CÍCERO AUGUSTO COSTA PEREIRA

Mediadores inflamatórios em perfil pródromo de psicose como potenciais biomarcadores

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Wagner Farid Gattaz

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

SÃO PAULO

2021

CÍCERO AUGUSTO COSTA PEREIRA

Mediadores inflamatórios em perfil pródromo de psicose como potenciais biomarcadores

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Wagner Farid Gattaz

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

SÃO PAULO

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pereira, Cícero Augusto Costa
Mediadores inflamatórios em perfil pródromo de psicose como potenciais biomarcadores / Cícero Augusto Costa Pereira. -- São Paulo, 2021.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.
Orientador: Wagner Farid Gattaz .

Descritores: 1.Biomarcadores 2.Citocinas 3.Eicosanoides 4.Inflamação 5.Mediadores inflamatórios 6.Prostaglandinas 7.Transtornos psicóticos 8.Risco ultra alto para psicose

USP/FM/DBD-217/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

PEREIRA, C.A.C. **Mediadores inflamatórios em perfil pródromo de psicose como potenciais biomarcadores.** 2021. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

À minha mãe.

AGRADECIMENTOS

Ao *Prof. Dr. Wagner Farid Gattaz,* meu orientador, que dedicou todo seu conhecimento e sabedoria me ensinando a desenvolver uma ciência com maestria e bem escrita.

À *Dra. Leda Leme Talib*, que foi meu alicerce durante este mestrado. Me ensinou e orientou. Além de, me dar uma chance de fazer parte do laboratório, acreditando no meu potencial como pesquisador. Com paciência e dedicação para me mostrar que a ciência é feita nos pequenos detalhes.

À *Alana Caroline Costa*, uma das melhores pessoas que já conheci, desde sempre nunca me negou esforços para me ajudar e sempre foi uma ótima companheira mesmo nos dias de luta, agradeço por ter paciência comigo e ser a pessoa com o coração mais belo que já conheci. Você foi essencial para meu amadurecimento e continua fazendo muita diferença na minha vida.

Aos meus amigos e colegas *Augustinho, Beide, Fernandinho, Gabi, Heleninha, Jejessyka, Mislene, Monique, Rafildes, Tamires*. Sem vocês tudo não teria tanta graça, todos vocês me acompanharam durante essa trajetória e foram essenciais para o meu crescimento. Lhes considero como minha família e espero que eu possa vê-los crescer também.

À equipe do Laboratório de Neurociências - LIM27 que persevera diariamente, *Dani, Edivaninha, Eliza e Sandra*, com colaboração aos nossos projetos e sempre dispostas a nos auxiliar no que for preciso.

À equipe da clínica, *Dr. Alexandre Loch e Dr. Martinus van der Bilt*, responsáveis pelo recrutamento e acompanhamento dos pacientes.

À equipe administrativa *Zelinda*, sempre se desdobrando para facilitar nossa vida com as agências de fomento e os procedimentos administrativos. *Eliza e Isabel* do Programa de Pós Graduação em Psiquiatria. Sempre nos instruindo em como lidar com as burocracias da pós-graduação, sou muito grato a vocês por facilitarem nossa vida.

Aos meus pais, *Sebastiana e Cazalbé*, que sempre acreditaram em mim e só tenho a agradecer pelos bons conselhos e bons fundamentos em que se dispuseram a me ensinar durante meu crescimento pessoal, me considero uma pessoa rica por ter vocês ao meu lado.

À *minha madrinha Creuza e toda minha família*, sempre me incentivando ao caminho dos estudos para crescer como pessoa e prosperar.

Aos meus amigos, que estão cada um em um canto desse país procurando um lugar ao sol, que me fazem dar risadas e servem de refúgio nos momentos difíceis.

O presente trabalho foi realizado com apoio da *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – 88887.195760/2018-00.*

À Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – Processo 2018/11414-4)

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

À Associação Beneficente Alzira Denise Hertzog da Silva (ABADHS) pelo apoio financeiro à esta pesquisa.

Livre pra poder sorrir, sim…

Livre pra poder buscar o meu lugar ao sol

Charlie Brown Jr.

Normalização adotada

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

Referências: Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

Universidade de São Paulo. Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP – Parte I (ABNT).* Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro (coordenadora) et al. 4ª ed. São Paulo: AGUIA; 2020.

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

RESUMO

Pereira CAC. *Mediadores inflamatórios em perfil pródromo de psicose como potenciais biomarcadores* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

A psicose é um transtorno mental que apresenta sintomas como alucinações e delírios com piora do prognóstico ao longo da vida do indivíduo. Mesmo antes de apresentar um quadro de psicose franca, alguns indivíduos podem apresentar traços comportamentais e clínicos que indicam um risco ultra alto (*Ultra-high Risk*, UHR) para a psicose. No entanto, as pesquisas em andamento demonstram que as taxas de conversão de indivíduos em UHR para psicose franca variam amplamente e um grande esforço tem sido realizado para tornar tais critérios mais específicos. Os instrumentos para o diagnóstico clínico de UHR poderiam ser mais acurados se as nuances dos marcadores biológicos fossem detectadas durante o estado prodrômico para psicose. Diversos estudos descrevem a existência de um processo inflamatório nas psicoses. Sendo assim, investigamos em plasma de indivíduos UHR (n=134), definidos pelo instrumento Entrevista Estruturada para Sintomas Psicóticos (*Syndrome Intermittent Psychotic Symptoms*, SIPS) e controles saudáveis (n=68), os eicosanoides da via inflamatória da COX-2 (prostaglandina E_2, prostaglandina $F_{2\alpha}$ e tromboxano B_2) e citocinas (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, INF-γ, G-CSF e TNF-α) utilizando métodos de ELISA e LUMINEX®, respectivamente. Indivíduos UHR apresentaram um aumento significativo das concentrações dos eicosanoides PGE_2 (p=0.010) e TxB_2 (p=0.037) e também das citocinas pró inflamatórias IL-1β (p=0.010) e antiinflamatórias IL-4 (p=0.027), IL-5 (p=0.023) e G-CSF (p=0.001) quando comparados aos controles saudáveis. Estes achados são semelhantes aos resultados de estudos em pacientes com esquizofrenia, sugerindo que estes mediadores inflamatórios podem ser úteis como possíveis biomarcadores para o estado prodrômico de alto risco para psicose.

Descritores: Biomarcadores; Citocinas; Eicosanoides; Inflamação; Mediadores inflamatórios; Prostaglandinas; Transtornos psicóticos; Risco ultra alto para psicose.

ABSTRACT

Pereira CAC. *Inflammatory mediators in prodrome psychosis as potentials biomarkers* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

Psychosis is a mental disorder that presents symptoms such as hallucinations and delusions with worsening prognosis throughout the individual's life. Even before presenting a frank psychosis condition, some individuals may present behavioral and clinical traits that indicate an ultra-high risk (UHR) for psychosis. However, ongoing research shows that the rates of conversion of individuals to UHR for frank psychosis vary widely and a great deal of effort has been made to make these criteria more specific. The instruments for the clinical diagnosis of UHR could be more accurate if the nuances of biological markers were detected during the prodromal state of conversion to psychosis. Several studies describe the existence of an inflammatory process in psychoses. Thus, we investigated in plasma of UHR individuals (n=134), defined by the instrument Structured Interview for Psychotic Symptoms (SIPS) and healthy controls (n=68), the eicosanoids of the COX-2 inflammatory pathway (prostaglandin E_2, prostaglandin $F_{2\alpha}$ and thromboxane B_2) and cytokines (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, INF-γ, G-CSF e TNF-α) using ELISA and LUMINEX® methods, respectively. UHR individuals showed a significant increase in the concentrations of eicosanoids PGE_2 (p=0.010) and TxB_2 (p= 0.037) and also of the pro-inflammatory cytokines IL-1β (p=0.010) and anti-inflammatory IL-4 (p=0.027), IL-5 (p=0.023) and G-CSF (p=0.001) when compared to healthy controls, highlighting an imbalance in this system. These findings are similar to those reported by studies in individuals with schizophrenia, suggesting that these inflammatory mediators may be useful as possible biomarkers to the prodromal state with high risk for psychoses.

Descriptors Keywords: Biomarkers; Cytokines; Eicosanoids; Inflammation; Inflammatory mediators; Prostaglandins; Psychotic disorders; Ultra high risk.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Trajetórias clínicas do estado prodrômico da psicose

Figura 2 – Relação dos fatores com desenvolvimento de psicose

Figura 3 – Via do Ácido Araquidônico metabolizado pela COX

Figura 4 - Receptores Prostaglandina E_2, Prostaglandina $F_{2\alpha}$ e tromboxano

Figura 5 – Vias de ação das citocinas em relação às respostas imunológicas

Figura 6 – Princípio da metodologia de ELISA competitivo

Figura 7 – Princípio da metodologia Luminex

Figura 8 – Gráficos QQ para verificação da normalidade dos resíduos

Figura 9 – Demonstração da diferença entre os níveis plasmáticos dos eicosanoides

Figura 10 – Gráficos QQ para verificação da normalidade dos resíduos

Figura 11 – Demonstração dos níveis plasmáticos das citocinas que se diferenciam significativamente entre os grupos

Figura 12 – Curva ROC dos mediadores inflamatórios nos indivíduos UHR

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Citocinas e seus efeitos biológicos

Tabela 2 - Dados demográficos dos indivíduos recrutados para análise de citocinas

Tabela 3 - Dados demográficos dos indivíduos recrutados para análise de eicosanoides

Tabela 4 - Dados demográficos e clínicos dos indivíduos conversores e não conversores

Tabela 5 - Dados clínicos dos indivíduos que evoluíram para algum quadro psiquiátrico

Tabela 6 – Níveis plasmáticos dos eicosanoides entre os grupos controle e UHR

Tabela 7 – Níveis plasmáticos de citocinas entre os grupos controle e UHR

Tabela 8 – Correlações entre os eicosanoides e citocinas

Tabela 9 – Correlação entre os marcadores inflamatórios e os parâmetros clínicos

Tabela 10 - Coordenadas da Curva ROC

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido araquidônico
APS	*Attenuated Positive Symptoms*
ARMS	*At Risk Mental State*
BLIPS	*Brief (Limited) Intermittent Psychotic Symptoms*
CAARMS	Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States
COX	Ciclooxigenase
CSF	Fatores estimulantes de colônias
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
GAF	*Global Assessment of Functioning*
GCSF	Fator estimulante de colônias de granulócitos
GRD	*Genetic Risk Deterioration*
GTP	Guanosina Difosfato Inativa
IFN	Interferon
IL	Interleucina
IP3	Inositol trifosfato
IPq-HCFMUSP	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
LIM - 27	Laboratório de Neurociências
LPS	Lipopolissacarídeo
NF-κB	Fator nuclear κB
NK	*Natural killer*
pg	Picograma
PGE_2	Prostaglandina E_2
PGF_{2a}	Prostaglandina F_2
PGH_2	Prostaglandina Endoperóxido H_2
PLA_2	Fosfolipase A_2
PQ	*Prodromal Questionnaire*
rpm	Rotação por minuto
SCZ	Esquizofrenia
SIPS	*Syndrome Intermittent Psychotic Symptoms*
SNC	Sistema Nervoso Central

SOPS	*Scale of Prodromal Symptoms*
SPQ	*Schizotypal Personality Questionnaire*
SPSS	*Statistical Package for Social Sciences*
SSAPP	*Subclinical Symptoms and Prodromal Psychosis*
TGF	Fatores de crescimento
TNF-a	Fator de necrose tumoral alfa
TxB_2	Tromboxano B_2
UHR	Risco ultra alto para psicose

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 1

2. DESENVOLVIMENTO 3

2.1. Psicoses 3

2.3. Hipótese neuroinflamatória 6

2.4. Metabolismo do ácido araquidônico (AA) 8

2.4.1. Sinalização dos eicosanoides 10

2.4.1.1. Prostaglandina E_2 11

2.4.1.2. Prostaglandina $F_{2\alpha}$ 12

2.4.1.3. Tromboxano B_2 12

2.5. Citocinas 13

2.6. Biomarcadores nos transtornos psicóticos 18

3. OBJETIVOS 21

4. DESENHO 22

5. MATERIAL E MÉTODOS 23

5.1. Casuística 23

5.2. Coleta e preparo de amostra - plasma 24

5.3. Determinação dos eicosanóides 25

5.4. Determinação de citocinas 26

5.5. Análise estatística 27

5.6. Aspectos éticos 27

6. RESULTADOS 28

6.1. Eicosanóides 28

6.2. Citocinas 29

6.3. Relação dos mediadores inflamatórios 31

7. DISCUSSÃO 35

8. CONCLUSÃO 39

ANEXOS 57

APÊNDICES 61

1. INTRODUÇÃO

Os transtornos psicóticos são condições frequentes na população em geral, podendo chegar a 3,5% (PERÄLÄ et al., 2007). Quando comparados aos outros transtornos psiquiátricos, apresentam maior morbidade e pior prognóstico – incluindo resposta ao tratamento, risco de recorrência e prejuízo funcional (RÖSSLER et al., 2005). A esquizofrenia (SCZ), transtorno psicótico mais frequente, afeta cerca de 1% da população mundial compreendendo os sintomas positivos, negativos e comprometimento cognitivo. O início destes sintomas costuma ser durante a fase final da adolescência e o início da fase adulta (OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016). A fisiopatologia das psicoses não está totalmente elucidada, mas o desequilíbrio imunológico, a hipótese de neuroinflamação e transtornos no metabolismo da membrana têm sido descritos em possíveis associações com a doença (GANGULI et al., 1987; GATTAZ et al., 1987; KIRCH, 1993; GIBNEY; DREXHAGE, 2013; MÜLLER, 2014; GOLDSMITH; RAPAPORT; MILLER, 2016; VAN KESTEREN et al., 2017; COSTA et al., 2019).

A identificação precoce de indivíduos com risco ultra alto para psicose (UHR) pode contribuir para uma possível intervenção antes da transição para psicose franca (YUNG et al., 2007; FUSAR-POLI et al., 2012) e possivelmente diminuir o comprometimento que afeta os pacientes. O diagnóstico de UHR é classificado de acordo com a síndrome pré-psicótica caracterizada por sintomas positivos/negativos atenuados e prejuízo funcional (WOODS; MCGLASHAN, 2011; YOVIENE SYKES et al., 2020), apesar das taxas de conversão variarem dependendo dos critérios clínicos (FUSAR-POLI et al., 2014). Isso pode ser particularmente importante em adolescentes e jovens adultos uma vez que o primeiro surto psicótico ocorre nesta faixa etária, mas geralmente representa um fenômeno transitório, que não necessariamente se transformará em psicose (SIMON et al., 2009). Uma vez que as taxas de conversão variam amplamente, um grande esforço tem sido realizado para aprimorar os critérios de classificação de UHR. Tem-se procurado características moleculares mensuráveis que auxiliem na identificação dos indivíduos UHR e que contribuam para a elucidação da fisiopatologia das psicoses. Encontrar biomarcadores periféricos que ajudem a confirmar o perfil pródromo de conversão para psicose pode auxiliar no acompanhamento clínico e terapêutico dos indivíduos. Evidências sugerem que fatores imunológicos contribuem para o desenvolvimento da psicose (VAN KESTEREN et al., 2017). Contudo, a utilidade de marcadores inflamatórios ou imunológicos como biomarcadores ainda não foi estabelecida.

O metabolismo de membrana já foi evidenciado comprometido na fisiopatologia da psicose (GATTAZ et al., 1987, 1990). A principal enzima relacionada é a Fosfolipase A_2 (PLA_2), responsável pelo metabolismo dos fosfolipídios de membrana e tem sido relacionada a diferentes transtornos neuropsiquiátricos (YAO; LEONARD; REDDY, 2000; SCHMITT et al., 2004; PEARCE; KOMOROSKI; MRAK, 2009); (KOMOROSKI; PEARCE; MRAK, 2008) (SCHAEFFER; GATTAZ; ECKERT, 2012). A atividade da PLA_2 no cérebro altera a composição das membranas neuronais (GATTAZ; BRUNNER, 1996; HORROBIN, 1998) e altera a fluidez da membrana (ECKERT et al., 2011), comprometendo a função neuronal. Nosso grupo descreveu um aumento da atividade de PLA_2 no plasma, soro e plaquetas de pacientes com esquizofrenia sob diferentes tratamentos e sem nenhum tratamento (GATTAZ et al., 1990, 2011; TAVARES et al., 2003) e, recentemente, também relatamos o aumento de PLA_2 plaquetário em indivíduos UHR (TALIB et al., 2021). Citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo podem estimular a PLA_2 e induzir sua ativação (SKOSNIK; YAO, 2003), essa via induzida acelera a produção de ácido araquidônico na qual é caracteristicamente uma via de sinalização inflamatória (SMITH; DEWITT; GARAVITO, 2000). Contudo, investigações destes metabólitos inflamatórios podem elucidar mecanismos ainda desconhecidos relacionados ao desenvolvimento das psicoses.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Psicoses

Transtornos psicóticos são condições graves responsáveis pelo comprometimento de pensamentos e percepções. Os quadros psicóticos são caracterizados por sintomas positivos (delírios, alucinações, superstições, hostilidade, grandiosidade e agitação), negativos (embotamento afetivo, falta de emoção, comunicação apática passiva, dificuldade de pensamento abstrato, falta de espontaneidade, fluxo de conversa e pensamento estereotipado), e sintomas cognitivos (KAY; FISZBEIN; OPLER, 1987). Esses sintomas comuns aos transtornos psicóticos podem também ocorrer em outras desordens neuropsiquiátricas, dificultando a diferenciação e o diagnóstico por meio de métodos essencialmente clínicos (OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016). Apesar dos progressos consideráveis nos últimos anos, a etiologia dos transtornos psicóticos não está totalmente elucidada, principalmente pela heterogeneidade tanto do início quanto da progressão da doença. No entanto, existem hipóteses biológicas e fatores ambientais coesos com a doença, como comprometimento nas vias dopaminérgica, serotoninérgica e glutamatérgica. A hipótese da hiperfunção dopaminérgica surgiu inicialmente com o destaque do receptor de dopamina, demonstrando que uma intervenção terapêutica utilizada para bloquear os receptores dopaminérgicos era efetiva no tratamento de psicose (CARLSSON, 1993; KENDLER, 2014). Mais adiante comprovou-se o uso dos antipsicóticos típicos e sua afinidade pelos receptores D2 dopaminérgicos, e foi assumido que o excesso de sinalização de dopamina acompanhava os sintomas positivos da psicose (MATTHYSSE, 1973; CREESE; BURT; SNYDER, 1976; HOWES; KAPUR, 2009). A hipótese serotoninérgica surgiu com a observação de que o uso do dietilamida do ácido lisérgico (LSD), uma droga alucinógena, reproduzia alucinações visuais e auditivas semelhantes aos sintomas positivos comuns da SCZ. Com isso surgiram os antipsicóticos atípicos atuando nos receptores de dopamina e serotonina, com um efeito terapêutico diferente dos típicos, que atuam predominantemente em receptores de dopamina (IQBAL; VAN PRAAG, 1995). Por fim, devido aos fenômenos psicóticos semelhantes aos da esquizofrenia causados por inibidores de receptores glutamatérgicos N-metil D-Aspartato, surgiu a hipótese glutamatérgica. Os delírios, alucinações visuais e auditivas, desorganização, além do retardo psicomotor eram as queixas (GOFF; COYLE, 2001).

O tratamento de quadros psicóticos é realizado com os medicamentos antipsicóticos, que são classificados em típicos e atípicos ou também conhecidos como de primeira e

segunda geração, respectivamente. Os antipsicóticos típicos possuem o mecanismo predominante de bloqueio dos receptores D2 da dopamina, enquanto que os atípicos atuam também como antagonistas dos receptores 5-HT da serotonina, além dos receptores D2 (MELTZER, 2013). O tratamento com antipsicóticos atípicos para a sintomatologia da SCZ se mostrou mais eficiente na redução dos efeitos colaterais extrapiramidais presentes nos antipsicóticos típicos, como tremores e rigidez muscular (IQBAL; VAN PRAAG, 1995).

2.2. Risco ultra alto para psicose

É sabido que quanto antes forem identificados, diagnosticados e tratados pacientes em quadros psicóticos, melhor o prognóstico clínico (LARSEN et al., 2011). Nesse contexto foram criados critérios denominados de risco ultra alto (UHR - *Ultra High Risk*) (YUNG et al., 1996), com metas iniciais para o direcionamento da investigação de identificação do estado prodrômico da psicose (MILLER et al., 2002). Esses critérios incluem indivíduos considerados de alto risco para desenvolver psicose com base na presença de :

i) sintomas de nível psicótico breve e limitado que remitem espontaneamente - a síndrome do sintoma psicótico breve (limitado) intermitente (BIPS ou BLIPS - *Brief (Limited) Intermittent Psychotic Symptom*);

ii) sintomas positivos atenuados na faixa de gravidade prodrômica ocorridos no ano anterior - a Síndrome de Sintoma Positivo Atenuado (APS - *Attenuated Positive Symptoms*);

iii) presença de transtorno de personalidade esquizotípica ou de um parente de primeiro grau com transtorno psicótico em combinação com um declínio ≥30% no funcionamento com base na pontuação da Avaliação Global de Funcionamento (GAF - *Global Assessment of Functioning*; DSM IV) – Síndrome do Risco Genético e Deterioração (GRD - *Genetic Risk Deterioration*) (CORRELL et al., 2010).

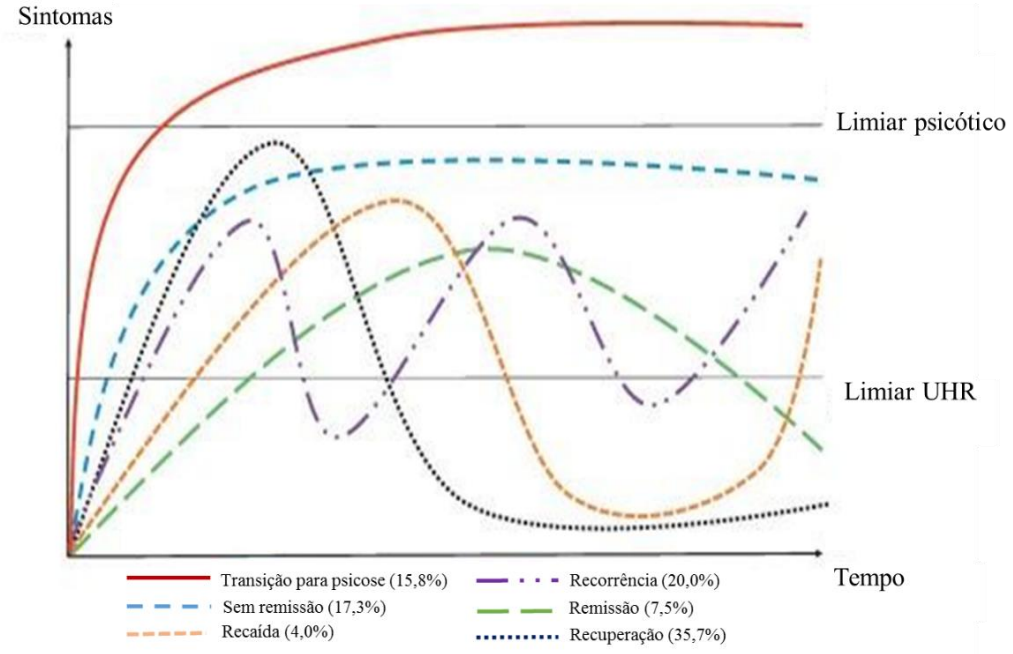
O início, frequência e duração dos sintomas necessários para atender aos critérios de UHR dependem da pontuação nos instrumentos Entrevista Estruturada para Sintomas Psicóticos (SIPS - *Syndrome Intermittent Psychotic Symptoms*), Escala de Sintomas Prodrômicos (SOPS - *Scale of Prodromal Symptoms*); (MCGLASHAN, 2001; MILLER et al., 2002, 2003) e a Avaliação Abrangente de Estados Mentais em Risco (CAARMS - *Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States*) (YUNG et al., 2005). Estes últimos instrumentos foram fundamentados a partir do Estado Mental de Risco (ARMS - *At Risk Mental State*) (YUNG; MCGORRY, 1996). As SIPS/SOPS são entrevistas semi-estruturadas que avaliam 4 domínios sintomatológicos: positivos, negativos, comportamento

desorganizado e sintomas gerais. A CAARMS também utiliza este mesmo conjunto de domínios avaliados na SIPS/SOPS além de incluir sintomas cognitivos mais proeminentes (CORRELL et al., 2010).

A caracterização clínica falso-positiva de indivíduos UHR ocorre pela similaridade dos sintomas vinculados aos instrumentos usados para diagnóstico (POLARI et al., 2020), sendo sintomas psicóticos positivos atenuados ((LENCZ et al., 2003; YUNG et al., 2003; CANNON et al., 2008; LEMOS-GIRÁLDEZ et al., 2009; RUHRMANN et al., 2010; HENGARTNER et al., 2017), sintomas negativos (AMMINGER et al., 2006; LEMOS-GIRÁLDEZ et al., 2009; DEMJAHA et al., 2012; PISKULIC et al., 2012; SCHLOSSER et al., 2012; NELSON et al., 2013; VALMAGGIA et al., 2013), desordem de pensamentos (KLOSTERKÖTTER et al., 2001; DEMJAHA et al., 2012; NELSON et al., 2013; DEVYLDER et al., 2014; ADDINGTON et al., 2015; CORNBLATT et al., 2015; BRUCATO et al., 2017), depressão (SCHULTZE-LUTTER et al., 2007), abuso de substâncias (HAROUN et al., 2006; KRISTENSEN; CADENHEAD, 2007; CANNON et al., 2008), sintomas prolongados não tratados (YUNG et al., 2004; NELSON et al., 2013, 2016), declínio funcional (SHIM et al., 2008; NIENDAM; JALBRZIKOWSKI; BEARDEN, 2009) e anedonia (YUNG et al., 2006; VELTHORST et al., 2009) foram demonstrados nestes indivíduos.

