2.	O item B.4 acima é NÃO?		

Se 1 for NÃO, assinale aqui _____. O sujeito NÃO atende critérios para Persistência da APSS.

Prossiga para D. Remissão Parcial da APSS, primeiro caminho.

Se 1 e 2 forem ambos SIM, assinale aqui _____. O sujeito ATENDE critérios para Persistência da APSS

Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem os critérios para Persistência da APSS:

P1 __, P2 __, P3 __, P4 __, P5 __.

Anote a data quando a Persistência da APSS atual iniciou (dd/mm/aa): _____.

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA APSS.

D. Remissão Parcial da APSS, primeiro caminho		Sim	Não
1.	O item B.1 acima é=Sim?		
2.	O item B.2 acima é=Sim?		
3.	Algum dos sintomas qualificadores para APSS pontuados acima (1. ou 2.) como NÃO permaneceu assim por 6 meses ou menos?		

Se 1 e 2 forem ambos SIM, assinale aqui _____. O sujeito ATENDE critérios para Persistência da APSS

Prossiga para E. Remissão Parcial da APSS, segundo caminho.

Se 1 ou 2 forem NÃO e 3 for NÃO, assinale aqui _____. O sujeito NÃO atende critérios para Remissão Parcial da APSS.

Pule para F. Remissão Total da APSS.

Se 1 ou 2 forem NÃO e 3 for SIM, assinale aqui _____. O sujeito ATENDE critérios para Remissão Parcial da APSS.

Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem critérios para Remissão Parcial APSS:

P1 __, P2 __, P3 __, P4 __, P5 __.

Anote a data quando a Remissão Parcial da APSS atual iniciou

(dd/mm/aa): _____.

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA APSS.

E. Remissão Parcial da APSS, segundo caminho	Sim	Não
1. Algum dos sintomas pontuados ambos em D.1 e D.2 como SIM atualmente falhou em ocorrer por pelo menos uma vez por semana no último mês?		

Se 1. acima é SIM, assinale aqui ____. O sujeito ATENDE critérios para Remissão Parcial da APSS.

Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem critérios para Remissão Parcial APSS:

P1 __, P2 __, P3 __, P4 __, P5 __.

Anote a data quando a Remissão Parcial da APSS atual iniciou

(dd/mm/aa): _____.

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA APSS.

F. Remissão Total da APSS	Sim	Não
1. Todos os sintomas qualificadores para APSS pontuam 2 ou menos há mais de 6 meses?		
2. Todos os sintomas pontuados acima (1.) como NÃO atualmente são melhor explicados por outro transtorno listado no DSM e por mais de 6 meses?		

Se 1 ou 2 são SIM, assinale aqui ____. O sujeito ATENDE critérios para Remissão Total da APSS.

Assinale quais sintomas qualificadores atualmente atendem critérios para Remissão Total da APSS:

P1 __, P2 __, P3 __, P4 __, P5 __.

Anote a data quando a Remissão Total da APSS atual iniciou

(dd/mm/aa): _____.

Prossiga para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA APSS.

Verificação de Qualidade: Se o sujeito atende aos critérios diagnósticos para APSS (quadro A acima), pelo menos um sintoma positivo deve atualmente atender critérios para progressão, persistência ou remissão parcial OU todos sintomas qualificadores para APSS devem atualmente atender critérios para remissão total.

Assinale aqui se isso é observado ____.

ESTADO ATUAL DA APSS (por favor assinale um):

- __ NA (nunca apresentou APSS)
- __ Atual progressão da APSS
- __ Atual persistência da APSS
- __ Atual remissão parcial da APSS
- __ Atual remissão total da APSS

IV. Risco genético e síndrome do declínio funcional (GRD)

A. Critérios diagnósticos para GRD	Sim	Não
1. Os critérios para Transtornos da Personalidade Esquizotípica já foram atendidos, atualmente ou no passado?		
2. Possui algum familiar de primeiro grau com algum transtorno psicótico?		
3. Apresentou queda de pelo menos 30% na pontuação da GAF em um período de 12 meses, atualmente ou no passado?		

Se 1 e 2 forem NÃO ou 3 for NÃO, assinale aqui ____. O sujeito NÃO atende critérios diagnósticos para GRD.

Pule para ESTADO ATUAL DA GRD.

Se 1 ou 2 forem SIM e 3 também for SIM, assinale aqui ____. O sujeito ATENDE critérios diagnósticos para GRD.

Anote a data quando os critérios diagnósticos para GRD foram preenchidos pela primeira vez

(dd/mm/aa): _____.

Registre 4 GAFs:

a. quando os critérios para GRD foram preenchidos pela primeira vez _____,

b. 12 meses antes dos critérios serem preenchidos pela primeira vez _____,

c. atual (último mês) _____,

d. 12 meses antes da atual _____.

Porcentagens de mudança (%): a/b _____,

c/d _____, c/b _____.

Prossiga para B. Progressão da GRD.

B. Progressão da GRD	Sim	Não
1. A pontuação atual da GAF é pelo menos 30% menor do que era há 12 meses atrás (c/d acima)?		

Se 1. for NÃO, assinale aqui _____. O sujeito NÃO atende critérios para Progressão da GRD.

Prossiga para C. Persistência da GRD.

Se 1 for SIM, assinale aqui _____. O sujeito ATENDE critérios para Progressão da GRD.

Anote a data quando a Progressão da GRD atual iniciou (dd/mm/aa): _____.

Pule para ESTADO ATUAL DA GRD.

C. Persistência da GRD	Sim	Não
1. A GAF atual é < 90% do nível 12 meses antes a primeira qualificação diagnóstica para GRD (c/b acima)?		

Se 1. for NÃO, assinale aqui _____. O sujeito NÃO atende critérios para Persistência da GRD.

Prossiga para D. Remissão Parcial da GRD.

Se 1 for SIM, assinale aqui _____. O sujeito ATENDE critérios para Persistência da GRD.

Anote a data quando a Persistência da GRD atual iniciou (dd/mm/aa): _____.

Pule para ESTADO ATUAL DA GRD.

D. Remissão Parcial da GRD	Sim	Não
1. A pontuação atual da GAF permaneceu pelo menos 90% do nível 12 meses antes da primeira qualificação diagnóstica do GRD (c/b acima) e por 6 meses ou menos?		

Se 1 for NÃO, assinale aqui _____. O sujeito NÃO atende critérios para Remissão Parcial da GRD.

Prossiga para E. Remissão Total da GRD

Se 1 for SIM, assinale aqui _____. O sujeito ATENDE critérios para Remissão Parcial da GRD.

Anote a data quando a Remissão Parcial da GRD atual iniciou

(dd/mm/aa): _____.

Pule para ESTADO ATUAL DA GRD.

E. Remissão Total da GRD	Sim	Não
1. A pontuação atual da GAF permaneceu pelo menos 90% do nível 12 meses antes da primeira qualificação diagnóstica do GRD (c/b acima) e por mais de 6 meses?		

Se 1 for SIM, assinale aqui _____. O sujeito ATENDE critérios para Remissão Total da GRD

Anote a data quando a Remissão Total da GRD atual iniciou

(dd/mm/aa): _____.

Prossiga para ESTADO ATUAL DA GRD.

ESTADO ATUAL DA GRD (por favor assinale um):

- ___ **NA (nunca apresentou GRD)**
- ___ **Atual progressão da GRD**
- ___ **Atual persistência da GRD**
- ___ **Atual remissão parcial da GRD**
- ___ **Atual remissão total da GRD**