A identificação precoce de indivíduos UHR pode diminuir a transição do estado prodrômico para a psicose (YUNG et al., 2007; RUHRMANN et al., 2010; GOLD et al., 2020; STRAUSS et al., 2021). Isso pode ser explicado pela redução significativa na duração de sintomas não tratados, de modo que o tratamento precoce reduziria o número de conversores para a doença (Figura 1).

Figura 1 - Trajetórias clínicas do estado prodrômico da psicose



Fonte: Retirado de (POLARI et al., 2018).

No entanto, pesquisas dos últimos 15 anos têm mostrado que as taxas de conversão caíram de 50% nos primeiros estudos (MILLER et al., 2002) para 10 a 15% em estudos mais recentes (HAROUN et al., 2006). Esta queda nas taxas de transição levantou a suspeita de que os critérios poderiam selecionar um grande número de falsos-positivos, causando medo, estigma e levando a tratamentos desnecessários (YUNG et al., 2010). Sendo assim, é necessário buscar outros marcadores capazes de auxiliar na identificação desses indivíduos com maior precisão.

Nesse sentido, diversos estudos descreveram alterações dos marcadores inflamatórios na psicose (MÜLLER; SCHWARZ, 2010; FEIGENSON; KUSNECOV; SILVERSTEIN, 2014; MÜLLER, 2018), no entanto em indivíduos UHR estes marcadores foram pouco estudados.

2.3. Hipótese neuroinflamatória

A hipótese da neuroinflamação surgiu na tentativa de explicar o desbalanço imunológico de diferentes classes de mediadores inflamatórios associando a inflamação e a psicose (GANGULI; BRAR; RABIN, 1994; MÜLLER; SCHWARZ, 2006, 2010; POTVIN et al., 2008; GOLDSMITH; RAPAPORT; MILLER, 2016; VAN KESTEREN et al., 2017; MÜLLER, 2018; WANG; MILLER, 2018). A inflamação já foi discutida na fisiopatologia

das psicoses desde seu estado prodrômico até após o tratamento farmacológico, compreendendo desde o estado clínico e duração da doença até o uso de antipsicóticos (GANGULI; BRAR; RABIN, 1994).

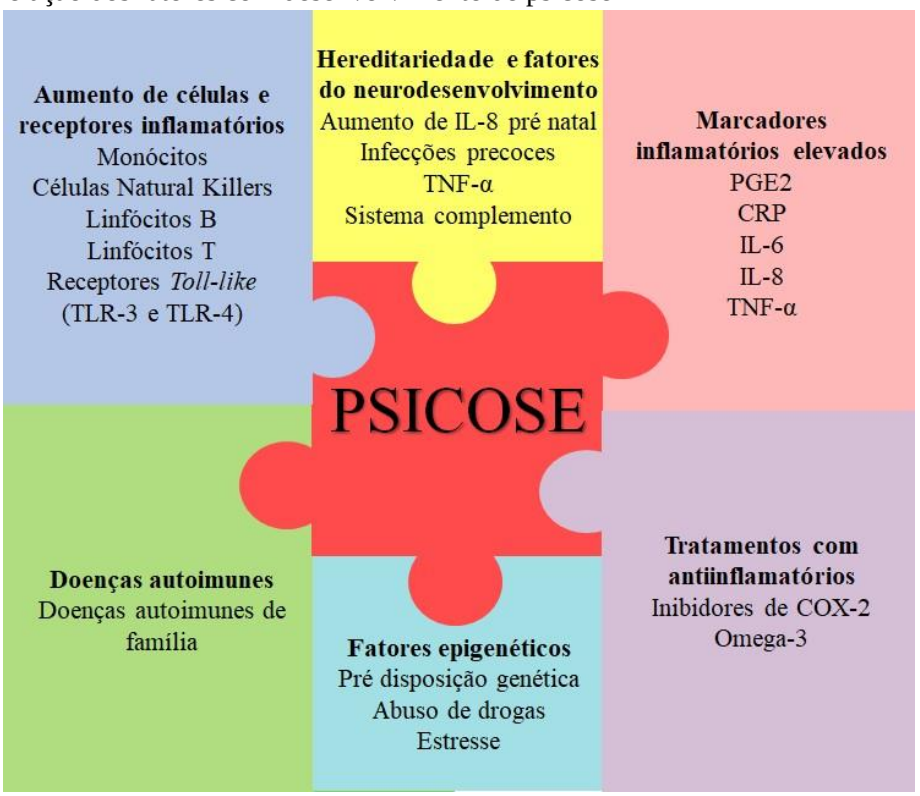
As primeiras evidências de que o sistema imunológico poderia ter envolvimento com a fisiopatologia da psicose surgiram de estudos epidemiológicos de uma pandemia de gripe em 1957, demonstrando uma associação entre infecção materna durante a gravidez, febre e o desenvolvimento da prole com risco de evolução para esquizofrenia (MEDNICK et al., 1988; BARR; MEDNICK; MUNK-JORGENSEN, 1990; PARBOOSING et al., 2013). Estes eventos estavam associados com a infecção viral na metade do período da gravidez, próximo do desenvolvimento neural do feto. Estudos subsequentes relataram o risco elevado dos indivíduos expostos a rubéola na fase uterina a desenvolver algum espectro da SCZ (BROWN et al., 2001). Títulos de anticorpos da imunoglobulina G aumentados para o vírus do herpes tiveram uma relação aumentada com o risco do desenvolvimento de transtornos psicóticos (BUKA et al., 2008; MORTENSEN et al., 2010). Além dos vírus, outros patógenos também tiveram relação com as psicoses, a imunoglobulina I aumentada para a toxoplasmose apresentou relação com o aumento dos casos de SCZ (BROWN et al., 2005). E algumas infecções bacterianas também foram descritas como propensão aos indivíduos para desenvolver algum transtorno psicótico (BROWN et al., 2000; GATTAZ; ABRAHÃO; FOCCACIA, 2004; SØRENSEN et al., 2009). Até o momento, nenhum dos estudos ter suportado todas as hipóteses das infecções maternas em relação às psicoses, os relatos são importantes para futuros estudos considerando ações preventivas e longitudinais (BROWN; PATTERSON, 2011).

O sistema imune tem um importante papel no Sistema Nervoso Central (SNC) podendo influenciar os mecanismos biológicos envolvidos nestes sistemas (DEVERMAN; PATTERSON, 2009; YIRMIYA; GOSHEN, 2011; BILBO; SCHWARZ, 2012). Apoiando essa hipótese, estudos demonstram que infecções durante a gravidez levam a ativação imunológica e liberação materna de citocinas capazes de ultrapassar a barreira hematoencefálica do feto, aumentando o risco de desenvolver psicose. Citocinas como interleucina (IL) 6, pode aumentar o risco do desenvolvimento da SCZ (SMITH et al., 2007). E de interesse que neste mesmo estudo o anticorpo da IL-6 foi utilizado como intervenção terapêutica, promovendo a neuroproteção e melhorando aspectos comportamentais. IL-8, uma citocina pró-inflamatória, também foi descrita com níveis elevados durante a gravidez, indicando o aumento do risco de psicose para o feto (BROWN et al., 2004). Outra evidência é que o Fator de Necrose Tumoral α (TNF-α), uma citocina pró inflamatória, foi observada

aumentada na mãe durante o final da gravidez de indivíduos que vieram a desenvolver psicoses (BUKA et al., 2001).

Além disso, já foi descrito que infecções virais na primeira infância tendem a aumentar o risco do desenvolvimento de psicoses durante a adolescência (KHANDAKER et al., 2014), bem como, doenças autoimunes tendem a apresentar uma condição subclínica de experiências psicóticas assumindo um amplo comprometimento imunológico associado aos transtornos (STROUS; SHOENFELD, 2006; EATON et al., 2010). Em condições inversas, parentes de primeiro grau que não apresentam nenhum transtorno psicótico demonstram um perfil com chances aumentadas para desenvolver alguma doença autoimune (TORREY; BARTKO; YOLKEN, 2012). Outros metabólitos como a quinurenina também foi demonstrada ter uma relação aumentada com IL-1β em pacientes com esquizofrenia (JOAQUIM et al., 2018). Estes achados indicam a relação dos fatores genéticos associados com o risco aumentado para desenvolver algum transtorno psicótico e um sistema imunológico prejudicado (BAYER; FALKAI; MAIER, 1999). Por outro lado, a exposição a fatores ambientais contribui, juntamente com os riscos genéticos favorecendo o desenvolvimento da psicose (Figura 2) (VAN OS; RUTTEN; POULTON, 2008).

Figura 2 – Relação dos fatores com desenvolvimento de psicose



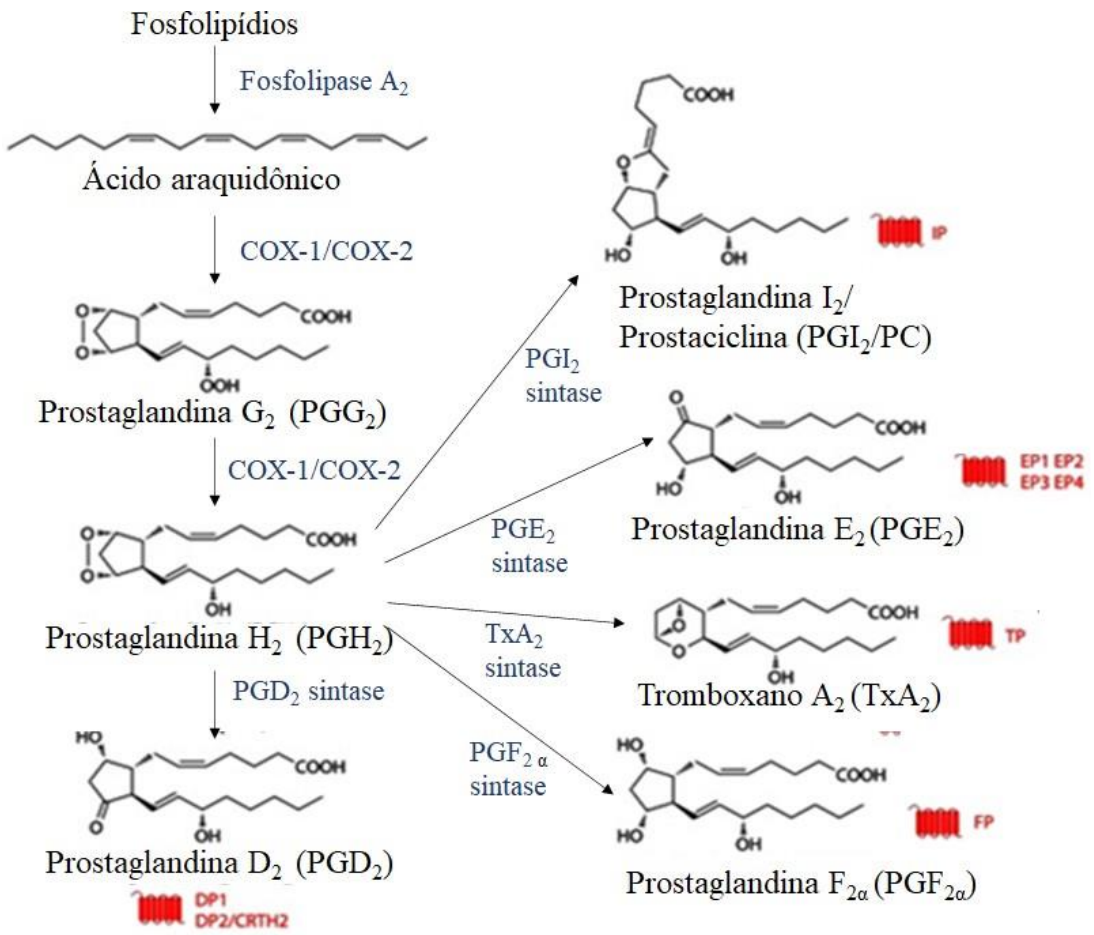
Fonte: Adaptado de (WALLING, 2017)

2.4. Metabolismo do ácido araquidônico (AA)

O ácido araquidônico é um ácido graxo poli-insaturado constituído por uma cadeia de 20 carbonos com 4 duplas ligações, sendo o maior precursor de prostanóide. Ele está presente nos fosfolipídios da membrana plasmática e confere funções como manutenção celular, integridade da organela e permeabilidade vascular (SMITH; DEWITT; GARAVITO, 2000). A liberação do AA ocorre por consequência de algum estímulo físico, químico, agentes infecciosos ou resposta imune que, por sua vez, aumenta o influxo de cálcio intracelular estimulando as enzimas PLA_2, que compõem a primeira linha de síntese dos eicosanoides. A PLA_2 se transloca para a membrana celular, clivando os fosfolipídios e culminando na liberação do AA (FUNK, 2001). Após sua liberação, o AA é metabolizado pelas vias enzimáticas conhecidas como ciclooxigenases (COXs), lipoxigenases e citocromo P450 ou, não enzimaticamente, pelas espécies reativas de oxigênio, em ambos são convertidos em compostos biologicamente ativos como eicosanoides (HAEGGSTRÖM; FUNK, 2011; CAPRA et al., 2015).

A metabolização do AA pela via da COX é mediada por duas enzimas similares: a) COX-1, que se expressa fisiologicamente nos tecidos e modula os processos gastrointestinais, renais e vasculares, considerada constitutiva e, b) COX-2, que não é expressa em condições normais, porém em condições inflamatórias ela é encontrada com níveis elevados e está presente principalmente no cérebro, considerada induzida (SMITH; DEWITT; GARAVITO, 2000). A adição de oxigênio pela enzima da COX ao AA forma prostaglandina G_2, uma molécula instável, em seguida sofre uma peroxidação produzindo prostaglandina endoperóxido H_2 (PGH_2). A conversão de PGH_2 para os produtos finais com funções biologicamente ativas geram os eicosanoides: prostaglandina D_2, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, prostaciclina I_2 e tromboxano A_2 (COLEMAN et al., 1989; BURKE; DENNIS, 2009) (Figura 3).

Figura 3 – Via do Ácido Araquidônico metabolizado pela COX



Fonte: Retirado de (LONE; TASKÉN, 2013).

Os eicosanoides derivados do AA pela via da COX-2 pertencem a uma família complexa de mediadores da sinalização lipídica que regulam uma ampla variedade de respostas fisiológicas e processos patológicos (HARIZI; CORCUFF; GUALDE, 2008).

Estímulos antagônicos ou a redução da incorporação de AA podem levar ao aumento da metabolização de fosfolipídios de membrana e por consequência aumentar a liberação de AA numa tentativa de equilibrar o processo, a liberação de citocinas e o aumento do estresse oxidativo podem ser desencadeados por este processo. Alterações nos níveis de AA afetam os processos inflamatórios como o aumento da produção dos eicosanoides, que por sua vez podem estimular a ativação da PLA_2, dando início a um ciclo de processos inflamatórios (SKOSNIK; YAO, 2003).

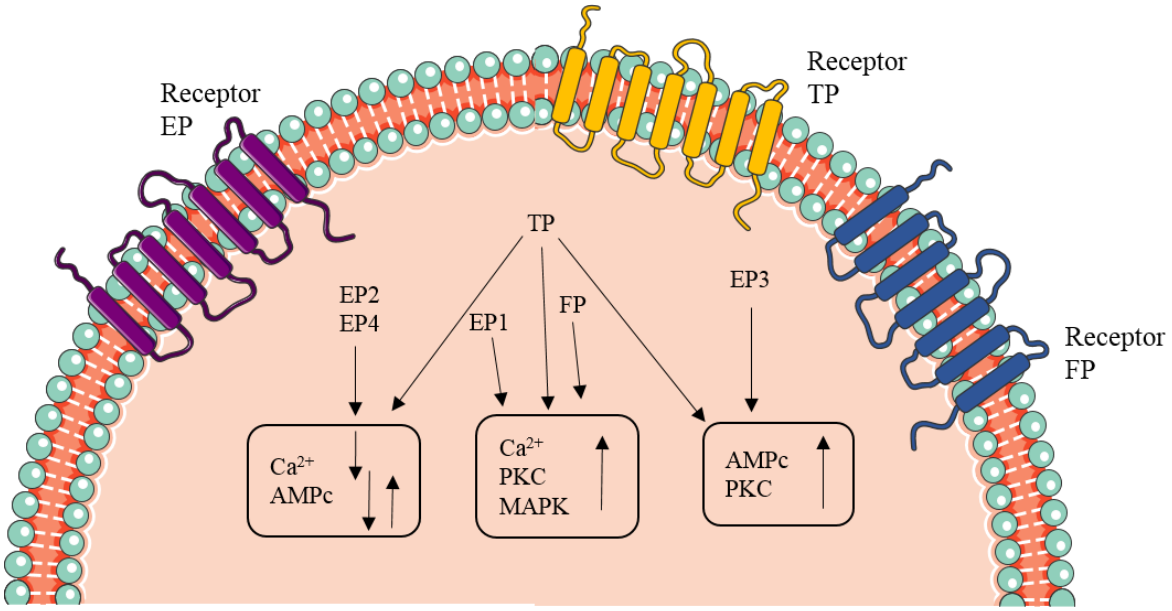
Enquanto a COX-1 é constitutivamente expressa em células inflamatórias residentes e pode ser induzida por respostas inflamatórias e diferenciação celular (MCADAM et al., 2000), a COX-2 predomina na formação de prostaglandinas durante a inflamação, além de ter papel importante na inflamação aguda e na resolução da inflamação (GILROY et al., 1999;

MADDIPATI, 2020). Ambas as COXs são alvos de drogas antiinflamatórias que têm afinidade pelos seus sítios e competem pela ligação. Isto é suficiente para a inibição da formação dos eicosanoides por esta via (MARDINI; FITZGERALD, 2001). Este efeito terapêutico de inibição dos mediadores inflamatórios pela via da COX sempre foi um ponto importante diminuindo a dor, febre e a própria inflamação (WANG et al., 2021). Além disso, o uso destes antiinflamatórios contribuem para pesquisas que investigam a COX associada a fisiopatologia de algumas doenças, como na esquizofrenia (MÜLLER et al., 2004).

2.4.1. Sinalização dos eicosanoides

Os produtos finais PGD_2, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, TxB_2 e PGI_2 no momento em que são liberados ao meio extracelular, precisam se ligar a seus receptores específicos na superfície externa da membrana celular (DUBOIS et al., 1998; WANG et al., 2021). Seus receptores específicos, DP1-DP2, EP1-EP4, FP, TP, IP, respectivamente, são compostos por sete domínios transmembrana ou também chamado de receptor serpentina, por atravessarem a membrana sete vezes, além disso, os receptores estão acoplados à proteína G (Figura 4).

Figura 4 - Receptores Prostaglandina E_2, $F_{2\alpha}$ e Tromboxano



Fonte: Adaptado de (MADDIPATI, 2020).

As proteínas G são heterotrímeras, constituídas pelas subunidades alfa (α), beta (β) e gama (γ). A subunidade α possui um nucleotídeo guanina responsável por reconhecer os efetores e receptores e, em estado basal, contém guanosina difosfato inativa (GDP) ligado, enquanto as subunidades β e γ formam um dímero estável acoplado a subunidade α. A proteína G ativada, inicia os eventos das sinalização subsequentes (RICCIOTTI; FITZGERALD, 2011).

Estas proteínas G são classificadas em 3 principais famílias com base em sua subunidade α: i) Gs é a proteína do tipo estimulatória que ativa adenilato ciclase, responsável pela conversão do ATP na molécula efetora AMPc, possibilitando ativar diversas respostas celulares; ii) Gi é uma proteína do tipo inibitória, responsável pela inibição do adenilato ciclase; e iii) Gq é incumbida de ativar a enzima da Fosfolipase C e desencadear os mensageiros secundários (NARUMIYA; FITZGERALD, 2001).

2.4.1.1. Prostaglandina E_2

A Prostaglandina E_2 (PGE_2) é um dos principais mediadores inflamatórios que as células utilizam como recurso homeostático, inflamatório e antiinflamatório. É notável por estar envolvida no efeito da dor em neurônios sensoriais periféricos, medula espinhal e no cérebro, além de outros sinais clássicos inflamatórios como vermelhidão e inchaço pelo resultado do aumento do fluxo sanguíneo (FUNK, 2001).

PGE_2 possui 4 receptores e a ligação aos receptores EP2 e EP4 ativam adenilato ciclase via Gs, prosseguindo ao aumento intracelular de AMPc. EP1 atua ativando o metabolismo de fosfatidilinositol via Gq, formando Inositol trifosfato (IP_3) pela ação da enzima Fosfolipase C, que conduz a mobilização do cálcio intracelular (PIERCE et al., 1999). EP3 atua na proteína Gi para a inibição do processo de formação do AMPc, com efeito do aumento de cálcio intracelular (HATAE; SUGIMOTO; ICHIKAWA, 2002).

Estas ativações nos receptores são responsáveis por diferentes respostas pró inflamatórias e antiinflamatórias dependendo de como são estimuladas as ligações. Foi demonstrado nos efeitos pró inflamatórios, a regulação de citocinas por meio de células dendríticas, linfócitos B e T (EGAN et al., 2004). Por outro lado, a função antiinflamatória é relatada em células do sistema imune inato como neutrófilos e monócitos (HARRIS et al., 2002). Em uma de suas propriedades antiinflamatórias na micróglia, previne a indução do

Lipopolissacarídeo (LPS) e atenuação de citocina IL-1β, funções neuroprotetoras reportadas principalmente em receptores EP2 e EP4 (CAGGIANO; KRAIG, 1999).

2.4.1.2. Prostaglandina $F_{2\alpha}$

$PGF_{2\alpha}$ é expressa em plasma e urina, nas inflamações agudas e crônicas dependendo das condições fisiológicas ou patológicas. O hormônio da ocitocina pode estimular sua produção e está presente no sistema reprodutivo feminino com importantes funções como ovulação, luteólise, contração do músculo liso do útero e durante o parto (SUGIMOTO et al., 1997). Seu receptor FP atua ativando o metabolismo de fosfatidilinositol via Gq, formando IP_3 pela ação da enzima Fosfolipase C, que conduz a mobilização do cálcio e aumento de sua concentração intracelular (BASU, 2007).

A PGF2α possui significantes funções na contração de artérias (NAKAHATA et al., 2006), função renal (BREYER; BREYER, 2001) e dano cerebral (SALEEM et al., 2009). Além de apresentar relações de danos oxidativos por peroxidação lipídica durante a sua biossíntese nas inflamações agudas (BASU et al., 2001).

2.4.1.3. Tromboxano B_2

O tromboxano A_2 é formado pelo metabolismo do AA e possui uma meia vida muito curta, degradando-se em seu metabólito biologicamente ativo TxB_2. A produção deste eicosanoide é realizada principalmente nas plaquetas, além de outros tipos celulares (FÉLÉTOU; VERBEUREN; VANHOUTTE, 2009).

A funcionalidade dos seus receptores sinaliza aumento de agregação plaquetária, vasoconstrição, contração muscular e ativação de respostas inflamatórias endoteliais (FÉLÉTOU; VANHOUTTE; VERBEUREN, 2010).

A sinalização desse eicosanoide ocorre pelo seu receptor TP, na qual possui 2 subtipos TPα e TPβ. Este receptor ativa o metabolismo fosfatidilinositol via Gq, mobilizando cálcio intracelular e intermediando respostas fisiológicas. E também já foi descrito que seus subtipos podem ativar a proteína Gs e Gi. TPα ativa a via do adenilato ciclase via Gs, prosseguindo ao aumento de intracelular de AMPc, enquanto que o TPβ atua no Gi inibindo a mesma.

Roedores nocautes para o receptor de tromboxano A_2 apresentaram características pró inflamatórias, em adição, modelos com o antagonista deste receptor também apresentaram um aumento desta característica com a indução de lipopolissacarídeo e consequentemente,

resultando no aumento de óxido nítrico que é citotóxico em grandes quantidades (YAMADA et al., 2003).

2.5. Citocinas

Citocinas são moléculas sinalizadoras celulares envolvidas diretamente com imunidade e inflamação. As citocinas orquestram as respostas dos agentes infecciosos e outras injúrias endógenas, são mediadores cruciais entre o sistema nervoso e o sistema imunológico (REALE; COSTANTINI; GREIG, 2021). Estes mediadores inflamatórios agem na maturação, diferenciação celular, e ativação imunológica determinantes no tipo de resposta que as células imunes desenvolvem, as quais podem ser: citotóxica, celular, resposta humoral, ou alérgica (BORISH; STEINKE, 2003) (Figura 5). Já foram descritas uma série de citocinas que podem atenuar (anti-inflamatória) ou induzir (pró-inflamatória) a resposta inflamatória, estas moléculas exercem diferentes funções de acordo com sua classificação, sendo elas:

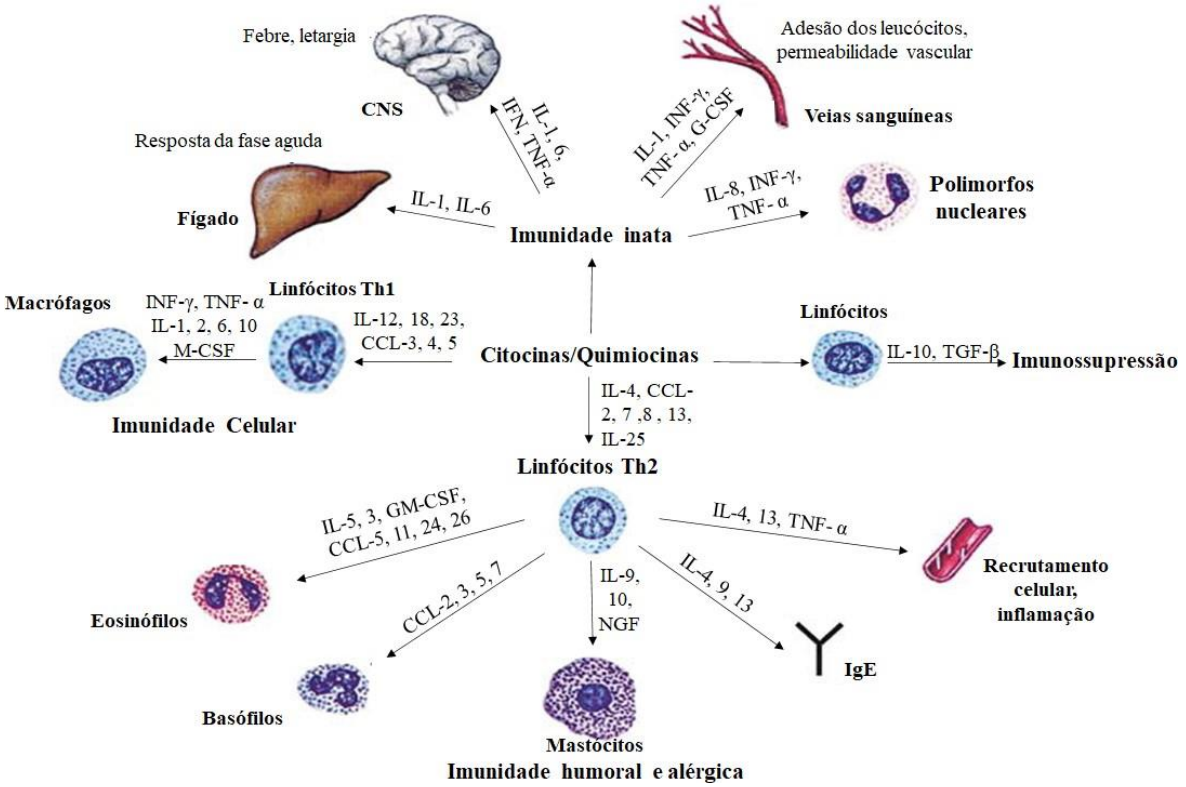
i) pleiotrópicas, quando uma citocina atua em diferentes tipos celulares;

ii) redundantes, quando diferentes citocinas exercem o mesmo efeito;

iii) sinérgicas, quando duas ou mais citocinas produzem juntas um efeito maior do que seria produzido se atuassem separadamente;

iv) antagônicas, quando duas ou mais citocinas atuam de maneiras opostas, ou seja, uma inibindo a outra.

Figura 5 – Vias de ação das citocinas em relação às respostas imunológicas



Fonte: Retirado de (BORISH; STEINKE, 2003).

As citocinas possuem diferentes classes e podem ser divididas em interleucinas (IL), fatores estimulantes de colônias (CSF), fator de necrose tumoral (TNF), interferons (IFN) e fatores de crescimento (TGF) e sua classificação está relacionada com sua forma estrutural e/ou sua função biológica (tabela 1) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2014).

Tabela 1- Citocinas e seus efeitos biológicos

Natureza inflamatória	Citocinas	Principal fonte celular	Principais alvos celulares e efeitos biológicos
Pró inflamatório	Interleucina 1β (IL-1 β)	Macrófagos, células dendríticas, fibroblastos, células endoteliais, queratinócitos, hepatócitos	Células endoteliais: ativação (inflamação, coagulação) Hipotálamo: Febre Fígado: síntese de proteínas de fase aguda Células T: diferenciação de Th17
Pró inflamatório	Interleucina 2 (IL-2)	Células T	Células T: proliferação e diferenciação em células efetoras e de memória; Promove o desenvolvimento, sobrevivência e função de célula T regulatória Células NK: proliferação, ativação Células B: proliferação, síntese de anticorpo
Antiinflamatório	Interleucina 4 (IL-4)	Células T CD4 (Th2), mastócitos	Células B: troca de isotipo para IgE Células T: diferenciação de Th2, proliferação Macrófagos: ativação alternativa e inibição da ativação clássica mediada por INF-y Mastócitos: proliferação
Antiinflamatório	Interleucina 5 (IL-5)	Células T CD4 (Th2), células linfoides inatas	Eosinófilos: ativação, geração aumentada Células B: proliferação, produção de IgA
Pró inflamatório	Interleucina 6 (IL-6)	Macrófagos, células endoteliais, células T	Fígado: síntese de proteína de fase aguda Células B: proliferação de células produtoras de anticorpo
Pró inflamatório	Interleucina 8 (IL-8)	Células NK, células endoteliais, células T	Células B: antagoniza a troca de isotipo para IgE da IL-4 Estimulador de migração celular

Antiinflamatório	Interleucina 10 (IL-10)	Macrófagos, células T	Macrófagos, células dendríticas: inibição da expressão de IL-12, coestimuladores e MHC de classe II
Antiinflamatório	Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF)	Macrófagos, fibroblastos, células endoteliais	Progenitores hematopoéticos comprometidos: maturação induzida de granulócitos. Efeito neuroprotetor aparentemente multimodal, incluindo atividade antiapoptótica em neurônios, regeneração de vascularização, efeito antiinflamatório e estimulação de neurogênese endógena.
Antiinflamatório	Interferon y (INF-y)	Células T, células NK	Macrófagos: ativação clássica (funções microbicidas aumentadas) Células B: troca de isotipo para opsonizar e fixar subclasses de IgG Células T: diferenciação em Th1 Várias células: expressão aumentada de moléculas de MHC de classe I e classe II, processamento e apresentação aumentados de antígeno para as células T
Pró inflamatório	Fator de Necrose Tumoral (TNF- α)	Macrófagos, células NK, células T	Células endoteliais: ativação (inflamação, coagulação) Neutrófilos: ativação Hipotálamo: febre Músculo, gordura: catabolismo

Fonte: (MASET; DUARTE; GRECO, 2007; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2014)

A produção de IL-1β pode ser estimulada por uma variedade de agentes, incluindo endotoxinas, outras citocinas, microrganismos e antígenos. A produção de IL-1β durante a resposta imune produz um espectro de mudanças associadas ao adoecimento. A IL-1β interage com o SNC para produzir febre, letargia e sono, além disso, pode induzir a via da COX-2 no SNC estimulando a inflamação (CERRETTI et al., 1992; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2014).

O TNF-α e a IL-1β compartilham várias atividades biológicas, sendo a principal diferença que o TNF-α não tem efeito direto na proliferação de linfócitos. As ações do TNF-α são semelhantes às da IL-1β, atuando no hipotálamo contribuindo na indução da febre, morte celular por apoptose e na inflamação (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2014).

A IL-2 tem sua principal produção pelas células T com proliferação e diferenciação em células efetoras e de memória, promovendo o desenvolvimento, sobrevivência e função das células T reguladoras. Está principalmente relacionada na imunidade atuando na síntese de anticorpos para combater as infecções, em adição possui mecanismos para eliminar as células de defesa defeituosas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2014).

O IFN-γ é uma das mais importantes citocinas da linha de frente da imunidade inata e adaptativa contra os mais diversos microrganismos infecciosos incluindo bactérias, protozoários e vírus. Além disso, estimula a apresentação de antígenos, a produção de citocinas e as funções efetoras dos monócitos, incluindo aderência, fagocitose, secreção e produção de óxido nítrico (FARRAR; SCHREIBER, 1993; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2014).

A IL-6 medeia a ativação, o crescimento e a diferenciação das células T. Além da ativação de linfócitos, a IL-6 compartilha várias atividades com a IL-1, incluindo a indução de pirexia pelo estímulo de produção da PGE_2 e a produção de proteínas durante a fase aguda da inflamação. Em contraste com esses efeitos pró-inflamatórios, a IL-6 contribui para efeitos antiinflamatórios. Enquanto IL-1β e TNF-α induzem a síntese um do outro, a IL-6 termina esta cascata inflamatória de regulação positiva e inibe a síntese de ambos (AKIRA; TAGA; KISHIMOTO, 1993; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2014).

A IL-10 inibe as citocinas associadas à imunidade celular e à inflamação alérgica, além de estimular as respostas imunes, humorais e citotóxicas. O TNF-α e outras citocinas estimulam a secreção de IL-10, sugerindo um mecanismo homeostático pelo qual um estímulo inflamatório induz a secreção de TNF-α (GALLAGHER et al., 2000; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2014).

A IL-8 é um potente estimulador migratório para as células do sistema imune e antagoniza a produção de IgE estimulada pela IL-4, mas não afeta a produção das demais imunoglobulinas (BORISH; STEINKE, 2003).

A IL-4 induz a diferenciação inicial de linfócitos T auxiliares do tipo 0 em direção a um fenótipo TH2. A IL-4 também é importante na manutenção das respostas imunes alérgicas ao prevenir a apoptose dos linfócitos T. A produção de IL-4 pelos linfócitos TH2 torna essas células refratárias às influências antiinflamatórias dos corticosteróides (VELLA et al., 1997; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2014). Outras citocinas ativadoras de células B, como IL-2, IL-5, IL-6 e IL-9, podem sinergizar-se com a IL-4 para aumentar a secreção de IgE (COFFMAN et al., 1986).

A IL-5 é quimiotática e induz a secreção dos eosinófilos aumentando a citotoxicidade. Outras atividades da IL-5 incluem a maturação de linfócitos T citotóxicos e a diferenciação basofílica (CLUTTERBUCK; HIRST; SANDERSON, 1989; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2014).

O G-CSF é liberado pelos macrófagos, fibroblastos e células endoteliais atuando em células para a maturação induzida dos granulócitos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2014). No SNC pode atuar como um fator neurotrófico induzindo a neurogênese e plasticidade sináptica, demonstrando forte atividade anti-apoptótica (SCHNEIDER et al., 2005).

2.6. Biomarcadores nos transtornos psicóticos

A definição de biomarcador feita pelo *International Program on Chemical Safety* é qualquer substância, estrutura ou processo que possa ser mensurado e possua influência ou predição sobre os resultados de determinada doença. As principais metas com os biomarcadores em pesquisas clínicas dos transtornos neuropsiquiátricos são diagnóstico, prognóstico, predição, avaliação de resposta aos tratamentos terapêuticos, prevenção de adversidades medicamentosas, classificação dentro das categorias de diagnóstico e previsão de efeitos da intervenção (SINGH; ROSE, 2009).

A variedade de caminhos para identificar um biomarcador específico de um transtorno psiquiátrico tem como principal dificuldade a inacessibilidade ao cérebro, sendo o principal órgão acometido pelas doenças psiquiátricas. Pesquisadores utilizam matrizes como cérebros post-mortem e líquido cefalorraquidiano, além de métodos de neuroimagem e estudos neurofisiológicos como alternativa (LOZUPONE et al., 2019). Estes métodos são complexos e caros e, devido a isso, a busca por biomarcadores periféricos demonstra-se

atrativa pela facilidade de obtenção, baixo custo e risco mínimo para o paciente. O sangue é a matriz mais utilizada na busca de biomarcadores periféricos por ser facilmente obtido e interagir com todos os tecidos, proporcionando uma integração entre o SNC e periférico (POLLAK et al., 2018; PILLINGER et al., 2019).

Em indivíduos em transição para psicose ou com psicose já estabelecida, diversos marcadores biológicos já foram descritos como preditivos ou como parte da fisiopatologia da psicose (CORRELL et al., 2010; TAYLOR; CALKINS; GUR, 2020). Em um estudo avaliando o uso de imunoglobulina I para tratamento da toxoplasmose, este anticorpo mostrou associação aos sintomas positivos atenuados, constituindo um possível fator de risco de transição para psicose (AMMINGER et al., 2007). Resultados usando métodos de neuroimagem mostram diversas alterações da estrutura e funcionalidade do cérebro nas psicoses (VELAKOULIS et al., 2006; MEISENZAHL et al., 2008; HALLER et al., 2009; KOUTSOULERIS et al., 2009). Além da neuroimagem, investigações em matrizes periféricas, como sangue, tem sido vastamente estudada e alguns marcadores já foram sugeridos como preditores do diagnóstico de psicose em estudos longitudinais (METCALF et al., 2017; DELANEY et al., 2019).

Apesar da hipótese da prostaglandina relacionada a psicoses existir a bastante e tempo (HORROBIN, 1977), estudos com eicosanoides são escassos nos transtornos psicóticos, principalmente durante o estado prodrômico da psicose (KAIYA et al., 1989; FEKKES et al., 1996; MARTÍNEZ-GRAS et al., 2011; CABRERA et al., 2016; WANG et al., 2018), a PGE_2 por seu espectro inflamatório abrangente é a que possui maior destaque nas investigações clínicas, entretanto, suas funções pró e anti-inflamatórias dificultam a elucidação de seu comportamento nas psicoses. A $PGF_{2\alpha}$ amplamente expressa em órgãos femininos, estaria envolvida em riscos familiares como infecções maternas, contribuindo para uma acentuação do quadro inflamatório precoce. O TxB_2 parece ter papel em sinalizações de neurotransmissores que fazem parte de hipóteses das psicoses (MITSUMORI et al., 2011).

De diversas formas as citocinas foram investigadas nas psicoses, primordialmente na esquizofrenia. O aumento da IL-6 é consistente durante as diversas fases da psicose como primeiro episódio psicótico, fase aguda da esquizofrenia (GOLDSMITH; RAPAPORT; MILLER, 2016; MISIAK et al., 2021), e em pacientes que estavam em estado de esquizofrenia crônica (WANG; MILLER, 2018). Além da IL-6, outras citocinas aumentadas durante o primeiro episódio psicótico e episódios recorrentes IFN-γ, receptor antagonista de IL-1, IL-1β, IL-8, IL-10, IL-12, sIL-2R, TGF-β, e TNF-α. E também já foi descrita diminuição das citocinas antiinflamatórias IL-4 e IL-10 quando comparados aos controles

saudáveis. Estudos com pacientes com esquizofrenia crônica descreve aumento de citocinas como TNF, receptor de IL-2 solúvel, IL-1β e IFN-γ estava diminuído quando comparados aos controles (GOLDSMITH; RAPAPORT; MILLER, 2016; WANG; MILLER, 2018).

Estudos têm descrito que níveis plasmáticos da IL-1β, IL-7, IL-8, cortisol e albumina associados parecem discriminar indivíduos UHR conversores para psicose (KHOURY; NASRALLAH, 2018). Assim como, níveis elevados de TNF-a e INF-y foram demonstrados em grupos com risco para psicose e pacientes com transtorno psicótico (PANDURANGI; BUCKLEY, 2020). Em estudo de Martínez-Grás e colaboradores (2012) foram descritas alterações nos níveis de citocinas, aumento de títulos de anticorpos, marcadores de estresse oxidativo e aumento de infecções clínicas desde o primeiro episódio psicótico (MARTÍNEZ-GRAS et al., 2012). Em revisão com 62 estudos de diversas citocinas em esquizofrenia, demonstrou o aumento de receptor agonista da IL-1, receptor solúvel da IL-2 e IL-6, e diminuição da IL-2 nos pacientes comparados aos controles saudáveis (POTVIN et al., 2008). Outras abordagens como a utilização de neuroimagem embasando a hipótese da neuroinflamação em indivíduos no início da esquizofrenia, sugere a ativação da microglia durante a fase prodromal da psicose que leva a dano neuronal (VAN BERCKEL et al., 2008; DOORDUIN et al., 2009). Enfim, podemos dizer que durante todos os estados da psicose o balanço imunológico se mostrou afetado e, de alguma forma, mudanças imune-inflamatórias estão relacionadas à algum processo fisiológico característico das psicoses. Desta maneira, nosso trabalho visa contribuir com a elucidação destes mecanismos.

3. OBJETIVOS

Objetivos Gerais

- Investigar mediadores inflamatórios (citocinas e eicosanoides) como possíveis biomarcadores de traço UHR.
- Elucidar possíveis mecanismos inflamatórios como fatores importantes durante a evolução da fisiopatologia da psicose.

Objetivos Específicos

- Quantificar níveis plasmáticos de citocinas e eicosanoides em indivíduos UHR e controles saudáveis;
- Correlacionar os níveis de marcadores inflamatórios com a resposta clínica de indivíduos UHR.

4. DESENHO

Estudo transversal entre indivíduos com risco aumentado para desenvolver psicose e controles saudáveis.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. Casuística

Este estudo faz parte do projeto Sintomas Subclínicos e Psicose Prodrômica (SSAPP – *Subclinical Symptoms and Prodromal Psychosis*), um estudo de coorte em São Paulo – Brasil. Trata-se de um estudo de duas fases voltado para o acompanhamento de indivíduos UHR, conduzido pelo Dr. Alexandre Andrade Loch e Dr. Martinus Theodorus van de Bilt (FAPESP nº 2016/09069-1) e aprovado no comitê de ética em pesquisa (CAPPesq - HCFMUSP, CAAE 66092117.0.1001.0068) (Anexo A). Mais de 2500 indivíduos com idades entre 18 e 30 anos participaram de uma pesquisa domiciliar a fim de recrutar indivíduos com risco aumentado para esquizofrenia.

Os dados sociodemográficos foram obtidos durante a triagem e aplicado o *Prodromal Questionnaire* (PQ) como instrumento de triagem (YUNG et al., 2008; GONÇALVES et al., 2012). O PQ é um questionário de autorrelato com 92 itens verdadeiro/falso sobre sintomas prodrômicos de psicose (Anexo B). A maioria dos itens são idênticos aos da SIPS (LOEWY et al., 2005) e ao Questionário de Personalidade Esquizotípica (SPQ – *Schizotypal Personality Questionnaire*) (MILLER et al., 2003). Os itens são agrupados em quatro dimensões distintas: sintomas positivos (n=45), sintomas negativos (n=19), sintomas desorganização (n=13) e sintomas gerais (n=15). Segundo (LOEWY et al., 2005) o limiar sugerido para diagnóstico varia de 8 a 14 na subescala positiva (LOEWY et al., 2005), todavia, outros estudos sugerem uma pontuação maior que 18 nesta sub escala para detecção de UHR (RIETDIJK et al., 2013). Após a fase de triagem domiciliar, os participantes com pontuação superior a 18 na subescala positiva do PQ foram convidados a participar da próxima fase do estudo.

O grupo de controles saudáveis utilizado neste estudo é proveniente da mesma casuística para recrutamento dos indivíduos UHR, os indivíduos com as menores pontuações dentro do PQ foram convidados para fazer parte do grupo controle.

A segunda fase foi realizada no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HCFMUSP), onde foram avaliados por um grupo de psiquiatras experientes. Além da entrevista clínica - SIPS (Anexo C), foi aplicada também a escala GAF (LOCH et al., 2017). Além disso, foi realizada a avaliação neuropsicológica e coleta de sangue. Os indivíduos eram virgens de tratamento psiquiátrico, não relataram usar medicações crônicas e possuírem doenças crônicas e físicas. O tamanho da amostra foi estimado para que um teste de comparação de médias entre grupos fosse significativo com poder de 95%, nível de significância de 5% e tamanho de efeito médio

(f = 0,25 ou η^2 = 0,059).

Para este estudo, foram analisadas amostras de 202 sujeitos, sendo 68 indivíduos saudáveis sem histórico de quaisquer doenças neuropsiquiátricas (grupo controle) e 134 sujeitos UHR atendendo ao balanceamento das variáveis sócio demográficas. Os dados demográficos dos indivíduos estão demonstrados na tabela 2.

Tabela 2 - Dados demográficos dos indivíduos recrutados para análise de citocinas

	Controles (n=68)	**UHR (n=134)**	***p-value***
Idade (anos)	25.3 ± 5.1	24.8 ± 4.2	0.471
Escolaridade (anos)	11.1 ± 2.3	10.9 ± 2.0	0.176
Gênero (M/F)	26/42	51/83	0.949
SIPS positivo	2.36 ± 2.60	8.33 ± 3.72	p<0.001*
SIPS negativo	1.30 ± 2.50	5.18 ± 4.36	p<0.001*
SIPS desorganização	0.60 ± 1.23	2.33 ± 2.27	p<0.001*
SIPS geral	1.87 ± 2.37	4.27 ± 3.66	p<0.001*

* Valor de significância usando teste T; M=masculino; F=feminino; UHR = *Ultra high risk*. Os dados estão descritos como média ± desvio padrão. *Syndrome Intermittent Psychotic Symptoms*, SIPS.

Para os eicosanoides foram analisados 55 controles e 67 UHR (Tabela 3).

Tabela 3 - Dados demográficos dos indivíduos recrutados para análise de eicosanoides

	Controles (n=55)	**UHR (n=67)**	***p-value***
Idade (anos)	24.7 ± 5.0	23.5 ± 3.4	0.301
Escolaridade (anos)	10.9 ± 2.3	11.0 ± 2.0	0.861
Gênero (M/F)	22/33	28/39	0.841
SIPS positivo	2.40 ± 2.55	8.52 ± 3.94	p<0.001*
SIPS negativo	1.25 ± 2.46	5.25 ± 4.32	p<0.001*
SIPS desorganização	0.71 ± 1.32	2.37 ± 2.31	p<0.001*
SIPS geral	1.84 ± 2.33	4.45 ± 3.77	p<0.001*

* Valor de significância usando teste T.; M=masculino; F=feminino; UHR = *Ultra high risk*. Os dados estão descritos como média ± desvio padrão. *Syndrome Intermittent Psychotic Symptoms*, SIPS

5.2. Coleta e preparo de amostra - plasma

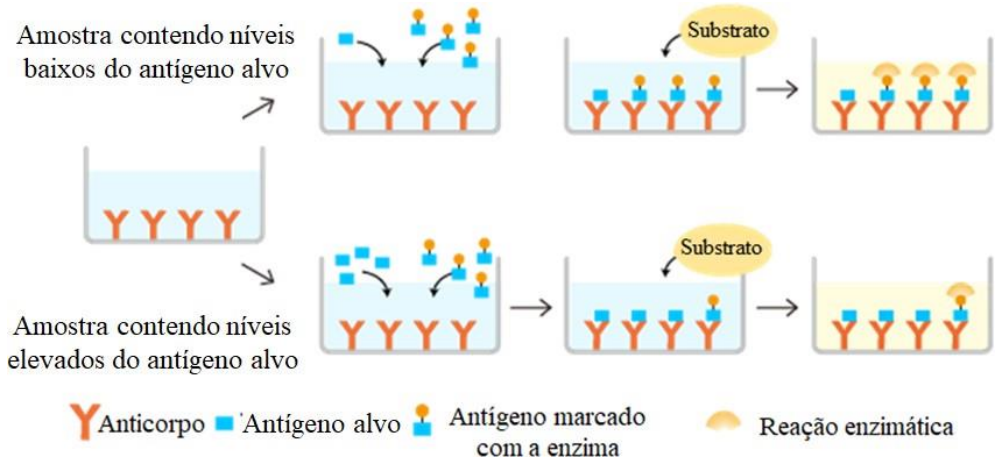
Foram coletados 10 mL de sangue periférico em tubo contendo anticoagulante citrato de sódio de cada um dos indivíduos. A separação do plasma foi obtida por meio de

centrifugação por 15 minutos a 3.000 RPM e armazenados em freezer -80ºC até o momento das análises.

5.3. Determinação dos eicosanóides

Os eicosanóides plasmáticos PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ e TxB_2 foram determinados pelo método ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) competitivo, também conhecido como ELISA por inibição, é um processo de reação entre o antígeno da amostra e um antígeno ligado aos poços da placa com o anticorpo primário. Inicialmente, o anticorpo primário é incubado com o antígeno da amostra e o complexo antígeno-anticorpo resultante é adicionado aos poços da placa, nas quais os mesmos antígenos já estão aderidos. Após incubação, qualquer anticorpo não ligado é lavado. Quanto mais antígeno na amostra, mais anticorpo primário estará ligado. Portanto, haverá uma quantidade menor de anticorpo primário disponível para se ligar ao antígeno aderido às cavidades da placa, resultando na redução de sinal. A principal vantagem desse tipo de ELISA é a sua alta sensibilidade às diferenças composicionais em misturas complexas de antígenos, mesmo quando o anticorpo de detecção está presente em quantidades relativamente pequenas (Figura 6).

Figura 6 – Princípio da metodologia de ELISA competitivo

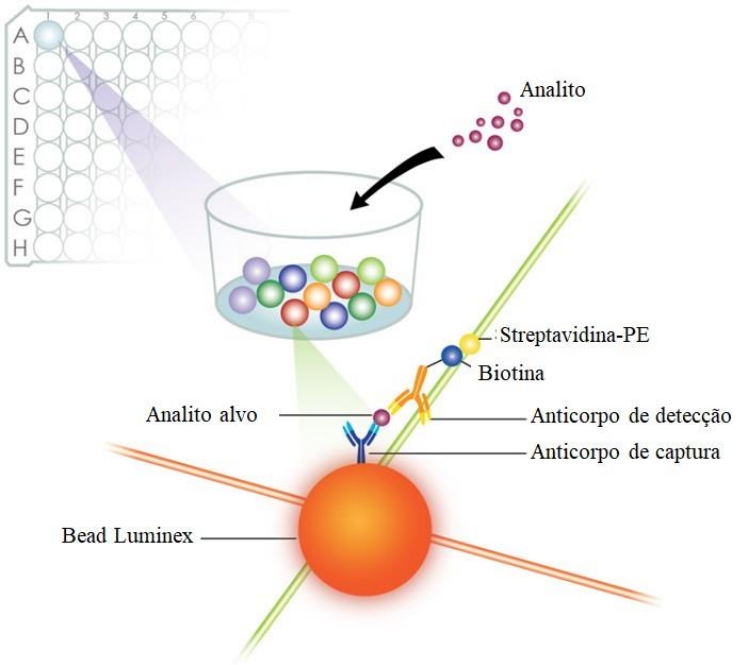


Fonte: Retirado de MBL LifeScience, 2017.

5.4. Determinação de citocinas

As citocinas foram determinadas por imunoensaio fluorimétrico baseado na tecnologia Luminex® xMAP® (MAP: *Multiple Analyte Profiling* x: sua variável, no caso, citocinas). O método envolve um processo exclusivo que cora **microesferas** de látex com dois **fluoróforos**. Utilizando proporções precisas de dois fluoróforos, podem ser criados 100 conjuntos diferentes de microesferas – cada uma delas com uma assinatura baseada em "códigos de cores" e que podem ser identificadas pelo instrumento Luminex. Os kits Multiplex, utilizam estas microesferas como base do imunoensaio. Os ensaios se fundamentam na metodologia "sanduíche" convencional de dois sítios. Anticorpos de captura específicos para cada analito estão imobilizados às microesferas por ligações covalentes não reversíveis. A próxima etapa é a adição do anticorpo de detecção biotinilado. Depois que o analito (amostra) se liga aos anticorpos de captura localizados na superfície das microesferas, a detecção final é feita através de um terceiro **marcador fluorescente**, ficoeritrina ligada ao anticorpo de detecção. O equipamento Luminex movimenta estas esferas em uma fila única através de feixes de dois lasers diferentes em um citômetro de fluxo. O primeiro feixe de laser detecta (classifica) a microesfera (o código de cor para o ensaio) e o segundo laser quantifica o sinal de reporte em cada microesfera.

Figura 7 – Princípio da metodologia Luminex



Fonte: Retirado de WhiteSci, 2021.

5.5. Análise estatística

Após a obtenção dos dados, foi realizada a análise estatística com o programa estatístico SPSS v.22 (*Statistical Package for Social Science*, Chicago, IL). A significância estatística para todas as análises foi estabelecida para valores de $p \leq 0,05$ (α=95%). Valores de $p > 0,05$ até $p \leq 0,10$ foram considerados tendências para significância estatística (α=90%).

Gráficos QQ foram utilizados para verificação da normalidade dos resíduos de cada variável. Para variáveis categóricas, o teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado e para as numéricas, o modelo de análise de variâncias conforme a normalidade. Para variáveis com distribuição paramétrica foi utilizado o teste T e, para aquelas não paramétricas, teste U de Mann-Whitney. Além disso, foram realizados testes de correlações com o coeficiente de correlação de Spearman.

Alternativamente às análises de variâncias, realizamos uma curva ROC para identificar variáveis discriminatórias para os grupos.

5.6. Aspectos éticos

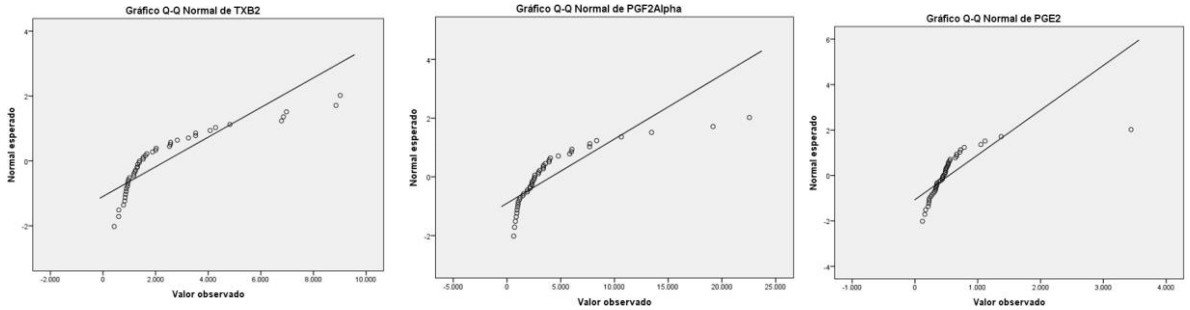
Todos os indivíduos recrutados assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A) após receberem informações detalhadas sobre a natureza e objetivos do estudo. As informações geradas foram tratadas como dados confidenciais. A identidade de todos os participantes foi protegida em publicações originadas do estudo.

6. RESULTADOS

6.1. Eicosanóides

Os eicosanóides TxB_2 e $PGF_{2\alpha}$ não seguem uma distribuição normal, já o PGE_2 segue a distribuição normal (figura 8).

Figura 8 – Gráficos QQ para verificação da normalidade dos resíduos



Fonte: Pereira, 2021. Legenda: A) Variável TxB_2., B) Variável $PGF_{2\alpha}$, C) Variável PGE_2,

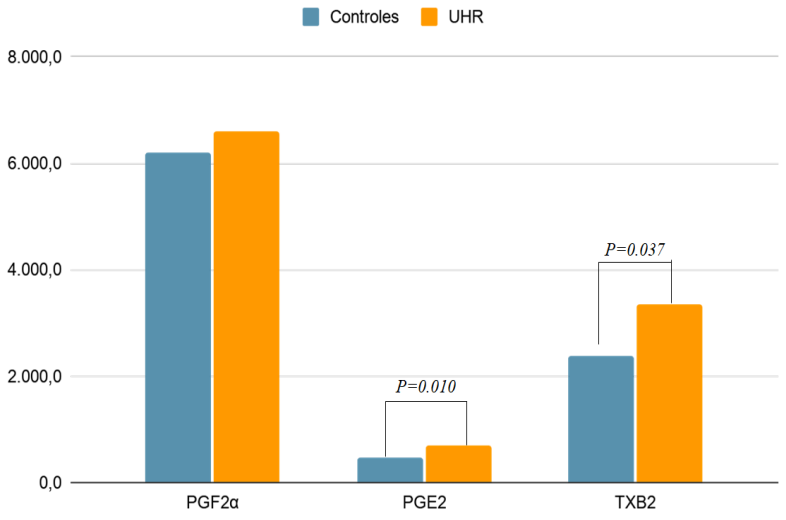
Observamos níveis plasmáticos de PGE_2 e TxB_2 elevados em indivíduos UHR em comparação aos controles. Não foram encontradas diferenças nos níveis de $PGF_{2\alpha}$ entre UHR e o grupo controle (tabela 6, figura 9).

Tabela 6 – Níveis plasmáticos dos eicosanoides entre os grupos controle e UHR

Eicosanoides (pg/mL)	**Controles** (n=55)	**UHR** (n=67)	***p value***
PGE_2	462,8 ± 233,9	698,0 ± 674,3	**0,010**[b]
$PGF_{2\alpha}$	6189,5 ± 7887,1	6631,4 ± 6351,2	0,114[a]
TxB_2	2393,8 ± 2194,6	3354,1 ± 2629,0	**0,037**[a]

Valor de significância usando o teste U de Mann-Whitney[a] e teste T[b]. Os dados estão descritos como média ± desvio padrão. Legenda: PGE_2 – Prostaglandina E_2, $PGF_{2\alpha}$- Prostaglandina F2α, TxB_2 – Tromboxano B_2, UHR – Ultra High Risk.

Figura 9 – Níveis plasmáticos dos eicosanoides

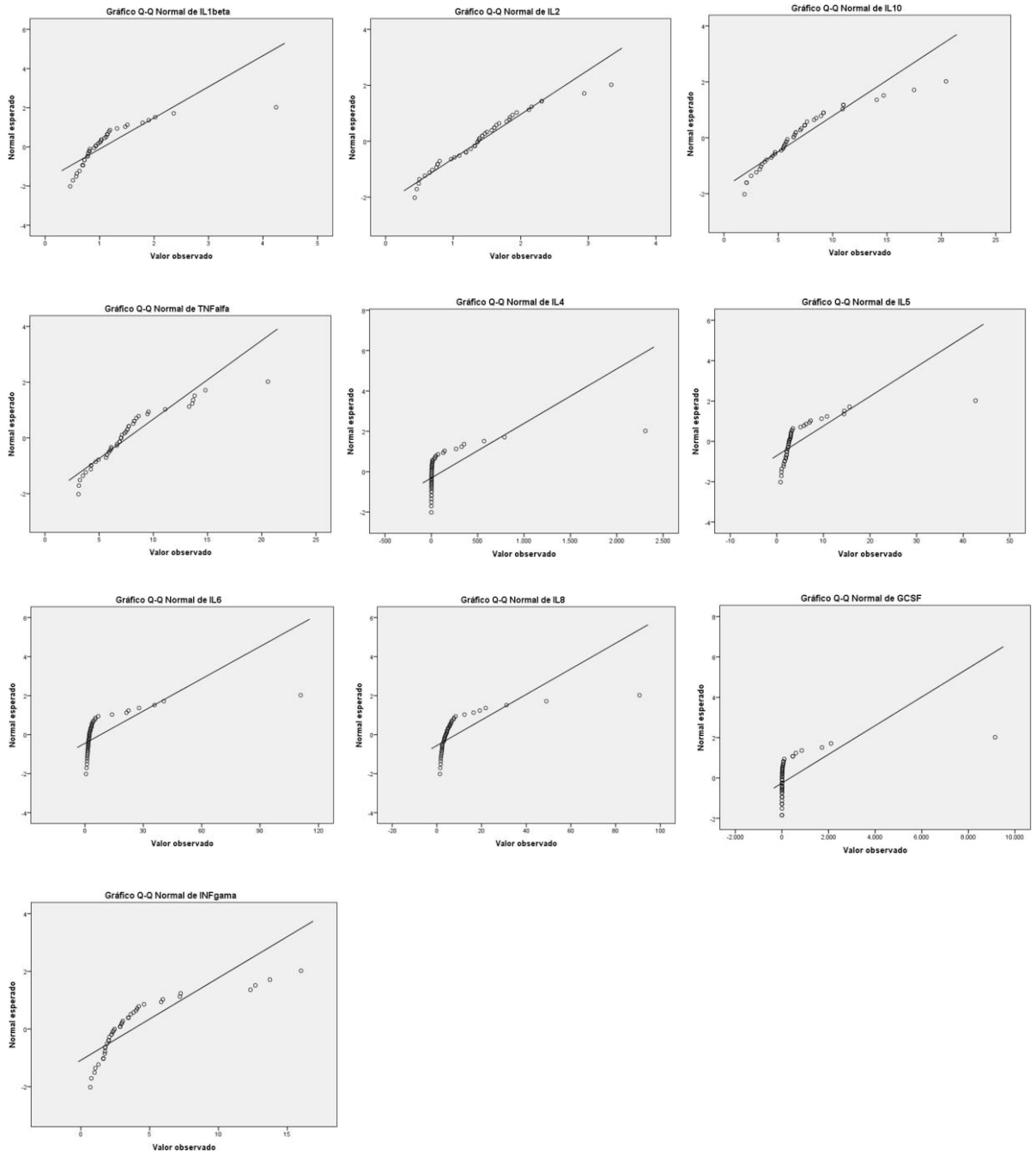


Fonte: Pereira, 2021. Legenda: PGE_2 – Prostaglandina E_2, $PGF_{2\alpha}$- Prostaglandina $F_{2\alpha}$, TxB_2 – Tromboxano B_2, UHR – Ultra High Risk.

6.2. Citocinas

As citocinas IL-1β, IL-2, IL-10, TNF-a apresentaram distribuição normal dos resíduos, enquanto que as IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, G-CSF, INF-y não seguem distribuição normal (Figura 10).

Figura 10 – Gráficos QQ para verificação da normalidade dos resíduos



Fonte: Pereira, 2021. Legenda: UHR – *Ultra High Risk*, IL – Interleucinas, G-CSF – Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos, IFN – Interferon, TNF- Fator de necrose tumoral.

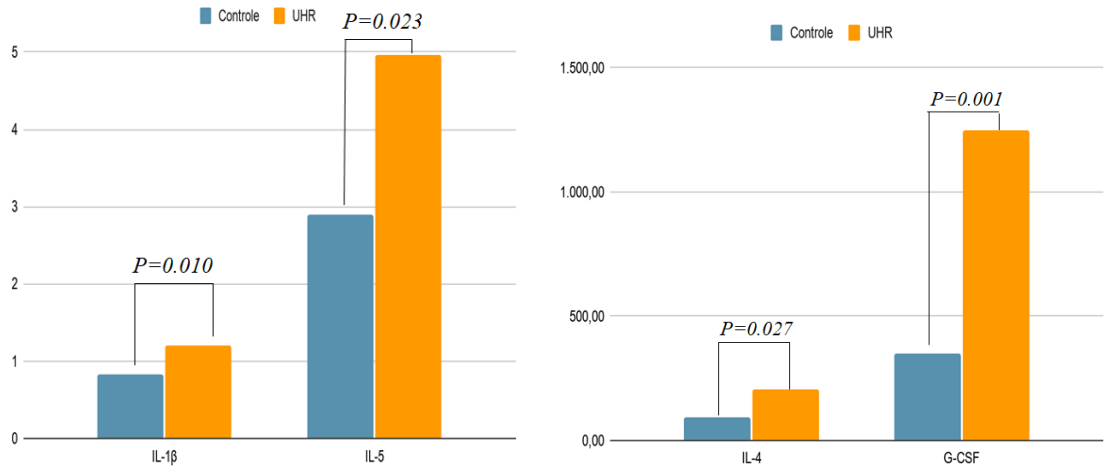
Observamos um aumento das citocinas IL-1β, IL-4, IL-5, G-CSF nos indivíduos UHR quando comparados aos controles (Figura 11). Além disso, também verificamos uma tendência de aumento das citocinas IL-6 e IL-8 no grupo UHR *vs.* controles (Tabela 7

Tabela 7 – Níveis plasmáticos de citocinas entre os grupos controle e UHR

Citocinas (pg/mL)	**Controle** (n=68)	**UHR** (n=134)	***p value***
IL-1β	0,83 ± 0,35	1,20 ± 1,61	**0,010**[b]
IL-2	0,89 ± 0,63	0,87 ± 0,59	0,857[b]
IL-4	91,61 ± 180,91	204,29 ± 487,74	**0,027**[a]
IL-5	2,89 ± 3,16	4,97 ± 9,30	**0,023**[a]
IL-6	5,90 ± 9,13	10,11 ± 21,80	0,061[a]
IL-8	8,33 ± 8,73	12,03 ± 19,47	0,069[a]
IL-10	5,11 ± 3,30	5,75 ± 3,99	0,272[b]
G-CSF	349,58 ± 751,82	1250,50 ± 1912,96	**0,001**[a]
INF-y	3,53 ± 8,01	2,54 ± 2,32	0,129[a]
TNF-α	7,59 ± 3,70	8,24 ± 4,52	0,330[b]

Legenda: UHR – *Ultra High Risk*, IL – Interleucinas, G-CSF – Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos, IFN – Interferon, TNF- Fator de necrose tumoral. Valor de significância usando o teste U de Mann-Whitney[a] e teste T[b].

Figura 11 – Demonstração dos níveis plasmáticos das citocinas que se diferenciam significativamente entre os grupos



Fonte: Pereira, 2021. Legenda: UHR – *Ultra High Risk*, IL – Interleucinas, G-CSF - Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos

6.3. Relação dos mediadores inflamatórios

Observamos uma correlação negativa significante entre os mediadores inflamatórios IL-2 e $PGF_2\alpha$ (ρ=-0.197; p<0.045) (Tabela 8).

Tabela 8 – Correlações entre os eicosanoides e citocinas

	PGF_{2a}		**PGE_2**		**TxB_2**	
	Spearman's ρ	p-value	Spearman's ρ	p-value	Spearman's ρ	p-value
IL-1β	0,051	0,610	0,081	0,400	0,083	0,434
IL-2	-0,197	**0,045**	0,091	0,344	-0,016	0,883
IL-4	0,124	0,243	0,007	0,943	0,090	0,411
IL-5	0,062	0,531	0,083	0,386	0,182	0,080
IL-6	0,110	0,266	0,013	0,891	0,118	0,261
IL-8	0,148	0,133	0,017	0,860	0,099	0,343
IL-10	0,088	0,360	-0,062	0,529	0,136	0,195
G-CSF	0,069	0,587	0,030	0,809	0,028	0,835
IFN-γ	-0,153	0,118	-0,022	0,816-	0,070	0,506
TNF-α	0,103	0,296	-0,027	0,774	0,079	0,454

Legenda: PGE_2 – Prostaglandina E_2, $PGF_{2\alpha}$- Prostaglandina $F_{2\alpha}$, TxB_2 – Tromboxano B_2, UHR – Ultra High Risk. Interleucinas, G-CSF – Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos, IFN – Interferon, TNF- Fator de necrose tumoral. *Valor de significância considerado p<0.05 usando o teste de correlação de Pearson.

Observamos diversas correlações entre os mediadores inflamatórios e os sintomas clínicos, PGE_2 e sintomas positivos (ρ=0.252; p<0.006), TxB_2 e sintomas negativos (ρ=0.274; p<0.007), G-CSF e sintomas positivos (ρ=0.287; p<0.016), IL-1β e sintomas negativos (ρ=0.276; p<0.003), IL-4 (ρ=0.253; p<0.012), IL-5 e sintomas negativos (ρ=0.228; p<0.015), IL-6 e sintomas negativos (ρ=0.035; p<0.035), IL-10 e sintomas negativos (ρ=0.211; p<0.025) e IL-10 e sintomas gerais (ρ=0.200; p<0.033). Apesar de todas as correlações significantes serem positivas aos sintomas clínicos, nenhuma se mostrou uma forte correlação (Tabela 9).

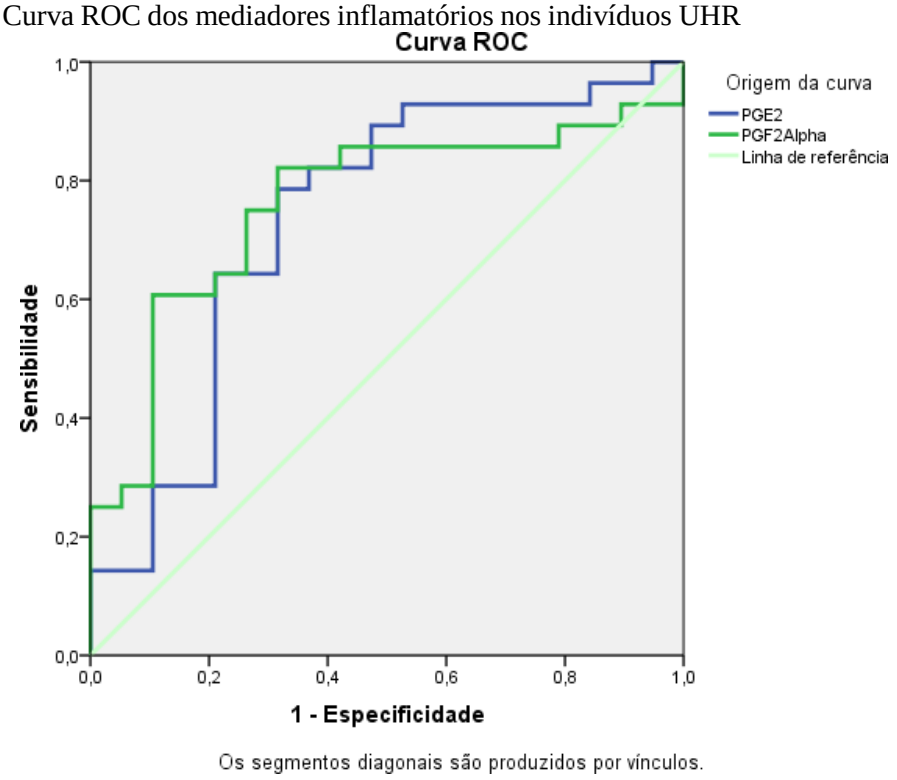
Tabela 9 – Correlação entre os marcadores inflamatórios e os parâmetros clínicos

	Positivo		**Negativo**		**Desorganização**		**Geral**	
	Spearman's ρ	*p*-value	Spearman's ρ	*p*-value	Spearman's ρ	*p*-value	Spearman's ρ	*p*-value
PGE_2	0,252	**0,006**	0,162	0,081	0,162	0,082	0,076	0,418
PGF_{2a}	0,097	0,320	0,066	0,496	-0,003	0,973	-0,075	0,444
TxB_2	0,174	0,089	0,274	**0,007**	0,035	0,736	0,070	0,496
IL-1β	0,008	0,930	0,276	**0,003**	0,102	0,287	0,115	0,226
IL-2	-0,106	0,268	0,095	0,318	0,018	0,853	0,155	0,102
IL-4	0,065	0,526	0,253	**0,012**	0,072	0,482	0,010	0,923
IL-5	0,119	0,206	0,228	**0,015**	0,042	0,661	-0,012	0,903
IL-6	0,026	0,786	0,199	**0,035**	0,078	0,413	0,015	0,876
IL-8	0,038	0,690	0,173	0,065	0,048	0,609	-0,019	0,845
IL-10	0,043	0,653	0,211	**0,025**	0,157	0,097	0,200	**0,033**
G-CSF	0,287	**0,016**	0,013	0,914	0,078	0,520	-0,127	0,294
IFN-γ	-0,087	0,357	0,150	0,112	0,010	0,912	0,045	0,634
TNF-α	0,152	0,106	0,168	0,074	0,166	0,078	0,068	0,475

Fonte: Pereira, 2021. **Legenda:** PGE2 – Prostaglandina E2, PGF2α- Prostaglandina F2α, TXB2 – Tromboxano B2, UHR – *Ultra High Risk*. Interleucinas, G-CSF – Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos, IFN – Interferon, TNF- Fator de necrose tumoral. *Valor de significância considerado $p<0.05$ usando o teste de correlação de Pearson.

Realizamos a análise de curva ROC para avaliar a sensibilidade e a especificidade da identificação dos indivíduos UHR. Foram incluídos 202 indivíduos, sendo 68 do grupo controle e 134 UHR. Nossos resultados mostraram uma curva estatisticamente significativa (AUC=0,759; EP=0,073; p=0,003; IC95%=0,617-0.902), demonstrando que, escolhendo aleatoriamente 75% dos indivíduos UHR apresentam níveis plasmáticos de $PGF_{2\alpha}$ maiores do que os controles. Com relação à PGE_2, encontramos que 73% dos indivíduos classificados como UHR apresentam níveis plasmáticos maiores do que os controles (AUC=0,735; EP=0.079; p=0.007; IC95%=0.580-0.890) (Figura 12).

Figura 12 – Curva ROC dos mediadores inflamatórios nos indivíduos UHR



Fonte: Pereira, 2021. Legenda: PGE_2 – Prostaglandina E_2, $PGF_{2\alpha}$ - Prostaglandina $F_{2\alpha}$.

O ponto de corte que maximizou a sensibilidade e a especificidade foi de 2405.35 e 396.70, com sensibilidade de 0.75 e 0.78 e especificidade de 0.73 e 0.68 para o $PGF_{2\alpha}$ e PGE_2 respectivamente (Tabela 10). Os eicosanoides apresentaram maior capacidade de classificar corretamente os individuos UHR (75% e 78%) quando comparado com controles (73% e 68%) respectivamente.

Tabela 10 - Coordenadas da Curva ROC

	Positivo se maior ou igual a[a]	**Sensibilidade**	**1 - Especificidade**
$PGF_{2\alpha}$	2405.35	0.750	0.263
PGE_2	396.70	0.786	0.316

Legenda: PGE_2 – Prostaglandina E_2, $PGF_{2\alpha}$- Prostaglandina $F_{2\alpha}$

7. DISCUSSÃO

O objetivo inicial deste trabalho foi encontrar biomarcadores de natureza imunológica em indivíduos na fase prodrômica da psicose, na qual nos permitisse diferenciá-los de controles saudáveis com acurácia suficiente para auxiliar no diagnóstico clínico. Encontramos um aumento nos níveis plasmáticos de dois eicosanóides da via da COX-2: PGE_2 e TxB_2 em indivíduos UHR quando comparados com controles saudáveis e também um aumento nas citocinas IL-1β, IL-4, IL-5 e G-CSF nesta mesma coorte.

O aumento de eicosanóides corrobora achados anteriores de níveis de PGE_2 e TxB_2 já descritos em pacientes psicóticos virgens de tratamento (CABRERA et al., 2016); (FEKKES et al., 1996), bem como em pacientes com esquizofrenia em uso de antipsicóticos (KAIYA et al., 1989; MARTÍNEZ-GRAS et al., 2011; GARCÍA-ÁLVAREZ et al., 2018). A PGE_2 é a prostaglandina mais abundante no cérebro, sendo formada, preferencialmente, na via daCOX-2. Este eicosanoide atua em diversos mecanismos de plasticidade sináptica, modulação da neurotransmissão adrenérgica, noradrenérgica e glutamatérgica, remodelamento da actina no citoesqueleto e regulação da excitabilidade de membrana (BAZAN, 2003). Além disso, a PGE_2 pode exercer efeitos neuroprotetores ou neurotóxicos dependendo da ligação a seus diferentes receptores, estimulando assim a liberação de serotonina e dopamina (KITAOKA et al., 2007; SINGH et al., 2017). A ativação do receptor EP1 por PGE_2 aumenta a sinalização de receptores pós-sinápticos de dopamina D1 (KITAOKA et al., 2007), sugerindo um complexo EP1-D1 (EHRLICH et al., 2013). Esses dados são de especial interesse diante da hipótese da hiperfunção dopaminérgica nas psicoses, podendo sugerir que a descompensação deste mecanismo inflamatório tem relação com a fisiopatologia da doença (MINGHETTI, 2004; HOWES; KAPUR, 2009).

Os receptores de TxB_2, presentes no cérebro quando estimulados aumentam a liberação de IL-6 em astrócitos (OBARA; KUROSE; NAKAHATA, 2005), melhoram a sobrevivência dos oligodendrócitos (RAMAMURTHY et al., 2006) e, em condições inflamatórias aumentam a produção de IL-1β, a expressão e liberação de óxido nítrico em microglias (YANG et al., 2016). Além disso, em processos neuroinflamatórios o TxB_2 ativado, pode comprometer a integridade da barreira hematoencefálica (ZHAO et al., 2017). Em uma evidência experimental o precursor do TxB_2, o TxA_2 demonstrou favorecer a liberação de dopamina (MITSUMORI et al., 2011). Portanto, sugere-se que a redução de

tromboxano pode contribuir para a diminuição da hiperatividade do sistema dopaminérgico por esta via e, justifica o seu aumento durante a fase de transição da psicose.

Wang e colaboradores (2018) descreveram uma diminuição de TxB_2, PGE_2 e $PGF_2\alpha$ em pacientes com esquizofrenia sem tratamento com antipsicóticos quando comparados a controles saudáveis. Após 8 semanas de tratamento encontraram um aumento desses mesmos marcadores (WANG et al., 2018; YÜKSEL et al., 2019). Por outro lado, Dietrich e colaboradores (2009) não encontraram diferença nos níveis de TxB_2 em pacientes tratados com antipsicóticos em comparação aos controles (DIETRICH-MUSZALSKA; OLAS, 2009). Em outro estudo, não encontraram diferença nos níveis de PGE_2 em pacientes em primeiro surto psicótico tratados com antipsicóticos, comparados com controles (GARCÍA-BUENO et al., 2014a). Entretanto, após um ano do diagnóstico clínico, essa mesma coorte apresentou um aumento de PGE_2, além de um aumento da expressão protéica da COX-2, demonstrando um desbalanço imunológico (GARCÍA-BUENO et al., 2014b).

Nossos resultados mostraram duas correlações positivas entre eicosanoides e sintomas clínicos: i) PGE_2 e sintomas positivos sugerindo um aumento da sinalização dopaminérgica (KITAOKA et al., 2007) e serotoninérgica pela PGE_2 (LINHART; OBREJA; KRESS, 2003), devido ao receptor EP3 de PGE_2 presente em áreas cerebrais responsáveis pela liberação de serotonina e catecolaminas (NAKAMURA et al., 2001) e ii) TxB_2 com sintomas negativos corroborando achados de alterações do TxB_2 em transtornos depressivos (LIEB; KARMALI; HORROBIN, 1983; (MOREL-KOPP et al., 2009; MORENO et al., 2013; NEUBAUER et al., 2013). Nossos achados sugerem que os indivíduos com sintomas mais deletérios de psicose são os que apresentam perfil inflamatório mais acentuado. Esses achados estão de acordo com alguns estudos que sugerem que antiinflamatórios capazes de inibir COX-2 associado ao tratamento com antipsicóticos pode diminuir os sintomas psicóticos e melhorar o prognóstico desses pacientes (MÜLLER et al., 2004; AKHONDZADEH et al., 2007; LAAN et al., 2010; ATTARI et al., 2016; JEPPESEN et al., 2020).

Quando nos voltamos para o efeito dos antipsicóticos sobre os eicosanoides, encontramos uma redução de PGE_2 e TxB_2 tanto em cultura de neurônios do estriado *in vitro* quanto em roedores (CHEON et al., 2011; HIMMERICH et al., 2012; KIM et al., 2012). Além disso, alguns ensaios clínicos mostraram que o uso de Celecoxibe, um antiinflamatório inibidor da COX-2, associado ao uso de risperidona foi eficaz no tratamento de sintomas positivos e negativos de pacientes com esquizofrenia (MÜLLER et al., 2002, 2004; RIEDEL et al., 2005; AKHONDZADEH et al., 2007). Além do Celecoxibe, outros antiinflamatórios como a aspirina, por exemplo, mostraram benefícios, sugerindo abordagens terapêuticas como

a associação dos antiinflamatórios aos antipsicóticos para o tratamento dos sintomas psicóticos (LAAN et al., 2010; ATTARI et al., 2016). Já o ibuprofeno, um inibidor não seletivo de COX-2 diminui a aprendizagem espacial e plasticidade sináptica, além de revogar o aumento de PGE_2 e Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF - *Brain-derived neurotrophic factor*) em roedores, após exercícios no labirinto (SHAW; COMMINS; O'MARA, 2003). Neste mesmo modelo notou-se que o ibuprofeno poderia ter seu efeito inibido por exercícios prévios à sua ingestão, ou seja, o BDNF sendo estimulado antes dos efeitos do ibuprofeno sugerindo que a COX-2 e PGE_2 possuem papéis flexíveis na plasticidade sináptica (SHAW; COMMINS; O'MARA, 2003).

Utilizando a curva ROC para verificar os marcaradores inflamatórios discriminatórios entre os indivíduos UHR e controles saudáveis, PGF_{2a} e PGE_2 se apresentaram como bons classificadores de perfil pródromo para psicose com uma sensibilidade de 75% e 78% respectivamente e especificidade de 73% e 68% respectivamente. Em outras palavras, se quantificarmos os níveis de PGF_{2a} em 100 sujeitos, 75 seriam classificados corretamente como UHR e, no caso de PGE_2, 78 seriam classificados corretamente.

Com relação às citocinas nos indivíduos UHR comparados aos controles, encontramos aumento da citocina pró inflamatória IL-1β e das antiinflamatórias IL-4, IL-5, G-CSF, além de tendências em IL-6 e IL-8 ambas pró inflamatórias. Em estudo sobre disfunções imunes em indivíduos durante o primeiro episódio psicótico virgens de tratamento, foi descrito um aumento das citocinas IL-6, IL-8 e TNF-α, além de uma tendência em IL-4 (ÇAKICI et al., 2020). Ainda em linha com os nossos resultados e apoiando a hipótese da disfunção imune nas psicoses, estudos com indivíduos em primeiro episódio psicótico sem uso de medicamentos apresentaram níveis aumentados de IL-1β, receptor de IL-2, IL-6 e TNF-α em comparação aos controles (UPTHEGROVE; MANZANARES-TESON; BARNES, 2014). Em coortes prospectivas durante a infância, os níveis de IL-6 aumentados foram associados a quadros psicóticos posteriores, concordando com os nossos achados em indivíduos UHR (KHANDAKER et al., 2014). Em pacientes portadores de esquizofrenia crônica, já foram descritos aumentos de IL-6, IL-18 e TNF-α quando comparados aos controles saudáveis, entretanto após 6 meses de tratamento com antipsicóticos houve uma redução nos níveis de IL-6 (LUO et al., 2019).

Há outros estudos reforçando nossos achados com o aumento significativo de IL-4 em indivíduos UHR (KARANIKAS et al., 2017), além disso, relatos de níveis aumentados de IL-1β, IL-4, INF-γ e TNF-α em indivíduos durante o primeiro episódio psicótico confirmando o comprometimento imunológico na fase prodrômica e ao longo da evolução da doença

(THEODOROPOULOU et al., 2001; SONG et al., 2009; KARANIKAS et al., 2017). Neste recente estudo, indivíduos com tendência a desenvolver psicose ou que sofreram de algum trauma na infância não apresentam alterações nos níveis de citocinas (COUNOTTE et al., 2019). Apoiando este achado, nesta metanálise não houve relação do risco familiar com as alterações nas citocinas em indivíduos UHR, apesar de fortalecer nossos achados demonstrando o aumento dos níveis da IL-6 nos indivíduos UHR comparados aos controles (MISIAK et al., 2021). Em outro estudo investigando a IL-6 em indivíduos UHR, não foi observado diferença em comparação aos controles, porém, este estudo também investigou a IL-6 em indivíduos com transtornos psicóticos e relatou o aumento desta citocina em relação aos controles saudáveis (DELANEY et al., 2019). Esses relatos sugerem que as disfunções imunes das citocinas seriam marcadores de estado da doença. Apoiando Miller e colegas em sua metanálise (2011), descrevendo a IL-6 como marcador de traço da psicose, sugerindo que os biomarcadores inflamatórios refletem o traço biológico específico de determinado período da doença, ou seja, as citocinas podem refletir o traço UHR e posteriormente mudar durante o curso da doença (MILLER et al., 2011).

Apesar de fracas, observamos correlações entre diversas citocinas e sintomas clínicos, demonstrando que assim como os eicosanoides, as citocinas se correlacionam com os sintomas mais graves. Na verdade, outros estudos mostraram esse tipo de relação (REALE; COSTANTINI; GREIG, 2021), sugerindo que o perfil inflamatório dos sujeitos UHR é mais acentuado dentre aqueles com sintomas deletérios da psicose.

Reunindo todos os nossos achados, juntamente com os encontrados na literatura, conseguimos perceber que os níveis de eicosanoides e citocinas podem estar alterados em diferentes estágios das psicoses. No entanto, precisamos considerar que a diferenciação diagnóstica por métodos essencialmente clínicos ainda é falha na identificação dos indivíduos com risco aumentado para psicose por se tratar de um estado com alterações clínicas sutis. Portanto, a confirmação destes marcadores inflamatórios já estabelecidos pode auxiliar na caracterização dos indivíduos UHR mais facilmente, e consequentemente elucidar os mecanismos fisiopatológicos e possivelmente intervir precocemente utilizando novas abordagens terapêuticas.

As limitações desse estudo foi a falta de coleta de dados como altura, peso e uso de antiinflamatórios recentes para determinar fatores confundidores como IMC. Além do viés no grupo controle partindo da mesma população dos indivíduos UHR somente controlado pelo aceite de vir até o IPQ.

8. CONCLUSÃO

Estudos com biomarcadores em psiquiatria são complexos, pois a caracterização e diagnóstico clínico ainda são controversos, fazendo com que os resultados obtidos em diferentes grupos de pesquisa não sejam facilmente comparáveis. Portanto há uma necessidade de associar parâmetros clínicos e biomarcadores, a fim de excluir os possíveis confundidores e validar estes biomarcadores como ferramentas para auxílio diagnóstico.

A hipótese neuroinflamatória é bastante discutida nas psicoses. Com nossos resultados confirmamos que este desbalanço está presente durante a fase prodrômica da psicose pelo aumento significativo de PGE_2, TxB_2, IL-1β, IL-4, IL-5 e G-CSF e tendências na IL-6 e IL-8 e compreendemos que as disfunções dos mediadores inflamatórios atingem diversos mecanismos além da própria inflamação como visto correlacionados significativamente com sintomas positivos PGE_2 e G-CSF, sintomas negativos e TxB_2, IL-1 β, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 e, sintomas gerais e IL-10. Além dessa confirmação, encontramos potenciais biomarcadores úteis no auxílio à acurácia diagnóstica em perfil pródromo de psicose como a PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$, ambas com mais de 70% no AUC. Entretanto, mais estudos são necessários para confirmar a utilidade desses biomarcadores.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Cellular and Molecular Immunology E-Book**. [s.l.] Elsevier Health Sciences, 2014.

ADDINGTON, J. et al. North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS 2): The Prodromal Symptoms. **The Journal of nervous and mental disease**, v. 203, n. 5, p. 328–335, maio 2015.

AKHONDZADEH, S. et al. Celecoxib as Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized and Placebo-Controlled Trial. **Schizophrenia research**, v. 90, n. 1-3, p. 179–185, fev. 2007.

AKIRA, S.; TAGA, T.; KISHIMOTO, T. Interleukin-6 in Biology and Medicine. **Advances in immunology**, v. 54, p. 1–78, 1993.

AMMINGER, G. et al. Omega-3 fatty acids reduce the risk of early transition to psychosis in ultra-high risk individuals: a doubleblind randomized, placebocontrolled treatment study. In: Schizophrenia Bulletin, **Anais**...OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND, 2007.

AMMINGER, G. P. et al. Early-Onset of Symptoms Predicts Conversion to Non-Affective Psychosis in Ultra-High Risk Individuals. **Schizophrenia research**, v. 84, n. 1, p. 67–76, maio 2006.

ATTARI, A. et al. Aspirin Inclusion in Antipsychotic Treatment on Severity of Symptoms in Schizophrenia: A Randimized Clinical Trial. **Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences**, v. 11, n. 1, 4 dez. 2016. Disponível em: <https://sites.kowsarpub.com/ijpbs/articles/5848.html>. Acesso em: 19 mar. 2021.

BARR, C. E.; MEDNICK, S. A.; MUNK-JORGENSEN, P. Exposure to Influenza Epidemics during Gestation and Adult Schizophrenia. A 40-Year Study. **Archives of general psychiatry**, v. 47, n. 9, p. 869–874, set. 1990.

BASU, S. et al. Raised Levels of F(2)-Isoprostanes and Prostaglandin F(2alpha) in Different Rheumatic Diseases. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 60, n. 6, p. 627–631, jun. 2001.

BASU, S. Novel cyclooxygenase-catalyzed bioactive prostaglandin F2α from physiology to new principles in inflammation. **Medicinal research reviews**, v. 27, n. 4, p. 435–468, 2007.

BAYER, T. A.; FALKAI, P.; MAIER, W. Genetic and Non-Genetic Vulnerability Factors in Schizophrenia: The Basis of the “Two Hit Hypothesis”. **Journal of psychiatric research**, v. 33, n. 6, p. 543–548, nov. 1999.

BAZAN, N. G. Synaptic Lipid Signaling: Significance of Polyunsaturated Fatty Acids and Platelet-Activating Factor. **Journal of lipid research**, v. 44, n. 12, p. 2221–2233, dez. 2003.

BILBO, S. D.; SCHWARZ, J. M. The Immune System and Developmental Programming of Brain and Behavior. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 33, n. 3, p. 267–286, ago. 2012.

BORISH, L. C.; STEINKE, J. W. 2. Cytokines and Chemokines. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 111, n. 2 Suppl, p. S460–75, fev. 2003.

BREYER, M. D.; BREYER, R. M. G Protein-Coupled Prostanoid Receptors and the Kidney. **Annual review of physiology**, v. 63, p. 579–605, 2001.

BROWN, A. S. et al. Maternal Exposure to Respiratory Infections and Adult Schizophrenia Spectrum Disorders: A Prospective Birth Cohort Study. **Schizophrenia bulletin**, v. 26, n. 2, p. 287–295, 2000.

BROWN, A. S. et al. A.E. Bennett Research Award. Prenatal Rubella, Premorbid Abnormalities, and Adult Schizophrenia. **Biological psychiatry**, v. 49, n. 6, p. 473–486, 15 mar. 2001.

BROWN, A. S. et al. Elevated Maternal Interleukin-8 Levels and Risk of Schizophrenia in Adult Offspring. **The American journal of psychiatry**, v. 161, n. 5, p. 889–895, maio 2004.

BROWN, A. S. et al. Maternal Exposure to Toxoplasmosis and Risk of Schizophrenia in Adult Offspring. **The American journal of psychiatry**, v. 162, n. 4, p. 767–773, abr. 2005.

BROWN, A. S.; PATTERSON, P. H. Maternal Infection and Schizophrenia: Implications for Prevention. **Schizophrenia bulletin**, v. 37, n. 2, p. 284–290, mar. 2011.

BRUCATO, G. et al. Baseline Demographics, Clinical Features and Predictors of Conversion among 200 Individuals in a Longitudinal Prospective Psychosis-Risk Cohort. **Psychological medicine**, v. 47, n. 11, p. 1923–1935, ago. 2017.

BUKA, S. L. et al. Maternal Cytokine Levels during Pregnancy and Adult Psychosis. **Brain, behavior, and immunity**, v. 15, n. 4, p. 411–420, dez. 2001.

BUKA, S. L. et al. Maternal Exposure to Herpes Simplex Virus and Risk of Psychosis among Adult Offspring. **Biological psychiatry**, v. 63, n. 8, p. 809–815, 15 abr. 2008.

BURKE, J. E.; DENNIS, E. A. Phospholipase A2 Structure/function, Mechanism, and Signaling. **Journal of lipid research**, v. 50 Suppl, p. S237–42, abr. 2009.

CABRERA, B. et al. Cognition and Psychopathology in First-Episode Psychosis: Are They Related to Inflammation? **Psychological medicine**, v. 46, n. 10, p. 2133–2144, jul. 2016.

CAGGIANO, A. O.; KRAIG, R. P. Prostaglandin E Receptor Subtypes in Cultured Rat Microglia and Their Role in Reducing Lipopolysaccharide-Induced Interleukin-1beta Production. **Journal of neurochemistry**, v. 72, n. 2, p. 565–575, fev. 1999.

ÇAKICI, N. et al. Altered Peripheral Blood Compounds in Drug-Naïve First-Episode Patients with Either Schizophrenia or Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis. **Brain, behavior, and immunity**, v. 88, p. 547–558, ago. 2020.

CANNON, T. D. et al. Prediction of Psychosis in Youth at High Clinical Risk: A Multisite Longitudinal Study in North America. **Archives of general psychiatry**, v. 65, n. 1, p. 28–37, jan. 2008.

CAPRA, V. et al. **Transcellular biosynthesis of eicosanoid lipid mediatorsBiochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, 2015. . Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.09.002>.

CARLSSON, A. Thirty Years of Dopamine Research. **Advances in neurology**, v. 60, p. 1–10, 1993.

CERRETTI, D. P. et al. Molecular Cloning of the Interleukin-1 Beta Converting Enzyme. **Science**, v. 256, n. 5053, p. 97–100, 3 abr. 1992.

CHEON, Y. et al. Chronic Olanzapine Treatment Decreases Arachidonic Acid Turnover and Prostaglandin E_2 Concentration in Rat Brain. **Journal of neurochemistry**, v. 119, n. 2, p. 364–376, out. 2011.

CLUTTERBUCK, E. J.; HIRST, E. M.; SANDERSON, C. J. Human Interleukin-5 (IL-5) Regulates the Production of Eosinophils in Human Bone Marrow Cultures: Comparison and Interaction with IL-1, IL-3, IL-6, and GMCSF. **Blood**, v. 73, n. 6, p. 1504–1512, 1 maio 1989.

COFFMAN, R. L. et al. B Cell Stimulatory Factor-1 Enhances the IgE Response of Lipopolysaccharide-Activated B Cells. **Journal of immunology** , v. 136, n. 12, p. 4538–4541, 15 jun. 1986.

COLEMAN, R. A. et al. **Prostanoids and their receptors. In "Comprehensive Medicinal Chemistry".(Eds C. Hausch, PG Sammes and JB Taylor.) pp. 643--714**Pergamon Press: Elmsford, NY, , 1989. .

CORNBLATT, B. A. et al. Psychosis Prevention: A Modified Clinical High Risk Perspective From the Recognition and Prevention (RAP) Program. **The American journal of psychiatry**, v. 172, n. 10, p. 986–994, out. 2015.

CORRELL, C. U. et al. Research in People with Psychosis Risk Syndrome: A Review of the Current Evidence and Future Directions. **Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines**, v. 51, n. 4, p. 390–431, abr. 2010.

COSTA, A. C. et al. Plasma Metabolites in First Episode Psychoses. **Schizophrenia research**, v. 206, p. 468–470, abr. 2019.

COUNOTTE, J. et al. Inflammatory Cytokines and Growth Factors Were Not Associated with Psychosis Liability or Childhood Trauma. **PloS one**, v. 14, n. 7, p. e0219139, 5 jul. 2019.

CREESE, I.; BURT, D. R.; SNYDER, S. H. Dopamine Receptor Binding Predicts Clinical and Pharmacological Potencies of Antischizophrenic Drugs. **Science**, v. 192, n. 4238, p. 481–483, 30 abr. 1976.

DELANEY, S. et al. Inflammatory Biomarkers in Psychosis and Clinical High Risk Populations. **Schizophrenia research**, v. 206, p. 440–443, abr. 2019.

DEMJAHA, A. et al. Disorganization/cognitive and Negative Symptom Dimensions in the at-Risk Mental State Predict Subsequent Transition to Psychosis. **Schizophrenia bulletin**, v. 38, n. 2, p. 351–359, mar. 2012.

DEVERMAN, B. E.; PATTERSON, P. H. Cytokines and CNS Development. **Neuron**, v. 64, n. 1, p. 61–78, 15 out. 2009.

DEVYLDER, J. E. et al. Symptom Trajectories and Psychosis Onset in a Clinical High-Risk Cohort: The Relevance of Subthreshold Thought Disorder. **Schizophrenia research**, v. 159,

n. 2-3, p. 278–283, nov. 2014.

DIETRICH-MUSZALSKA, A.; OLAS, B. Isoprostenes as Indicators of Oxidative Stress in Schizophrenia. **The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 27–33, 2009.

DOORDUIN, J. et al. Neuroinflammation in Schizophrenia-Related Psychosis: A PET Study. **Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 50, n. 11, p. 1801–1807, nov. 2009.

DUBOIS, R. N. et al. Cyclooxygenase in Biology and Disease. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 12, n. 12, p. 1063–1073, set. 1998.

EATON, W. W. et al. Autoimmune Diseases, Bipolar Disorder, and Non-Affective Psychosis. **Bipolar disorders**, v. 12, n. 6, p. 638–646, set. 2010.

ECKERT, G. P. et al. Increased Brain Membrane Fluidity in Schizophrenia. **Pharmacopsychiatry**, v. 44, n. 4, p. 161–162, jun. 2011.

EGAN, K. M. et al. COX-2-Derived Prostacyclin Confers Atheroprotection on Female Mice. **Science**, v. 306, n. 5703, p. 1954–1957, 10 dez. 2004.

EHRLICH, A. T. et al. Prostaglandin E Receptor EP1 Forms a Complex with Dopamine D1 Receptor and Directs D1-Induced cAMP Production to Adenylyl Cyclase 7 through Mobilizing G(βγ) Subunits in Human Embryonic Kidney 293T Cells. **Molecular pharmacology**, v. 84, n. 3, p. 476–486, set. 2013.

FARRAR, M. A.; SCHREIBER, R. D. The Molecular Cell Biology of Interferon-Gamma and Its Receptor. **Annual review of immunology**, v. 11, p. 571–611, 1993.

FEIGENSON, K. A.; KUSNECOV, A. W.; SILVERSTEIN, S. M. Inflammation and the Two-Hit Hypothesis of Schizophrenia. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 38, p. 72–93, jan. 2014.

FEKKES, D. et al. Eicosanoid and Amino Acid Metabolism in Transient Acute Psychoses with Psychedelic Symptoms. **Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids**, v. 54, n. 4, p. 261–264, abr. 1996.

FÉLÉTOU, M.; VANHOUTTE, P. M.; VERBEUREN, T. J. The Thromboxane/endoperoxide Receptor (TP): The Common Villain. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 55, n. 4, p. 317–332, abr. 2010.

FÉLÉTOU, M.; VERBEUREN, T. J.; VANHOUTTE, P. M. **Endothelium-dependent contractions in SHR: a tale of prostanoid TP and IP receptorsBritish Journal of Pharmacology**, 2009. . Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2008.00060.x>.

FUNK, C. D. Prostaglandins and Leukotrienes: Advances in Eicosanoid Biology. **Science**, v. 294, n. 5548, p. 1871–1875, 30 nov. 2001.

FUSAR-POLI, P. et al. Predicting Psychosis: Meta-Analysis of Transition Outcomes in

Individuals at High Clinical Risk. **Archives of general psychiatry**, v. 69, n. 3, p. 220–229, mar. 2012.

FUSAR-POLI, P. et al. Lessons Learned from the Psychosis High-Risk State: Towards a General Staging Model of Prodromal Intervention. **Psychological medicine**, v. 44, n. 1, p. 17–24, jan. 2014.

GALLAGHER, G. et al. Cloning, Expression and Initial Characterization of Interleukin-19 (IL-19), a Novel Homologue of Human Interleukin-10 (IL-10). **Genes and immunity**, v. 1, n. 7, p. 442–450, out. 2000.

GANGULI, R. et al. Clinical and Laboratory Evidence of Autoimmunity in Acute Schizophrenia. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 496, p. 676–685, 1987.

GANGULI, R.; BRAR, J. S.; RABIN, B. S. Immune Abnormalities in Schizophrenia: Evidence for the Autoimmune Hypothesis. **Harvard review of psychiatry**, v. 2, n. 2, p. 70–83, jul. 1994.

GARCÍA-ÁLVAREZ, L. et al. Regulation of Inflammatory Pathways in Schizophrenia: A Comparative Study with Bipolar Disorder and Healthy Controls. **European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 47, p. 50–59, jan. 2018.

GARCÍA-BUENO, B. et al. Pro-/anti-Inflammatory Dysregulation in Patients with First Episode of Psychosis: Toward an Integrative Inflammatory Hypothesis of Schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, v. 40, n. 2, p. 376–387, mar. 2014a.

GARCÍA-BUENO, B. et al. Pro-/antiinflammatory Dysregulation in Early Psychosis: Results from a 1-Year Follow-up Study. **The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum** , v. 18, n. 2, 31 out. 2014b. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyu037>.

GATTAZ, W. F. et al. Increased Plasma Phospholipase-A2 Activity in Schizophrenic Patients: Reduction after Neuroleptic Therapy. **Biological psychiatry**, v. 22, n. 4, p. 421–426, abr. 1987.

GATTAZ, W. F. et al. Increased Serum Phospholipase A2 Activity in Schizophrenia: A Replication Study. **Biological psychiatry**, v. 28, n. 6, p. 495–501, 15 set. 1990.

GATTAZ, W. F. et al. Increased PLA2 Activity in the Hippocampus of Patients with Temporal Lobe Epilepsy and Psychosis. **Journal of psychiatric research**, v. 45, n. 12, p. 1617–1620, dez. 2011.

GATTAZ, W. F.; ABRAHÃO, A. L.; FOCCACIA, R. Childhood Meningitis, Brain Maturation and the Risk of Psychosis. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 254, n. 1, p. 23–26, fev. 2004.

GATTAZ, W. F.; BRUNNER, J. Phospholipase A2 and the Hypofrontality Hypothesis of Schizophrenia. **Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids**, v. 55, n. 1-2, p. 109–113, ago. 1996.

GIBNEY, S. M.; DREXHAGE, H. A. Evidence for a Dysregulated Immune System in the Etiology of Psychiatric Disorders. **Journal of neuroimmune pharmacology: the official**

journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology, v. 8, n. 4, p. 900–920, set. 2013.

GILROY, D. W. et al. Inducible Cyclooxygenase May Have Anti-Inflammatory Properties. **Nature medicine**, v. 5, n. 6, p. 698–701, jun. 1999.

GOFF, D. C.; COYLE, J. T. The Emerging Role of Glutamate in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia. **The American journal of psychiatry**, v. 158, n. 9, p. 1367–1377, set. 2001.

GOLD, J. M. et al. Enhancing Psychosis Risk Prediction Through Computational Cognitive Neuroscience. **Schizophrenia bulletin**, v. 46, n. 6, p. 1346–1352, 1 dez. 2020.

GOLDSMITH, D. R.; RAPAPORT, M. H.; MILLER, B. J. A Meta-Analysis of Blood Cytokine Network Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons between Schizophrenia, Bipolar Disorder and Depression. **Molecular psychiatry**, v. 21, n. 12, p. 1696–1709, dez. 2016.

GONÇALVES, P. D. et al. **Prodromal Questionnaire: translation, adaptation to Portuguese and preliminary results in ultra-high risk individuals and first episode psychosisJornal Brasileiro de Psiquiatria**, 2012. . Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0047-20852012000200007>.

HAEGGSTRÖM, J. Z.; FUNK, C. D. Lipoxygenase and Leukotriene Pathways: Biochemistry, Biology, and Roles in Disease. **Chemical reviews**, v. 111, n. 10, p. 5866–5898, 12 out. 2011.

HALLER, S. et al. Can Cortical Thickness Asymmetry Analysis Contribute to Detection of at-Risk Mental State and First-Episode Psychosis? A Pilot Study. **Radiology**, v. 250, n. 1, p. 212–221, jan. 2009.

HARIZI, H.; CORCUFF, J.-B.; GUALDE, N. Arachidonic-Acid-Derived Eicosanoids: Roles in Biology and Immunopathology. **Trends in molecular medicine**, v. 14, n. 10, p. 461–469, out. 2008.

HAROUN, N. et al. Risk and Protection in Prodromal Schizophrenia: Ethical Implications for Clinical Practice and Future Research. **Schizophrenia bulletin**, v. 32, n. 1, p. 166–178, jan. 2006.

HARRIS, S. G. et al. Prostaglandins as Modulators of Immunity. **Trends in immunology**, v. 23, n. 3, p. 144–150, mar. 2002.

HATAE, N.; SUGIMOTO, Y.; ICHIKAWA, A. Prostaglandin Receptors: Advances in the Study of EP3 Receptor Signaling. **Journal of biochemistry**, v. 131, n. 6, p. 781–784, jun. 2002.

HENGARTNER, M. P. et al. Checking the Predictive Accuracy of Basic Symptoms against Ultra High-Risk Criteria and Testing of a Multivariable Prediction Model: Evidence from a Prospective Three-Year Observational Study of Persons at Clinical High-Risk for Psychosis. **European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 45, p. 27–35, set. 2017.

HIMMERICH, H. et al. Impact of Clozapine, N-Desmethylclozapine and Chlorpromazine on

Thromboxane Production in Vitro. **Medicinal chemistry** , v. 8, n. 6, p. 1032–1038, nov. 2012.

HORROBIN, D. F. Schizophrenia as a Prostaglandin Deficiency Disease. **The Lancet**, v. 1, n. 8018, p. 936–937, 30 abr. 1977.

HORROBIN, D. F. The Membrane Phospholipid Hypothesis as a Biochemical Basis for the Neurodevelopmental Concept of Schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 30, n. 3, p. 193–208, 10 abr. 1998.

HOWES, O. D.; KAPUR, S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III--the Final Common Pathway. **Schizophrenia bulletin**, v. 35, n. 3, p. 549–562, maio 2009.

IQBAL, N.; VAN PRAAG, H. M. The Role of Serotonin in Schizophrenia. **European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 5 Suppl, p. 11–23, 1995.

JEPPESEN, R. et al. Efficacy and Safety of Anti-Inflammatory Agents in Treatment of Psychotic Disorders - A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. **Brain, behavior, and immunity**, v. 90, p. 364–380, nov. 2020.

JOAQUIM, H. P. G. et al. Kynurenine Is Correlated with IL-1β in Plasma of Schizophrenia Patients. **Journal of neural transmission** , v. 125, n. 5, p. 869–873, maio 2018.

KAIYA, H. et al. Elevated Plasma Prostaglandin E2 Levels in Schizophrenia. **Journal of neural transmission** , v. 77, n. 1, p. 39–46, 1989.

KARANIKAS, E. et al. Cytokines, Cortisol and IGF-1 in First Episode Psychosis and Ultra High Risk Males. Evidence for TNF-α, IFN-γ, TNF-β, IL-4 Deviation. **Asian journal of psychiatry**, v. 26, p. 99–103, abr. 2017.

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

KENDLER, K. S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: an updated perspective. **Philosophical issues in psychiatry III: The Nature and Sources of Historical Change**, p. 283–294, 2014.

KHANDAKER, G. M. et al. A Population-Based Longitudinal Study of Childhood Neurodevelopmental Disorders, IQ and Subsequent Risk of Psychotic Experiences in Adolescence. **Psychological medicine**, v. 44, n. 15, p. 3229–3238, nov. 2014.

KHOURY, R.; NASRALLAH, H. A. Inflammatory Biomarkers in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis (CHR-P): State or Trait? **Schizophrenia research**, v. 199, p. 31–38, set. 2018.

KIM, H.-W. et al. Effects of Chronic Clozapine Administration on Markers of Arachidonic Acid Cascade and Synaptic Integrity in Rat Brain. **Psychopharmacology**, v. 222, n. 4, p. 663–674, ago. 2012.

KIRCH, D. G. Infection and Autoimmunity as Etiologic Factors in Schizophrenia: A Review and Reappraisal. **Schizophrenia bulletin**, v. 19, n. 2, p. 355–370, 1993.

KITAOKA, S. et al. Prostaglandin E2 Acts on EP1 Receptor and Amplifies Both Dopamine D1 and D2 Receptor Signaling in the Striatum. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 27, n. 47, p. 12900–12907, 21 nov. 2007.

KLOSTERKÖTTER, J. et al. Diagnosing Schizophrenia in the Initial Prodromal Phase. **Archives of general psychiatry**, v. 58, n. 2, p. 158–164, fev. 2001.

KOMOROSKI, R. A.; PEARCE, J. M.; MRAK, R. E. 31P NMR Spectroscopy of Phospholipid Metabolites in Postmortem Schizophrenic Brain. **Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine**, v. 59, n. 3, p. 469–474, mar. 2008.

KOUTSOULERIS, N. et al. Use of Neuroanatomical Pattern Classification to Identify Subjects in at-Risk Mental States of Psychosis and Predict Disease Transition. **Archives of general psychiatry**, v. 66, n. 7, p. 700–712, jul. 2009.

KRISTENSEN, K.; CADENHEAD, K. S. Cannabis Abuse and Risk for Psychosis in a Prodromal Sample. **Psychiatry research**, v. 151, n. 1-2, p. 151–154, 30 maio 2007.

LAAN, W. et al. Adjuvant Aspirin Therapy Reduces Symptoms of Schizophrenia Spectrum Disorders: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 71, n. 5, p. 520–527, maio 2010.

LARSEN, T. K. et al. Early Detection of Psychosis: Positive Effects on 5-Year Outcome. **Psychological medicine**, v. 41, n. 7, p. 1461–1469, jul. 2011.

LEMOS-GIRÁLDEZ, S. et al. Symptomatic and Functional Outcome in Youth at Ultra-High Risk for Psychosis: A Longitudinal Study. **Schizophrenia research**, v. 115, n. 2-3, p. 121–129, dez. 2009.

LENCZ, T. et al. The Assessment of “Prodromal Schizophrenia”: Unresolved Issues and Future Directions. **Schizophrenia bulletin**, v. 29, n. 4, p. 717–728, 1 jan. 2003. . Acesso em: 20 mar. 2021.

LIEB, J.; KARMALI, R.; HORROBIN, D. Elevated Levels of Prostaglandin E2 and Thromboxane B2 in Depression. **Prostaglandins, leukotrienes, and medicine**, v. 10, n. 4, p. 361–367, abr. 1983.

LINHART, O.; OBREJA, O.; KRESS, M. The Inflammatory Mediators Serotonin, Prostaglandin E2 and Bradykinin Evoke Calcium Influx in Rat Sensory Neurons. **Neuroscience**, v. 118, n. 1, p. 69–74, 2003.

LOCH, A. A. et al. Poverty, low education, and the expression of psychotic-like experiences in the general population of Sao Paulo, Brazil. **Psychiatry research**, v. 253, p. 182–188, 2017.

LOEWY, R. L. et al. The Prodromal Questionnaire (PQ): Preliminary Validation of a Self-Report Screening Measure for Prodromal and Psychotic Syndromes. **Schizophrenia research**, v. 79, n. 1, p. 117–125, 1 nov. 2005.

LOZUPONE, M. et al. The Role of Biomarkers in Psychiatry. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 1118, p. 135–162, 2019.

LUO, Y. et al. Changes in Serum TNF-α, IL-18, and IL-6 Concentrations in Patients with Chronic Schizophrenia at Admission and at Discharge. **Comprehensive psychiatry**, v. 90, p. 82–87, abr. 2019.

MADDIPATI, K. R. Non-Inflammatory Physiology of "Inflammatory" Mediators - Unalamation, a New Paradigm. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 580117, 7 out. 2020.

MARDINI, I. A.; FITZGERALD, G. A. Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2: A Growing Class of Anti-Inflammatory Drugs. **Molecular interventions**, v. 1, n. 1, p. 30–38, abr. 2001.

MARTÍNEZ-GRAS, I. et al. The Anti-Inflammatory Prostaglandin 15d-PGJ2 and Its Nuclear Receptor PPARgamma Are Decreased in Schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 128, n. 1-3, p. 15–22, maio 2011.

MARTÍNEZ-GRAS, I. et al. Altered Immune Function in Unaffected First-Degree Biological Relatives of Schizophrenia Patients. **Psychiatry research**, v. 200, n. 2-3, p. 1022–1025, 30 dez. 2012.

MASET, A. L.; DUARTE, K. P.; GRECO, O. T. O fator estimulador de colônias granulocitárias (G-CSF) para isquemia cerebral: uma nova aplicação terapêutica? **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 29, n. 4, p. 419–420, 2007. . Acesso em: 8 abr. 2021.

MATTHYSSE, S. Antipsychotic Drug Actions: A Clue to the Neuropathology of Schizophrenia? **Federation proceedings**, v. 32, n. 2, p. 200–205, fev. 1973.

MCADAM, B. F. et al. Effect of Regulated Expression of Human Cyclooxygenase Isoforms on Eicosanoid and Isoeicosanoid Production in Inflammation. **The Journal of clinical investigation**, v. 105, n. 10, p. 1473–1482, maio 2000.

MCGLASHAN, T. H. Psychosis Treatment prior to Psychosis Onset: Ethical Issues. **Schizophrenia research**, v. 51, n. 1, p. 47–54, 1 ago. 2001.

MEDNICK, S. A. et al. Adult Schizophrenia Following Prenatal Exposure to an Influenza Epidemic. **Archives of general psychiatry**, v. 45, n. 2, p. 189–192, fev. 1988.

MEISENZAHL, E. M. et al. Structural Brain Alterations in Subjects at High-Risk of Psychosis: A Voxel-Based Morphometric Study. **Schizophrenia research**, v. 102, n. 1-3, p. 150–162, jul. 2008.

MELTZER, H. Y. Update on Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. **Annual review of medicine**, v. 64, p. 393–406, 2013.

METCALF, S. A. et al. Serum C-Reactive Protein in Adolescence and Risk of Schizophrenia in Adulthood: A Prospective Birth Cohort Study. **Brain, behavior, and immunity**, v. 59, p. 253–259, jan. 2017.

MILLER, B. J. et al. Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. **Biological psychiatry**, v. 70, n. 7, p. 663–671, 1 out. 2011.

MILLER, T. J. et al. Prospective Diagnosis of the Initial Prodrome for Schizophrenia Based

on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: Preliminary Evidence of Interrater Reliability and Predictive Validity. **The American journal of psychiatry**, v. 159, n. 5, p. 863–865, maio 2002.

MILLER, T. 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. **Schizophrenia bulletin**, v. 29, n. 4, p. 703–715, 2003.

MINGHETTI, L. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Inflammatory and Degenerative Brain Diseases. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 63, n. 9, p. 901–910, set. 2004.

MISIAK, B. et al. Immune-Inflammatory Markers and Psychosis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 127, p. 105200, 13 mar. 2021.

MITSUMORI, T. et al. Thromboxane Receptor Activation Enhances Striatal Dopamine Release, Leading to Suppression of GABAergic Transmission and Enhanced Sugar Intake. **The European journal of neuroscience**, v. 34, n. 4, p. 594–604, ago. 2011.

MOREL-KOPP, M.-C. et al. The Association of Depression with Platelet Activation: Evidence for a Treatment Effect. **Journal of thrombosis and haemostasis: JTH**, v. 7, n. 4, p. 573–581, abr. 2009.

MORENO, J. et al. Increase in Nitric Oxide Levels and Mitochondrial Membrane Potential in Platelets of Untreated Patients with Major Depression. **Psychiatry research**, v. 209, n. 3, p. 447–452, 30 out. 2013.

MORTENSEN, P. B. et al. A Danish National Birth Cohort Study of Maternal HSV-2 Antibodies as a Risk Factor for Schizophrenia in Their Offspring. **Schizophrenia research**, v. 122, n. 1-3, p. 257–263, set. 2010.

MÜLLER, N. et al. Beneficial Antipsychotic Effects of Celecoxib Add-on Therapy Compared to Risperidone Alone in Schizophrenia. **The American journal of psychiatry**, v. 159, n. 6, p. 1029–1034, jun. 2002.

MÜLLER, N. et al. COX-2 Inhibition as a Treatment Approach in Schizophrenia: Immunological Considerations and Clinical Effects of Celecoxib Add-on Therapy. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 254, n. 1, p. 14–22, fev. 2004.

MÜLLER, N. Immunology of Schizophrenia. **Neuroimmunomodulation**, v. 21, n. 2-3, p. 109–116, 14 fev. 2014.

MÜLLER, N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. **Schizophrenia bulletin**, v. 44, n. 5, p. 973–982, 20 ago. 2018.

MÜLLER, N.; SCHWARZ, M. J. Neuroimmune-Endocrine Crosstalk in Schizophrenia and Mood Disorders. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 6, n. 7, p. 1017–1038, jul. 2006.

MÜLLER, N.; SCHWARZ, M. J. Immune System and Schizophrenia. **Current immunology reviews**, v. 6, n. 3, p. 213–220, ago. 2010.

NAKAHATA, K. et al. Vasodilation Mediated by Inward Rectifier K+ Channels in Cerebral

Microvessels of Hypertensive and Normotensive Rats. **Anesthesia and analgesia**, v. 102, n. 2, p. 571–576, fev. 2006.

NAKAMURA, K. et al. Prostaglandin EP3 Receptor Protein in Serotonin and Catecholamine Cell Groups: A Double Immunofluorescence Study in the Rat Brain. **Neuroscience**, v. 103, n. 3, p. 763–775, 2001.

NARUMIYA, S.; FITZGERALD, G. A. Genetic and Pharmacological Analysis of Prostanoid Receptor Function. **The Journal of clinical investigation**, v. 108, n. 1, p. 25–30, jul. 2001.

NELSON, B. et al. Long-Term Follow-up of a Group at Ultra High Risk ("prodromal") for Psychosis: The PACE 400 Study. **JAMA psychiatry** , v. 70, n. 8, p. 793–802, ago. 2013.

NELSON, B. et al. Further Examination of the Reducing Transition Rate in Ultra High Risk for Psychosis Samples: The Possible Role of Earlier Intervention. **Schizophrenia research**, v. 174, n. 1-3, p. 43–49, jul. 2016.

NEUBAUER, H. et al. Newly Diagnosed Depression Is Associated with Increased Beta-Thromboglobulin Levels and Increased Expression of Platelet Activation Markers and Platelet Derived CD40-CD40L. **Journal of psychiatric research**, v. 47, n. 7, p. 865–871, jul. 2013.

NIENDAM, T. A.; JALBRZIKOWSKI, M.; BEARDEN, C. E. Exploring Predictors of Outcome in the Psychosis Prodrome: Implications for Early Identification and Intervention. **Neuropsychology review**, v. 19, n. 3, p. 280–293, set. 2009.

OBARA, Y.; KUROSE, H.; NAKAHATA, N. Thromboxane A2 Promotes Interleukin-6 Biosynthesis Mediated by an Activation of Cyclic AMP-Response Element-Binding Protein in 1321N1 Human Astrocytoma Cells. **Molecular pharmacology**, v. 68, n. 3, p. 670–679, set. 2005.

OWEN, M. J.; SAWA, A.; MORTENSEN, P. B. Schizophrenia. **The Lancet**, v. 388, n. 10039, p. 86–97, 2 jul. 2016.

PANDURANGI, A. K.; BUCKLEY, P. F. Inflammation, Antipsychotic Drugs, and Evidence for Effectiveness of Anti-Inflammatory Agents in Schizophrenia. **Current topics in behavioral neurosciences**, v. 44, p. 227–244, 2020.

PARBOOSING, R. et al. Gestational Influenza and Bipolar Disorder in Adult Offspring. **JAMA psychiatry** , v. 70, n. 7, p. 677–685, jul. 2013.

PEARCE, J. M.; KOMOROSKI, R. A.; MRAK, R. E. Phospholipid Composition of Postmortem Schizophrenic Brain by 31P NMR Spectroscopy. **Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine**, v. 61, n. 1, p. 28–34, jan. 2009.

PERÄLÄ, J. et al. Lifetime Prevalence of Psychotic and Bipolar I Disorders in a General Population. **Archives of general psychiatry**, v. 64, n. 1, p. 19–28, jan. 2007.

PIERCE, K. L. et al. Activation of FP Prostanoid Receptor Isoforms Leads to Rho-Mediated Changes in Cell Morphology and in the Cell Cytoskeleton. **The Journal of biological chemistry**, v. 274, n. 50, p. 35944–35949, 10 dez. 1999.

PILLINGER, T. et al. Is Psychosis a Multisystem Disorder? A Meta-Review of Central Nervous System, Immune, Cardiometabolic, and Endocrine Alterations in First-Episode Psychosis and Perspective on Potential Models. **Molecular psychiatry**, v. 24, n. 6, p. 776–794, jun. 2019.

PISKULIC, D. et al. Negative Symptoms in Individuals at Clinical High Risk of Psychosis. **Psychiatry research**, v. 196, n. 2-3, p. 220–224, 30 abr. 2012.

POLARI, A. et al. Clinical Trajectories in the Ultra-High Risk for Psychosis Population. **Schizophrenia research**, v. 197, p. 550–556, jul. 2018.

POLARI, A. et al. Prediction of Clinical Outcomes beyond Psychosis in the Ultra-High Risk for Psychosis Population. **Early intervention in psychiatry**, 17 jun. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/eip.13002>.

POLLAK, T. A. et al. The Blood-Brain Barrier in Psychosis. **The lancet. Psychiatry**, v. 5, n. 1, p. 79–92, jan. 2018.

POTVIN, S. et al. Inflammatory Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review. **Biological psychiatry**, v. 63, n. 8, p. 801–808, 15 abr. 2008.

RAMAMURTHY, S. et al. Characterization of Thromboxane A2 Receptor Signaling in Developing Rat Oligodendrocytes: Nuclear Receptor Localization and Stimulation of Myelin Basic Protein Expression. **Journal of neuroscience research**, v. 84, n. 7, p. 1402–1414, 15 nov. 2006.

REALE, M.; COSTANTINI, E.; GREIG, N. H. Cytokine Imbalance in Schizophrenia. From Research to Clinic: Potential Implications for Treatment. **Frontiers in psychiatry / Frontiers Research Foundation**, v. 12, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7973221/>. Acesso em: 22 mar. 2021.

RICCIOTTI, E.; FITZGERALD, G. A. Prostaglandins and Inflammation. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 31, n. 5, p. 986–1000, maio 2011.

RIEDEL, M. et al. COX-2 Inhibitors as Adjunctive Therapy in Schizophrenia: Rationale for Use and Evidence to Date. **CNS drugs**, v. 19, n. 10, p. 805–819, 2005.

RIETDIJK, J. et al. Depression and Social Anxiety in Help-Seeking Patients with an Ultra-High Risk for Developing Psychosis. **Psychiatry research**, v. 209, n. 3, p. 309–313, 30 out. 2013.

RÖSSLER, W. et al. Size of Burden of Schizophrenia and Psychotic Disorders. **European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 15, n. 4, p. 399–409, ago. 2005.

RUHRMANN, S. et al. Prediction of Psychosis in Adolescents and Young Adults at High Risk: Results from the Prospective European Prediction of Psychosis Study. **Archives of general psychiatry**, v. 67, n. 3, p. 241–251, mar. 2010.

SALEEM, S. et al. PGF 2α FP receptor contributes to brain damage following transient focal brain ischemia. **Neurotoxicity research**, v. 15, n. 1, p. 62–70, 2009.

SCHAEFFER, E. L.; GATTAZ, W. F.; ECKERT, G. P. Alterations of Brain Membranes in Schizophrenia: Impact of Phospholipase A(2). **Current topics in medicinal chemistry**, v. 12, n. 21, p. 2314–2323, 2012.

SCHLOSSER, D. A. et al. Recovery from an at-Risk State: Clinical and Functional Outcomes of Putatively Prodromal Youth Who Do Not Develop Psychosis. **Schizophrenia bulletin**, v. 38, n. 6, p. 1225–1233, nov. 2012.

SCHMITT, A. et al. Altered Thalamic Membrane Phospholipids in Schizophrenia: A Postmortem Study. **Biological psychiatry**, v. 56, n. 1, p. 41–45, 1 jul. 2004.

SCHNEIDER, A. et al. The Hematopoietic Factor G-CSF Is a Neuronal Ligand That Counteracts Programmed Cell Death and Drives Neurogenesis. **The Journal of clinical investigation**, v. 115, n. 8, p. 2083–2098, ago. 2005.

SCHULTZE-LUTTER, F. et al. Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria. **Clin neuropsychiatry**, v. 4, n. 1, p. 11–22, 2007.

SHAW, K. N.; COMMINS, S.; O'MARA, S. M. Deficits in Spatial Learning and Synaptic Plasticity Induced by the Rapid and Competitive Broad-Spectrum Cyclooxygenase Inhibitor Ibuprofen Are Reversed by Increasing Endogenous Brain-Derived Neurotrophic Factor. **The European journal of neuroscience**, v. 17, n. 11, p. 2438–2446, jun. 2003.

SHIM, G. et al. Social Functioning Deficits in Young People at Risk for Schizophrenia. **The Australian and New Zealand journal of psychiatry**, v. 42, n. 8, p. 678–685, ago. 2008.

SIMON, A. E. et al. Subclinical Hallucinations in Adolescent Outpatients: An Outcome Study. **Schizophrenia research**, v. 108, n. 1-3, p. 265–271, mar. 2009.

SINGH, A. K. et al. Prostaglandin-Mediated Inhibition of Serotonin Signaling Controls the Affective Component of Inflammatory Pain. **The Journal of clinical investigation**, v. 127, n. 4, p. 1370–1374, 3 abr. 2017.

SINGH, I.; ROSE, N. Biomarkers in Psychiatry. **Nature**, v. 460, n. 7252, p. 202–207, 9 jul. 2009.

SKOSNIK, P. D.; YAO, J. K. From Membrane Phospholipid Defects to Altered Neurotransmission: Is Arachidonic Acid a Nexus in the Pathophysiology of Schizophrenia? **Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids**, v. 69, n. 6, p. 367–384, dez. 2003.

SMITH, S. E. P. et al. Maternal Immune Activation Alters Fetal Brain Development through Interleukin-6. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 27, n. 40, p. 10695–10702, 3 out. 2007.

SMITH, W. L.; DEWITT, D. L.; GARAVITO, R. M. Cyclooxygenases: Structural, Cellular, and Molecular Biology. **Annual review of biochemistry**, v. 69, p. 145–182, 2000.

SONG, X.-Q. et al. The Interaction of Nuclear Factor-Kappa B and Cytokines Is Associated with Schizophrenia. **Biological psychiatry**, v. 65, n. 6, p. 481–488, 15 mar. 2009.

SØRENSEN, H. J. et al. Association between Prenatal Exposure to Bacterial Infection and Risk of Schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, v. 35, n. 3, p. 631–637, maio 2009.

STRAUSS, G. P. et al. Reprint of: A Review of Negative Symptom Assessment Strategies in Youth at Clinical High-Risk for Psychosis. **Schizophrenia research**, v. 227, p. 63–71, jan. 2021.

STROUS, R. D.; SHOENFELD, Y. Schizophrenia, Autoimmunity and Immune System Dysregulation: A Comprehensive Model Updated and Revisited. **Journal of autoimmunity**, v. 27, n. 2, p. 71–80, set. 2006.

SUGIMOTO, Y. et al. Failure of Parturition in Mice Lacking the Prostaglandin F Receptor. **Science**, v. 277, n. 5326, p. 681–683, 1 ago. 1997.

TALIB, L. L. et al. Increased PLA2 Activity in Individuals at Ultra-High Risk for Psychosis. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, 6 mar. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-021-01246-y>.

TAVARES, H. et al. Increased Phospholipase A2 Activity in Schizophrenia with Absent Response to Niacin. **Schizophrenia research**, v. 61, n. 1, p. 1–6, 1 maio 2003.

TAYLOR, J. H.; CALKINS, M. E.; GUR, R. E. Markers of Psychosis Risk in the General Population. **Biological psychiatry**, v. 88, n. 4, p. 337–348, 15 ago. 2020.

THEODOROPOULOU, S. et al. Cytokine Serum Levels, Autologous Mixed Lymphocyte Reaction and Surface Marker Analysis in Never Medicated and Chronically Medicated Schizophrenic Patients. **Schizophrenia research**, v. 47, n. 1, p. 13–25, 15 jan. 2001.

The principle and method of ELISA. MBL LifeScience, 2017. Disponível em: <https://ruo.mbl.co.jp/bio/e/support/method/elisa.html>. Acesso em 21 de março de 2021.

TORREY, E. F.; BARTKO, J. J.; YOLKEN, R. H. Toxoplasma Gondii and Other Risk Factors for Schizophrenia: An Update. **Schizophrenia bulletin**, v. 38, n. 3, p. 642–647, maio 2012.

UPTHEGROVE, R.; MANZANARES-TESON, N.; BARNES, N. M. Cytokine Function in Medication-Naive First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Schizophrenia research**, v. 155, n. 1-3, p. 101–108, maio 2014.

VALMAGGIA, L. R. et al. Negative Psychotic Symptoms and Impaired Role Functioning Predict Transition Outcomes in the at-Risk Mental State: A Latent Class Cluster Analysis Study. **Psychological medicine**, v. 43, n. 11, p. 2311–2325, nov. 2013.

VAN BERCKEL, B. N. et al. Microglia Activation in Recent-Onset Schizophrenia: A Quantitative (R)-[11C]PK11195 Positron Emission Tomography Study. **Biological psychiatry**, v. 64, n. 9, p. 820–822, 1 nov. 2008.

VAN KESTEREN, C. F. M. G. et al. Immune Involvement in the Pathogenesis of Schizophrenia: A Meta-Analysis on Postmortem Brain Studies. **Translational psychiatry**, v. 7, n. 3, p. e1075, 28 mar. 2017.

VAN OS, J.; RUTTEN, B. P.; POULTON, R. Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: Review of Epidemiological Findings and Future Directions. **Schizophrenia bulletin**, v. 34, n. 6, p. 1066–1082, nov. 2008.

VELAKOULIS, D. et al. Hippocampal and Amygdala Volumes according to Psychosis Stage

and Diagnosis: A Magnetic Resonance Imaging Study of Chronic Schizophrenia, First-Episode Psychosis, and Ultra-High-Risk Individuals. **Archives of general psychiatry**, v. 63, n. 2, p. 139–149, fev. 2006.

VELLA, A. et al. Interleukin 4 (IL-4) or IL-7 Prevents the Death of Resting T Cells: stat6 Is Probably Not Required for the Effect of IL-4. **The Journal of experimental medicine**, v. 186, n. 2, p. 325–330, 21 jul. 1997.

VELTHORST, E. et al. Baseline Differences in Clinical Symptomatology between Ultra High Risk Subjects with and without a Transition to Psychosis. **Schizophrenia research**, v. 109, n. 1-3, p. 60–65, abr. 2009.

WALLING, E. Inflammation, Immune Function, and Schizophrenia: An Overview. [s.d.]

WANG, A. K.; MILLER, B. J. Meta-Analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. **Schizophrenia bulletin**, v. 44, n. 1, p. 75–83, 13 jan. 2018.

WANG, B. et al. Metabolism Pathways of Arachidonic Acids: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 6, n. 1, p. 94, 26 fev. 2021.

WANG, D. et al. Alterations of Eicosanoids and Related Mediators in Patients with Schizophrenia. **Journal of psychiatric research**, v. 102, p. 168–178, jul. 2018.

WOODS, S. W.; MCGLASHAN, T. H. **The risk-benefit ratio of the proposed DSM-5 attenuated psychosis syndromeThe American journal of psychiatry**, dez. 2011. .

YAMADA, T. et al. Thromboxane A2 Regulates Vascular Tone via Its Inhibitory Effect on the Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase. **Circulation**, v. 108, n. 19, p. 2381–2386, 11 nov. 2003.

YANG, W. et al. Thromboxane A2 Receptor Stimulation Enhances Microglial Interleukin-1β and NO Biosynthesis Mediated by the Activation of ERK Pathway. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 8, p. 8, 29 jan. 2016.

YAO, J. K.; LEONARD, S.; REDDY, R. D. Membrane Phospholipid Abnormalities in Postmortem Brains from Schizophrenic Patients. **Schizophrenia research**, v. 42, n. 1, p. 7–17, 16 mar. 2000.

YIRMIYA, R.; GOSHEN, I. Immune Modulation of Learning, Memory, Neural Plasticity and Neurogenesis. **Brain, behavior, and immunity**, v. 25, n. 2, p. 181–213, fev. 2011.

YOVIENE SYKES, L. A. et al. Predictive Validity of Conversion from the Clinical High Risk Syndrome to Frank Psychosis. **Schizophrenia research**, v. 216, p. 184–191, fev. 2020.

YÜKSEL, R. N. et al. Serum PGE2, 15d-PGJ, PPARγ and CRP Levels in Patients with Schizophrenia. **Asian journal of psychiatry**, v. 46, p. 24–28, dez. 2019.

YUNG, A. R. et al. Monitoring and Care of Young People at Incipient Risk of Psychosis. **Schizophrenia bulletin**, v. 22, n. 2, p. 283–303, 1996.

YUNG, A. R. et al. Psychosis Prediction: 12-Month Follow up of a High-Risk (“prodromal”) Group. **Schizophrenia research**, v. 60, n. 1, p. 21–32, 1 mar. 2003.

YUNG, A. R. et al. Risk Factors for Psychosis in an Ultra High-Risk Group: Psychopathology and Clinical Features. **Schizophrenia research**, v. 67, n. 2-3, p. 131–142, 1 abr. 2004.

YUNG, A. R. et al. Mapping the Onset of Psychosis: The Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. **The Australian and New Zealand journal of psychiatry**, v. 39, n. 11-12, p. 964–971, nov. 2005.

YUNG, A. R. et al. Testing the Ultra High Risk (prodromal) Criteria for the Prediction of Psychosis in a Clinical Sample of Young People. **Schizophrenia research**, v. 84, n. 1, p.57–66, maio 2006.

YUNG, A. R. et al. Declining Transition Rate in Ultra High Risk (prodromal) Services: Dilution or Reduction of Risk? **Schizophrenia bulletin**, v. 33, n. 3, p. 673–681, maio 2007.

YUNG, A. R. et al. **Validation of “prodromal” criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-upSchizophrenia Research**, 2008. . Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2008.07.012>.

YUNG, A. R. et al. Should a “Risk Syndrome for Psychosis” Be Included in the DSMV? **Schizophrenia research**, v. 120, n. 1-3, p. 7–15, jul. 2010.

YUNG, A. R.; MCGORRY, P. D. The Prodromal Phase of First-Episode Psychosis: Past and Current Conceptualizations. **Schizophrenia bulletin**, v. 22, n. 2, p. 353–370, 1996.

ZHAO, Z. et al. Hyperglycemia via Activation of Thromboxane A2 Receptor Impairs the Integrity and Function of Blood-Brain Barrier in Microvascular Endothelial Cells. **Oncotarget**, v. 8, n. 18, p. 30030–30038, 2 maio 2017.

ANEXOS

Anexo A. Aprovação do Comitê de Ética

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Instituto Nacional de Biomarcadores em Neuropsiquiatria (INBION)

Pesquisador: Wagner Farid Gattaz

Área Temática: Genética Humana:
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 10

CAAE: 66092117.0.1001.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO
FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.005.713

Apresentação do Projeto:

O projeto é apresentado como um protocolo que reúne vários projetos de natureza multidisciplinar e multiinstitucional com a co-participação da UNICAMP, que prevê a coleta de material biológico dos participantes para o desenvolvimento de projetos específicos, que interagem por meio da comparação dos diferentes resultados, na busca de substratos biológicos das doenças neuropsiquiátricas como pré-requisito para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e, sobretudo, de estratégias preventivas através do diagnóstico precoce.

Grupos de pacientes das diferentes categorias diagnósticas (Esquizofrenia, o Transtorno Bipolar,Doença de Alzheimer, indivíduos com Comprometimento Cognitivo Leve, idosos com queixas de memória) serão estudados simultaneamente em 6 dimensões: neuroquímica, neuroimagem, neuromodulação, neurocogniçãopsicopatologia, genômica e proteômica. Os achados nestes grupos serão comparados com um grupo controle de indivíduos sadios.

Adicionalmente, serão também investigados nestas 6 dimensões indivíduos com transtornos subclínicos, que apresentam sintomas psiquiátricos esporádicos (por exemplo alucinações ou ideias paranóides) sem todavia desenvolver a doença psiquiátrica completa. Este grupo
intermediário permitirá investigar estádios de transição para esclarecer o continuum entre saúde e doença nas dimensões clínicas e neurodiagnósticas.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Objetivo da Pesquisa:

O projeto conforme apresentado reúne diferentes projetos voltados para o estudo de aspectos etiológicos comuns e marcadores diferenciais entre a Esquizofrenia, o Transtorno Bipolar e a Doença de Alzheimer. Esses pacientes serão estudados simultaneamente em 6 dimensões, a saber: 1.Neuroquímica; 2.Neuroimagem; 3. Neuromodulação; 4. neurocognição e psicopatologia; 5. genômica; 6. Proteômica, sendo que cada uma delas apresenta objetivos específicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os desconfortos e riscos esperados são específicos para cada módulo de atuação. De maneira geral:- para os processos da coleta de sangue o risco é o de apresentar dor, desconforto ou hematoma.- Com relação à coleta de líquor, o risco envolve apresentação de dor de cabeça ao levantar, sensações cutâneas subjetivas (ex., frio, calor, formigamento, pressão etc.), dor local, infecção, meningite, sangramento e excepcionalmente óbito.- Para o procedimento da Estimulação magnética transcraniana, a colocação de touca de tecido na cabeça para mapeamento magnético, que não traz dor, mas pode trazer algum desconforto. Dor de cabeça é possível acontecer, mas é de leve intensidade e incomum. Pode ocorrer sensação de contração muscular nos membros durante o exame.- Durante o exame de ressonância magnética, o desconforto é o do tempo em que é preciso ficar no aparelho e o barulho forte que o aparelho faz.

- Nos exames de PET ou SPECT, há o desconforto de uma picada de injeção, para que seja injetado o material do exame e a necessidade de ficar imóvel.Em relação aos benefícios, não há benefício direto para o participante; trata-se de estudo experimental. É possível, mas não garantido, que os pacientes com estas doenças possam ser beneficiados pelos resultados deste estudo no futuro, bem como seus familiares. O estudo visa maior esclarecimento dos mecanismos biológicos responsáveis pelo aparecimento de transtorno psiquiátricos. De posse destes conhecimentos, espera-se conseguir, no futuro, melhores estratégias para o tratamento do referido transtorno.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto conforme apresentado reúne iniciativas de projetos múltiplos e fará a coleta de material biológico e outros dados dos pacientes com diferentes doenças psiquiátricas. É um projeto de 6 anos que fará acompanhamento desses pacientes para estudo da evolução dos respectivos quadros clínicos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Essa emenda tem a finalidade de solicitar a inclusão de um subprojeto, intitulado "Alterações na

via inflamatória da COX:Risco para o desenvolvimento de esquizofrenia", que é tema da dissertação de Mestrado do aluno Cicero A. C. Pereira, sob orientação do Dr. Wagner F. Gattas. Os pesquisadores declaram que não haverá nenhuma coleta de material biológico além daquela prevista no projeto originalmente aprovado e que os objetivos estão elencados no mesmo.

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A inclusão do sub-projeto "Alterações na via inflamatória da COX:Risco para o desenvolvimento de esquizofrenia", que é tema da dissertação de Mestrado do aluno Cicero A. C. Pereira, sob orientação do Dr. Wagner F. Gattas não apresenta pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1222051_E2.pdf	09/10/2018 16:02:02		Aceito
Outros	Carta_pendencia.doc	09/10/2018 16:01:01	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Outros	justificativa_emenda_2.pdf	09/10/2018 15:56:39	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Outros	Projeto_CA_emenda2.docx	19/09/2018 11:36:33	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Outros	Carta_riscos.doc	24/07/2018 14:34:27	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Outros	Carta_tcle.doc	03/07/2018 11:01:49	Wagner Farid Gattaz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEInBion_aprovado_INBION.docx	03/07/2018 10:49:36	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Outros	Carta2_emenda1.doc	25/06/2018 16:39:21	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	INBioN.doc	08/06/2018 14:56:39	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Outros	projetoechecklist.pdf	08/06/2018 14:51:46	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Outros	2249_0001anexoI.pdf	08/06/2018 14:51:32	Wagner Farid Gattaz	Aceito

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE

Continuação do Parecer: 3.005.713

Outros	ProjetoHPGJ_Emenda_1.docx	08/06/2018 14:28:03	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Outros	Declaracao_PlataformaBrasil.pdf	27/04/2018 11:11:36	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	RegulamentoFuncional_Biorrepositorio.pdf	15/12/2017 16:18:45	Wagner Farid Gattaz	Aceito
Folha de Rosto	2248_0001folhaderosto.pdf	22/03/2017 14:02:54	Wagner Farid Gattaz	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 07 de Novembro de 2018

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

APÊNDICES

Apêndice A. Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS SOBRE A 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 principal – Alexandre Andrade Loch

Departamento/Instituto: Instituto de Psiquiatria

1. Convidamos o(a) Sr(a). para participar desta pesquisa, que tem como finalidade investigar e monitorar estados de risco para o desenvolvimento de psicose. Nosso objetivo é o de acompanhar pessoas que possivelmente possam desenvolver tal quadro, com o intuito de prevenir e intervir rapidamente caso isto ocorra. A intervenção rápida nestes casos é um dos melhores manejos para tais casos, propiciando um bom prognóstico e reduzindo efeitos negativos do possível distúrbio. Sabe-se que hoje as taxas de conversão para pessoas nesta faixa de risco variam amplamente. Assim, nosso objetivo também é o de identificar possíveis fatores que sejam protetores ou de risco para o desenvolvimento do quadro mencionado, para que se possa intervir nestes fatores com mais eficácia e diminuir significativamente o risco de desenvolvimento de tal quadro.

2. Sobre os procedimentos: o(a) Sr(a). será convidado a comparecer ao Instituto de Psiquiatria para realizar uma avaliação multiprofissional, que inclui avaliação com o psiquiatra (aplicação de escalas de avaliação), avaliação com psicólogo (aplicação de testes neuropsicológicos), o preenchimento de formulários de auto-avaliação, e a coleta de sangue (20mls, ou quatro tubos de coleta, cerca de 1 ½ colher de sopa) para investigação de fatores genéticos (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). O sangue será estocado no Laboratório de Neurociências – LIM 27, do Instituto de Psiquiatria, HCFMUSP, sob responsabilidade do Prof. Wagner F. Gattaz e da Dra. Leda Talib, chefe e subchefe do laboratório, e poderá ser utilizado

futuramente para investigação de outros marcadores biológicos (genéticos) relacionados à presente pesquisa, quando a tecnologia permitir, desde que sejam utilizados exclusivamente pelo laboratório mencionado. Além disso, para utilização da amostra em pesquisas futuras, será solicitado ao participante reconsentimento por meio de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido específico referente ao projeto novo/futuro. Estas avaliações serão feitas anualmente, durante 4 (quatro) anos. No entanto, se no intervalo de uma avaliação e outra o(a) Sr(a). sentir a necessidade de ser reavaliado, o(a) Sr(a). estará livre para procurar o Instituto de Psiquiatria a qualquer momento para uma avaliação psiquiátrica.

3. Sobre os riscos e benefícios: Risco mínimo. Nossa pesquisa envolve um risco e desconforto mínimo, uma vez que serão realizadas apenas entrevistas, e coleta de sangue, anualmente. Os benefícios incluem o monitoramento de seu estado psíquico, e intervenção/suporte rápido caso haja o desenvolvimento de algum quadro psiquiátrico. Caso não haja benefícios diretos, o(a) Sr(a). contribuirá de maneira muito importante para a predição do desenvolvimento destes quadros e para a futura prevenção dos mesmos. É garantindo também ao participante a assistência integral, imediata e gratuita, em virtude de danos decorrentes da pesquisa. Esta assistência é garantida, pelo tempo que for necessária, mesmo no caso de eventual interrupção do estudo. Além disso, é garantido o direito do participante da pesquisa de requerer indenização decorrente dos procedimentos da pesquisa, caso seja necessário.

4. Sigilo e confidencialidade: as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação dos participantes. Todas as informações obtidas neste estudo serão mantidas em local seguro. 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.

5. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a(o) sr(a). Será concedido ao participante, também, o tempo que for necessário para que possa refletir sobre sua participação na pesquisa.

6. Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores; os resultados serão informados ao participantes assim que ele quiser.

7. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Será oferecida uma pequena ajuda de custo ao participante, para que realize o transporte e refeição no dia da consulta agendada anualmente.

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.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo "**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)**".

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Alexandre Andrade Loch) ou pessoa(s) por ele delegada(s) (.....) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante..... Data ...../..... /.....

Assinatura do responsável pelo estudo..... Data ...../..... /.....

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....SEXO: M □ F □

DATA NASCIMENTO: ...../...../..... TELEFONE: DDD (.....) .....

E-mail:.....@.....

Apêndice B. Questionário de pesquisa - Fase I

Questionário Prodomal (PQ)
By Rachel Loewy, Adrian Raine and Tyrone Cannon.
©University of California, Los Angeles

Tradução: Paula Andreia Martins, Priscila Gonçalves, Mario Louzã

ID:_____

Idade:_____

Data: _____/_____/_____

Agosto 2008

Este questionário traz algumas questões sobre seus pensamentos, sentimentos e experiências. Por favor, leia cada item cuidadosamente e indique se você concorda ou não com o mesmo, marcando verdadeiro ou falso na margem direita ao lado de cada item. Por favor, tente responder cada afirmação.

1	Eu me distraio facilmente com ruídos ou com outras pessoas falando.	Verdadeiro	Falso
2	A passagem do tempo parece estranhamente mais rápida ou mais lenta do que de costume.	Verdadeiro	Falso
3	Eu frequentemente tenho dificuldade em organizar meus pensamentos ou em encontrar as palavras corretas.	Verdadeiro	Falso
4	Quando eu olho uma pessoa, ou me olho no espelho, eu vejo mudanças no rosto, diante dos meus olhos.	Verdadeiro	Falso
5	Às vezes tenho sensações estranhas na minha pele, ou logo abaixo dela, como se houvesse insetos rastejando.	Verdadeiro	Falso
6	Não me dou bem com pessoas da escola ou do trabalho.	Verdadeiro	Falso
7	Lugares conhecidos às vezes parecem estranhos, confusos, ameaçadores ou irreais.	Verdadeiro	Falso
8	Frequentemente pareço viver situações exatamente como se elas já tivessem acontecido antes (*déjà vu*).	Verdadeiro	Falso
9	Às vezes sinto cheiro ou gosto de coisas que outras pessoas não estão sentindo.	Verdadeiro	Falso
10	Tenho dificuldade para me concentrar, escutar ou ler.	Verdadeiro	Falso
11	Tive problemas na escola ou no trabalho recentemente.	Verdadeiro	Falso
12	Às vezes penso que as pessoas podem ler minha mente.	Verdadeiro	Falso
13	Escuto coisas que outras pessoas não podem ouvir, como vozes de pessoas sussurrando ou falando.	Verdadeiro	Falso
14	Não consigo expressar meus sentimentos como antes.	Verdadeiro	Falso
15	Tenho interesses que outras pessoas acham esquisitos.	Verdadeiro	Falso
16	Eu perdi o sentido de quem sou.	Verdadeiro	Falso
17	Estou menos interessado em me manter limpo e bem vestido do que antes.	Verdadeiro	Falso
18	Frequentemente escuto sons incomuns como batidas, estalos, assovios, palmas ou sinos em meus ouvidos.	Verdadeiro	Falso
19	Frequentemente confundo sombras com pessoas ou ruídos com vozes.	Verdadeiro	Falso
20	Coisas que eu vejo parecem diferentes do modo que elas geralmente são (mais brilhantes, mais sombrias, maiores, menores, ou alteradas de algum outro modo).	Verdadeiro	Falso
21	Tenho tendência a ficar bem quieto e isolado em ocasiões sociais.	Verdadeiro	Falso
22	As pessoas às vezes me olham por causa de minha aparência esquisita.	Verdadeiro	Falso
23	Eu saio do foco ou desvio do assunto quando falo.	Verdadeiro	Falso
24	Acredito em telepatia, forças psíquicas ou previsão do futuro.	Verdadeiro	Falso
25	Frequentemente sinto que as pessoas não gostam de mim.	Verdadeiro	Falso
26	Meu olfato às vezes se torna estranhamente forte.	Verdadeiro	Falso
27	Às vezes eu sinto que não tenho controle de minhas ideias ou pensamentos.	Verdadeiro	Falso
28	Tenho me sentido infeliz ou deprimido ultimamente.	Verdadeiro	Falso
29	Todo dia as coisas me afetam mais do que costumavam afetar.	Verdadeiro	Falso
30	Acredito que eu sou especialmente importante ou que tenho habilidades fora do comum.	Verdadeiro	Falso
31	Outras pessoas pensam que eu sou um pouco estranho.	Verdadeiro	Falso
32	Às vezes meus pensamentos parecem ser transmitidos em alto e bom som, de forma que outras pessoas sabem o que estou pensando.	Verdadeiro	Falso
33	Frequentemente sinto que não tenho nada a dizer ou que tenho muito pouco a falar.	Verdadeiro	Falso
34	Sou estranhamente sensível a ruídos.	Verdadeiro	Falso
35	Sou supersticioso.	Verdadeiro	Falso
36	Já ouvi meus pensamentos como se estivessem fora de minha cabeça.	Verdadeiro	Falso
37	Tenho dificuldade em focar em um pensamento por vez.	Verdadeiro	Falso
38	Frequentemente sinto que outras pessoas estão me observando ou estão falando sobre mim.	Verdadeiro	Falso
39	Fico bastante nervoso quando tenho que conversar educadamente.	Verdadeiro	Falso
40	As pessoas comentam minhas manias e hábitos incomuns.	Verdadeiro	Falso
41	Estou menos interessado na escola ou no trabalho ultimamente.	Verdadeiro	Falso
42	Acho difícil ser emocionalmente próximo de outras pessoas.	Verdadeiro	Falso
43	Tenho a tendência de evitar atividades sociais com outras pessoas.	Verdadeiro	Falso
44	Sinto-me muito culpado.	Verdadeiro	Falso
45	Sou uma pessoa estranha e incomum (diferente).	Verdadeiro	Falso
46	Às vezes sinto que coisas que vejo na televisão ou leio no jornal tem um significado especial para mim.	Verdadeiro	Falso
47	Meu humor é altamente alterável e instável.	Verdadeiro	Falso
48	Tenho sido incapaz de gostar de coisas que gostava antes.	Verdadeiro	Falso
49	Meu pensamento parece confuso, bagunçado ou perturbado de alguma maneira.	Verdadeiro	Falso
50	Às vezes eu me sinto distraído por sons distantes dos quais normalmente não estou consciente.	Verdadeiro	Falso
51	Recentemente, comecei a falar comigo mesmo.	Verdadeiro	Falso
52	Tenho tido a sensação de que alguma pessoa ou força está ao meu redor, mesmo não sendo capaz de ver ninguém.	Verdadeiro	Falso

53	Corro o risco de reprovar na escola, ou fui despedido de meu emprego.	Verdadeiro	Falso
54	Tenho alguns hábitos excêntricos (esquisitos).	Verdadeiro	Falso
55	Várias vezes me preocupo que algo possa estar errado com minha mente.	Verdadeiro	Falso
56	Eu já senti que não existo, que o mundo não existe, ou que estou morto.	Verdadeiro	Falso
57	Eu estive confuso algumas vezes se algo que experimentei era real ou imaginário.	Verdadeiro	Falso
58	As pessoas me acham afastado e distante.	Verdadeiro	Falso
59	Tenho a tendência de manter meus sentimentos só para mim.	Verdadeiro	Falso
60	Experimentei sensações corporais incomuns (formigamentos, puxões, pressões, dores, queimações, frio, paralisias, pontadas, vibrações ou choques).	Verdadeiro	Falso
61	Acredito em coisas que outras pessoas achariam incomuns ou bizarras.	Verdadeiro	Falso
62	As pessoas dizem que minhas ideias são estranhas ou sem lógica.	Verdadeiro	Falso
63	Sinto-me inútil.	Verdadeiro	Falso
64	Eu sinto que partes de meu corpo mudaram de algum modo, ou que partes de meu corpo estão trabalhando diferentemente do que antes.	Verdadeiro	Falso
65	Meus pensamentos são às vezes tão fortes que eu quase posso ouvi-los.	Verdadeiro	Falso
66	Não sou muito bom em retornar gentilezas e ou gestos sociais.	Verdadeiro	Falso
67	Às vezes vejo significados especiais em propagandas, vitrines ou no modo como as coisas estão arranjadas em torno de mim.	Verdadeiro	Falso
68	Frequentemente percebo ameaças escondidas ou rebaixamentos dirigidos a mim no que as pessoas dizem ou fazem.	Verdadeiro	Falso
69	Às vezes uso palavras de formas incomuns (diferentes).	Verdadeiro	Falso
70	Sou frequentemente bravo, facilmente irritável ou ofendido.	Verdadeiro	Falso
71	Já me senti como se estivesse me vendo em um filme, ou que sou um expectador em minha própria vida.	Verdadeiro	Falso
72	Sou menos capaz para realizar atividades ou tarefas comuns.	Verdadeiro	Falso
73	Não tenho dormido bem ultimamente.	Verdadeiro	Falso
74	Algumas vezes tenho sentido que pessoas ou uma força interferem no meu pensamento ou que coloca pensamentos em minha cabeça.	Verdadeiro	Falso
75	Tive experiências com o sobrenatural, astrologia, previsão do futuro ou OVNIS (objetos voadores não identificados).	Verdadeiro	Falso
76	Algumas pessoas dão indiretas sobre mim ou dizem coisas com duplo significado.	Verdadeiro	Falso
77	Estou frequentemente preocupado que meus amigos mais próximos, colegas de classe ou trabalho não são realmente leais ou confiáveis.	Verdadeiro	Falso
78	Tenho pouco interesse em conhecer outras pessoas.	Verdadeiro	Falso
79	Tenho visto coisas incomuns como *flashs*, chamas, luzes fortes ou figuras geométricas.	Verdadeiro	Falso
80	Fico extremamente ansioso quando encontro pessoas pela primeira vez.	Verdadeiro	Falso
81	Já me senti como se estivesse distante de mim mesmo, como se estivesse fora de meu próprio corpo ou que parte de meu corpo não me pertencia.	Verdadeiro	Falso
82	Acho que quando uma coisa triste acontece, eu não consigo mais sentir tristeza, ou quando alguma coisa alegre acontece, eu não posso mais sentir alegria.	Verdadeiro	Falso
83	Choro frequentemente.	Verdadeiro	Falso
84	Tenho visto coisas que outras pessoas aparentemente não podem ver.	Verdadeiro	Falso
85	Sinto-me incapaz de fazer as tarefas do dia a dia por fadiga/cansaço ou falta de motivação.	Verdadeiro	Falso
86	Coisas do dia a dia são mais estressantes que antes, como a escola ou o trabalho, situações sociais, prazos ou alterações de horário.	Verdadeiro	Falso
87	Frequentemente evito ir a lugares onde haverá muitas pessoas porque ficarei ansioso.	Verdadeiro	Falso
88	Eu me sinto mais nervoso ou ansioso ultimamente e sinto mais dificuldade em relaxar.	Verdadeiro	Falso
89	Sinto-me desinteressado por coisas que costumava apreciar.	Verdadeiro	Falso
90	As pessoas frequentemente têm dificuldade em entender o que digo.	Verdadeiro	Falso
91	Tenho dificuldade em lembrar-me de coisas.	Verdadeiro	Falso
92	As pessoas dizem que eu pareço "disperso" ou "desligado".	Verdadeiro	Falso

Apêndice C. Questionários de pesquisa - fase II

Structured Interview for Prodromal States (SIPS)[77]

Visão Geral:
O propósito da visão geral é obter informações sobre o que levou o sujeito à entrevista, funcionamento recente, e histórico educacional, de desenvolvimento, ocupacional e social.

A visão geral deve incluir:

- Quaisquer comportamentos e sintomas obtidos pela triagem por telefone ou pré-triagem (se aplicável).
- Histórico ocupacional ou acadêmico, incluindo quaisquer mudanças recentes. Inclua participação em programas educacionais especiais
- Histórico de desenvolvimento
- Histórico social e quaisquer mudanças recentes
- Histórico de traumas
- Histórico de uso de substâncias

Agora, eu gostaria de perguntar a você algumas questões mais gerais. Como as coisas têm andado para você recentemente? _____

HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇAS MENTAIS

1. Parentes de primeiro grau com história de doença mental:

Nome do parente	Nome da doença	Sintomas	Duração	Histórico de tratamento

3. O paciente tem algum parente de primeiro grau com um transtorno psicótico (Esquizofrenia, Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno Psicótico Breve, Transtorno Delirante Persistente, Transtorno Psicótico Não Especificados, Transtorno Esquizoafetivo, Mania Psicótica, Depressão Psicótica)? Sim Não____

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. Sempre registrar qualificadores.

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?
2. Algumas vezes você já teve dúvidas sobre algo que você vivenciou , se era real ou imaginário?
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?
4. A sua experiência do tempo já pareceu ter mudado? De estar anormalmente rápida ou anormalmente devagar?
5. Você já vivenciou eventos exatamente como se você já os tivesse vivenciado anteriormente?

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?
2. Você já se 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?
3. Você já sentiu como se seus pensamentos estivessem sendo ditos em tom alto e que outras pessoas pudessem ouví-los?
4. Você já pensou que outras pessoas poderiam ler sua mente?
5. Você já pensou que poderia ler a mente de outras pessoas?
6. Você já sentiu que o rádio ou a TV estavam se comunicando diretamente com você?

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?

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?
3. Você sabe o que significa ser supersticioso(a)? Você é supersticioso(a)? Isso afeta o seu comportamento?
4. As outras pessoas falam que suas ideias ou crenças são incomuns ou bizarras? Se sim, quais são essas ideias ou crenças?
5. Você já sentiu que poderia prever o futuro?

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?
2. (Ideias niilistas) Você já sentiu como se talvez você não existisse? Você já pensou que talvez o mundo não exista?
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?

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?
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?

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 referência.
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 âncoras 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 âncoras 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. Duvida 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: ☐ "Sempre, desde que eu me lembro" ☐ 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: ☐ ≥ 1h/d, ≥ 4d/sem ☐ ≥ vários minutos/d, ≥ 1x/mês ☐ ≥ 1x/sem ☐ nenhuma das acimas	Sintomas são melhor explicado por outro transtorno do DSM. Assinale apenas um: ☐ Possivelmente Sim ☐ Possivelmente Não

P2. SUSPICÁCIA/IDEIAS PERSECUTÓRIAS

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

Suspicácia/Ideias Persecutórias

Pesquisa:

1. Você já sentiu que as pessoas à sua volta pensam sobre você de uma maneira negativa? Você já descobriu depois que isso não era verdade ou que suas suspeitas eram infundadas?
2. Você já se sentiu desconfiado(a) ou suspeitando de outras pessoas?
3. Você já se percebeu prestando muita atenção no que está acontecendo à sua volta para se sentir seguro(a)?
4. Você já se sentiu sendo observado(a) ou vigiado(a)?
5. Você já sentiu como se as outras pessoas quisessem machucar você? Você tem alguma ideia de quem poderia ser?

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 referência.
2. Suspicácia ou pensamento paranóide.
3. Apresenta atitude de cautela ou abertamente desconfiada que pode refletir convicção delirante e atrapalha a entrevista e/ou o comportamento.

As âncoras 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 âncoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

Suspicácia/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	Preocupações sobre segurança. Hipervigilância sem uma clara fonte de perigo	Preocupações de que as pessoas não são confiáveis e/ou abrigam más intenções. Sensação de inquietação e necessidade de vigilância (geralmente não focada). Desconfiado. Recorrente (apesar de infundado) sensação de que as pessoas talvez estejam pensando ou dizendo	Pensamentos de estar sendo objeto de atenção negativa. Sensação de que as pessoas podem querer fazer o mal. Presença de ceticismo com relação a si próprio. Preocupado, aflito. Pode afetar funcionamento diário. Pode apresentar-se defensivo quando questionado.	Crenças sobre perigo de intenções hostis dos outros. Ceticismo e perspectiva negativa podem prevalecer mesmo com evidencia ou opinião de outros desconfirmando. Ansioso, perturbado. Apresentação defensiva pode	Convicção paranóide delirante (sem duvida), ao menos intermitentemente. Assustado, evitativo, vigilante. Interfere persistentemente com pensamento, sentimentos, relações sociais, e/ou comportamento.

			coisas negativas sobre a pessoa.		diminuir informação obtida na entrevista.	

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: ☐ "Sempre, desde que eu me lembro" ☐ 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: ☐ ≥ 1h/d, ≥ 4d/sem ☐ ≥ vários minutos/d, ≥ 1x/mês ☐ ≥ 1x/sem ☐ nenhuma das acimas	Sintomas são melhor explicado por outro transtorno do DSM. Assinale apenas um: ☐ Possivelmente Sim ☐ Possivelmente Não

P3. 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.

<u>IDEIAS GRANDIOSAS</u>

PESQUISA:

1. Você sente que tem talentos ou dons especiais? Você sente como se fosse anormalmente dotado(a) em alguma área em particular? Você conversa sobre esses dons com alguma outra pessoa?
2. Você já se comportou de maneira a não se preocupar com consequências danosas? Por exemplo, você já realizou gastos expressivos que não poderia pagar?
3. As pessoas já disseram que seus planos ou objetivos são irreais? Quais são esses planos? Como você pensa em alcançá-los?
4. Você já pensou em si mesmo como se fosse famoso(a) ou uma pessoa importante em particular?
5. Você já se sentiu como um escolhido por Deus para um papel especial? Você já sentiu como se pudesse salvar aos outros?

<u>QUALIFICADORES: Para todas as respostas "S", registre:</u>

- **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?**

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 âncoras 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 âncoras 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 dúvida) 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: ☐ "Sempre, desde que eu me lembro" ☐ 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: ☐ ≥ 1h/d, ≥ 4d/sem ☐ ≥ vários minutos/d, ≥ 1x/mês ☐ ≥ 1x/sem ☐ nenhuma das acimas	Sintomas são melhor explicado por outro transtorno do DSM. Assinale apenas um: ☐ Possivelmente Sim ☐ Possivelmente Não

P4. 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?

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?
2. Você está se sentindo mais sensível aos sons? Os sons parecem diferentes? Mais altos ou mais baixos?
3. Você já ouviu sons incomuns como golpes, estalos, assobios, sinos nos seus ouvidos?
4. Você já pensou que estivesse ouvindo sons e depois percebeu que provavelmente não havia nada naquele local?
5. Você já ouviu seus próprios pensamentos como se eles estivessem sendo falados fora da sua cabeça?
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?

DISTORÇÕES VISUAIS, ILUSÕES, ALUCINAÇÕES

PESQUISA:

1. Você já sentiu como se sua visão estivesse te enganando?
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?
3. Você já viu coisas incomuns como clarões de luz, chamas, figuras vagas, sombras, ou movimentos com o canto do olho?
4. Você já pensou que estivesse vendo pessoas, animais, ou coisas, mas então percebeu que elas não estavam ali? Você já viu coisas?
5. Você já viu coisas que outras pessoas não conseguem ou parecem não ver?

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?

DISTORÇÕES OLFATÓRIAS E GUSTATÓRIAS, ILUSÕES, ALUCINAÇÕES

PESQUISA:

1. Você já sentiu cheiro ou gosto de coisas que outras pessoas não sentem?

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?**

P4 Descrição: alterações percepção/alucinações

1. Experiências sensoperceptivas incomuns. Percepções, experiências sensoriais vividas, distorções, ilusões embotadas ou intensificadas.
2. Pseudo-alucinações ou alucinações nas quais o sujeito tem insight (por exemplo, tem consciência de sua natureza anormal).
3. Alucinações francas ocasionais que podem minimamente interferir com o pensamento e o comportamento.
4.

As âncoras 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 âncoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

alterações percepção/alucinações **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
	Sensibilidade perceptual pequena mas notável (por exemplo intensificada, embotada, distorcida, etc.).	Experiências / mudanças sutis na percepção são observadas mas não consideradas significantes.	Imagens (por exemplo sombras, rastros, sons, etc.), ilusões, ou distorções persistentes sutis e recorrentes na percepção que são experimentadas como complexas e incomuns.	Ilusões ou alucinações momentâneas que sao por fim reconhecidas como irreais apesar de poderem ser distraidoras, estranhas, inquietantes. Pode afetar funcionamento.	Alucinações experimentadas como externas a si, sendo que ceticismo poder ser induzido por terceiros. Alterações marcantes, aflitivas. Afeta funcionamento diário.	Alucinações percebidas como reais e distintas dos pensamentos da própria pessoa. Crítica não pode ser induzida. Captura a atenção, assustador. Interfere persistentemente com o pensamento, sentimentos, 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:	Registre a data mais recente quando um sintoma positivo, atualmente pontuado como 3 a 6, apresentou	Assinale todos que se aplicam: ☐ ≥ 1h/d, ≥ 4d/sem	Sintomas são melhor explicado por outro transtorno do DSM. Assinale apenas um:

☐ "Sempre, desde que eu me lembro" ☐ Data de Início ___/___ Mês/Ano	uma piora de ao menos um ponto: Data de Piora___/___ Mês/Ano	☐ ≥ vários minutos/d, ≥ 1x/mês ☐ ≥ 1x/sem ☐ nenhuma das acimas	☐ Possivelmente Sim ☐ Possivelmente Não

P5. COMUNICAÇÃO DESORGANIZADA

As seguintes questões exploram a desorganização do pensamento e outras dificuldades no pensamento como reflexos do discurso. Essas questões são pontuadas na Escala SOPS P5 ao final das questões.

Nota: Base para classificação inclui: Comunicação verbal e coerência durante a entrevista assim como relatos de problemas com o discurso.

DIFICULDADES NA COMUNICAÇÃO

PESQUISA:

1. As pessoas já disseram que não conseguem te entender? As pessoas parecem ter dificuldade em entender o que você fala?
2. Você tem consciência de alguma dificuldade de se expressar, como se perceber divagando muito ou fugindo muito do tema?
3. Você já perdeu completamente o fluxo do pensamento ou da fala, como se de repente um apagão tivesse ocorrido

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 âncoras 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 âncoras 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	1	2	3	4	5	6
Ausente	Presença Questionável	Leve	Moderado	Moderadamente Grave	Grave mas não psicótico	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: ☐ "Sempre, desde que eu me lembro" ☐ 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: ☐ ≥ 1h/d, ≥ 4d/sem ☐ ≥ vários minutos/d, ≥ 1x/mês ☐ ≥ 1x/sem ☐ nenhuma das acimas	Sintomas são melhor explicado por outro transtorno do DSM. Assinale apenas um: ☐ Possivelmente Sim ☐ Possivelmente Não

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?
2. Geralmente o que você faz no seu tempo livre? Você seria mais sociável se tivesse oportunidade?
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?
4. Quem tende a iniciar o contato social, você ou os outros?
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 âncoras 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 âncoras 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?
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 as coisas? Você parou de fazer algo que você geralmente faz?

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 âncoras 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 âncoras 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 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?

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

Nota: base para a classificação inclui: observação de afeto aplainado 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 âncoras 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 âncoras 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)?
2. Você já teve dificuldades tentando distinguir diferentes emoções ou sentimentos?
3. Você acha que perdeu a capacidade de ter sentimentos?
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?

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.
a. Senso de não ter pensamentos: anedonia, apatia, perda de interesse, tédio.
b. Sentindo-se profundamente mudado, irreal, ou estranho.
c. Sentindo-se despersonalizado, distanciado do eu.
d. Perda do senso do eu.

As âncoras 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 âncoras 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
2. Cada vez mais as pessoas usam palavras que você não consegue entender?

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

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 âncoras 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 âncoras 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	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	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	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.

			comentários abstratos.	provérbios concretamente.	breves e simples. Pode ser incapaz de interpretar a maioria de similaridades e provérbios.	

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. 6. FUNCIONAMENTO OCUPACIONAL

PESQUISA:

1. O seu trabalho requer mais esforço do que antes?
2. Você está tendo dificuldades para fazer seu trabalho?
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?

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

N. 6. DESCRIÇÃO: FUNCIONAMENTO OCUPACIONAL

a. Dificuldade em exercer papéis (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 âncoras 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 âncoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

0	1	2	3	4	5	6
Ausente	Presença Questionável	Leve	Moderado	Moderadamente grave	Severo	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	Suspenso, falhou na escola, ou mesmo outra interferência significante 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.

FUNCIONAMENTO OCUPACIONAL **Escala de sintoma negativo**

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

D. SINTOMAS DE DESORGANIZAÇÃO

D. 1. APARÊNCIA OU COMPORTAMENTO BIZARRO

PESQUISA:

1. Que tipo de atividades você gosta de fazer?
2. Você tem algum hobbie, interesse especial ou coleciona alguma coisa?
3. Você pensa que os outros acham os seus interesses estranhos ou excêntricos?

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 exibir algum comportamento inapropriado.	Aparência ou comportamento que são não convencionais pela maioria dos padrões. Pode parecer distraído aparentemente por estímulos internos. Pode parecer não envolvido ou evitativo.	Aparência ou comportamento muito estranho ou não-convencional. Pode, em alguns momentos, parecer aparentemente preocupado com estímulos internos. Pode responder de maneira descontextualizada, ou exibir afeto inapropriado. Pode ser isolado por aqueles que o cercam.	Aparência ou comportamento notadamente bizarro (e.g. coletar lixo, falar consigo mesmo em público). Desconexão do afeto e da fala.

Pontuação baseada

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. 2. PENSAMENTO BIZARRO

PESQUISA:

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

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	1	2	3	4	5	6

Ausente	Possivelmente presente	Leve	Moderado	Moderadamente grave	Grave	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?
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?

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

a. Falha em atenção focada, manifestada através de pouca concentração, distraído com estímulos internos e externos.
b. Dificuldade em aproveitar, sustentar, ou mudar o foco para novos estímulos.
c. 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

D. 4. PROBLEMAS COM HIGIENE PESSOAL

PESQUISA:

1. Você tem estado menos interessado(a) em se manter limpo(a) ou em se vestir bem?
2. Com que frequência você toma banho?
3. Quando foi a última vez que você comprou roupas novas para você?

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

D. 4. DESCRIÇÃO: PROBLEMAS COM HIGIENE PESSOAL

a. Problemas para se arrumar e com a higiene pessoal. Autonegligência.

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 HIGIENE PESSOAL **Escala de sintomas de desorganização**

0 Ausente	1 Possivelmente presente	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente grave	5 Grave	6 Extremo
	Pouca atenção com higiene pessoal mas ainda preocupado com a aparência.	Pouca atenção com higiene pessoal e pouca preocupação com aparência física ou social, mas ainda dentro dos limites convencionais e/ou da subcultura.	Indiferença ao convencional e/ou às convenções subculturais de vestimenta e de sinais sociais.	Negligência de normas sociais ou subculturais de higiene.	Não toma banho regularmente. Roupas são sujas, mal asseadas, e não as troca regularmente. Pode cheirar mal.	Mal arrumado e parece não ligar ou mesmo não perceber. Não toma banho e cheira mal. Não atento às normas sociais e não muda quando confrontado.

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. SINTOMAS GERAIS

G. 1. DISTÚRBIOS DO SONO

PESQUISA:

1. Como tem sido seu sono recentemente? Que tipo de dificuldades você tem para dormir? (incluir horário de ir para cama, de dormir e de acordar, horas de sono em um período de 24 horas, dificuldade para adormecer, despertar precoce, inversão do ciclo sono-vigília)
2. Você tem sonolência durante o dia? Suas dificuldades com sono tem atrapalhado o desempenho de suas atividades cotidianas? Você tem dificuldade para acordar?

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

Nota: Base para análise inclui: Hipersônia e hipossônia.

G.1. DESCRIÇÃO: DISTÚRBIOS DO SONO

a. Dificuldade para adormecer.
b. Despertar mais cedo que o desejado e não conseguir voltar a dormir.
c. Cansaço durante o dia e dormir durante o dia.
d. Inversão do ciclo sono-vigília;
e. Hipersônia.

As âncoras 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 âncoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

DISTÚRBIOS DO SONO **Escala de Sintomas Gerais**

0 Ausente	1 Questionavelmente Presente	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente Grave	5 Grave	6 Extremamente Grave
	Sono não reparador	Dificuldade leve para iniciar o sono ou para voltar a dormir quando tem o sono interrompido.	Cansaço diurno resultante de dificuldade para iniciar o sono a noite ou despertar precoce. Dormir mais do que é considerado mediano.	Padrão de sono significantemente entrecortado e com influência negativa em outros campos de funcionalidade (exemplo: dificuldade para acordar cedo para ir para escola ou trabalhar). Dificuldade para acordar no horário para compromissos. Gastar grande parte do dia dormindo.	Dificuldade significativa para iniciar o sono ou acordar precocemente na maioria das noites. Pode apresentar inversão do ciclo sono-vigília. Em geral não consegue comparecer aos compromissos em decorrência do sono.	Incapaz de dormir por períodos maiores que 48 horas.

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

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

G. 2. DESCRIÇÃO: HUMOR DISFÓRICO :
Interesse diminuído em atividades prazerosas.
Ansiedade, pânico, múltiplos medos e fobias.
Problemas com sono.
Irritabilidade, hostilidade, raiva.
Aumento ou diminuição do apetite.
Inquietação, agitação, tensão.
Sensação de falta de energia.
Humor instável.
Dificuldade para se concentrar.
Pensamentos suicidas.
Sentimento de menos-valia e/ou culpa.

As âncoras 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 âncoras 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 Ausente	1 Questionavelmente Presente	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente Grave	5 Grave	6 Extremamente Grave
	Sente-se "para baixo" ou irritado com frequência.	Ocasionalmente apresenta períodos instáveis e/ou imprevisíveis de pensamentos tristes, melancólicos ou sombrios que podem ser uma mistura de depressão, irritabilidade ou ansiedade.	Sentimentos como melancolia ou ansiedade ou de desgosto permanente.	Períodos recorrentes de tristeza, irritabilidade ou depressão.	Mistura desagradável e persistente de depressão, irritabilidade ou ansiedade. Comportamentos de evitação como uso de substâncias ou sono.	Mistura desagradável e dolorosa de depressão, irritabilidade ou ansiedade que pode desencadear comportamentos altamente destrutivos como tentativas de suicídio ou automutilação.

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. 3. DISTÚRBIOS MOTORES

PESQUISA

1. Você acha que seus movimentos são desajeitados, indelicados ou que você tem pouca coordenação motora?

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

G. 3. DESCRIÇÃO: DISTÚRBIOS MOTORES

a. Inabilidade motora, falta de coordenação ou dificuldade para realizar atividades que eram realizadas anteriormente sem problemas, sejam tais ocorrências observadas ou relatadas.
b. Desenvolvimento de um movimento novo como um movimento de inquietação, estereotipias, maneiras características de realizar algo, postura ou copiar o movimento de outras pessoas (ecopraxia).
c. Bloqueios motores (catatonia).
d. Perda de habilidades motoras automáticas.
e. Rituais motores compulsivos.
f. Movimentos discinéticos da cabeça, face, ou extremidades.

As âncoras 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 âncoras para assinalar uma classificação específica. A base para a classificação inclui tanto observações do entrevistador quanto relatos do paciente.

DISTÚRBIOS MOTORES **Escala de Sintomas Gerais**

0 Ausente	1 Questionavelmente Presente	2 Leve	3 Moderado	4 Moderadamente Grave	5 Grave	6 Extremamente Grave
	Movimentos desajeitados.	Movimentos grosseiros relatados ou observados.	Coordenação pobre. Dificuldade para realizar movimentos delicados.	Movimentos estereotipados frequentemente inapropriados.	Movimento de inquietação, TICs, caretas. Alterações de postura. Rituais motores compulsivos.	Perda dos movimentos naturais. Bloqueios motores. Ecopraxia. Discinesia.

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?
2. Você se sente abatido(a) por eventos imprevistos que acontecem durante o seu cotidiano?
3. Você se sente desafiado(a) ou sobrecarregado(a) por suas atividades cotidianas? 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?

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 âncoras 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 âncoras 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.	Desestabilizado 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 pânicos 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 planegamento. 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 diarréia 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/remedios 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:

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

Sintomas Positivos

P1.Conteúdo do pensamento incomum/ ideias delirantes (p.13)	0	1	2	3	4	5	6
P2. Suspicácia/ 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	5	6

Escala de sintomas gerais, de desorganização e de sintomas negativos

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

Sintomas Negativos

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	5
6						

Sintomas de desorganização

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	5
6						

General Symptoms - Sintomas Gerais

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

Trantorno 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):_____.

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?		

Pule para Verificação de Qualidade e ESTADO ATUAL DA BIPS.

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:_____

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____.
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**

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?		

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

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**	**ão**
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**