

CAROLINA GOMES CARRILHO

**DIFERENTES TRAJETÓRIAS PARA A
ESQUIZOFRENIA: CARACTERIZAÇÃO DAS
COMORBIDADES MAIS FREQUENTES E DA
ASSOCIAÇÃO COM O ESPECTRO AUTISTA**

**UNIVERSIDADE CATÓLICA DOM BOSCO – UCDB
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO EM PSICOLOGIA
CAMPO GRANDE – MS**

2021

CAROLINA GOMES CARRILHO

**DIFERENTES TRAJETÓRIAS PARA A
ESQUIZOFRENIA: CARACTERIZAÇÃO DAS
COMORBIDADES MAIS FREQUENTES E DA
ASSOCIAÇÃO COM O ESPECTRO AUTISTA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação –
Mestrado e Doutorado em Psicologia da Universidade
Católica Dom Bosco, como requisito parcial para obtenção
do título de Mestre em Psicologia, área de concentração:
Psicologia da Saúde, sob orientação do Professor André
Barciela Veras.

UNIVERSIDADE CATÓLICA DOM BOSCO – UCDB
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO EM PSICOLOGIA
CAMPO GRANDE – MS

2021

C317d Carrilho, Carolina Gomes

Diferentes trajetórias para a esquizofrenia: caracterização das comorbidades mais frequentes e da associação com o espectro autista/ Carolina Gomes Carrilho, sob orientação do Professor Dr. André Barciela Veras. -- Campo Grande, MS : 2021.

98 p.:

Dissertação (Mestrado em Psicologia) - Universidade Católica Dom Bosco, Campo Grande-MS, 2020

Bibliografia: p. 72 a 84

1. Esquizofrenia. 2. Comorbidades - Autismo. 3. Epidemiologia. 4. Transtorno do espectro autista I.Veras, André Barciela.
II. Título.

CDD: 150

A dissertação apresentada por **CAROLINA GOMES CARRILHO**, intitulada “**DIFERENTES TRAJETÓRIAS PARA A ESQUIZOFRENIA: CARACTERIZAÇÃO DAS COMORBIDADES MAIS FREQUENTES E DA ASSOCIAÇÃO COM O ESPECTRO AUTISTA**”, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em PSICOLOGIA à Banca Examinadora da Universidade Católica Dom Bosco (UCDB), foi **APROVADA**.

A presente defesa foi realizada por webconferência. Eu **André Barciela Veras**, como presidente da banca assinei a folha de aprovação com o consentimento de todos os membros, ainda na presença virtual destes.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. André Barciela Veras - UCDB (orientador)

Profa. Dra. Luziane de Fátima Kirchner – UCDB (co-orientadora)

Prof. Dr. Rodrigo Lopes Miranda – UCDB

Prof. Dr. Gilberto Sousa Alves - UFMA

Campo Grande - MS, 23 de fevereiro de 2021.

MISSÃO SALESIANA DE MATO GROSSO - UNIVERSIDADE CATÓLICA DOM BOSCO

Av. Tamandaré, 6000 - Jardim Seminário - CEP: 79117-900 - CAMPO GRANDE - MS - BRASIL

CNPJ/MF: 03.226.149/0015-87 - Fone: 55 67 3312-3300 - Fax: 55 67 3312-3301 - www.ucdb.br

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os pacientes e suas famílias, por terem aceitado com tanto carinho e empatia participar dessa pesquisa.

Dedico ao meu orientador Prof. Dr. André Barciela Veras, por desde a graduação ter moldado e contribuído integralmente para que eu me tornasse a profissional que hoje sou, por me mostrar que o valor do ensino e da pesquisa está em colocar em prática o cuidado e acolhimento com o outro independente do ambiente.

Dedico ao meu namorado que me mostra empatia e amor na prática, acreditando e me incentivando a ir muito além do que sonho, ele me ensinou a viver o amar e a transbordá-lo em palavras e trabalho.

E principalmente, dedico este trabalho à minha família, que sempre me incentivou a amar o conhecimento e a educação, a ter prazer em aprender e ensinar, e por terem me dado o apoio incondicional que foi fundamental para que todo o meu trabalho fosse possível. Independente do país, sempre foram minha certeza diária.

Finalmente, dedico este trabalho à Deus que me proporciona significado e propósito de vida diário em tudo o que faço, pois nada faria sentido se eu não tivesse tanta certeza do meu alvo e propósito final.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. André Barciela Veras, que me acompanhou, orientou e me ensinou desde a graduação, me incentivou a fazer mestrado, e foi um dos grandes exemplos que tenho não apenas como profissional e professor de excelência, mas um ser humano dotado de muita empatia e bondade que tornou toda a minha vida acadêmica cheia de sentido e significado.

À Prof. Dra. Luziane Kirchner, por me receber de braços abertos e me co-orientar, compartilhando conhecimentos valiosos e contribuindo para a conclusão do meu mestrado. Ao Prof. Dr. Gilberto S. Alves pelo incentivo, parceria em diversas produções acadêmicas e pela disponibilidade em me ensinar e contribuir com meus trabalhos e formação de forma integral. E ao Prof. Dr. Rodrigo Lopes Miranda pela disponibilidade em adentrar o mundo das “neurocoisas”, incentivar e compartilhar conhecimentos tão valiosos.

Agradeço aos meus colegas de pós-graduação, Clayton, Mariana, Tatiane e Igor, que contribuíram para que esse trabalho acontecesse, pelas discussões acadêmicas, conhecimentos e todo o apoio fornecido. Principalmente à Thaysse que se tornou minha irmã de vida, com quem compartilho momentos eternos e a alma, que tornou a pós-graduação um ambiente tão acolhedor e leve. E à Patrícia que transformou meu mundo, o encheu de cores e me permitiu sonhar e viver de novo.

Agradeço aos pacientes e profissionais dos CAPS por toda a contribuição, por aceitarem fazer parte da pesquisa, e por toda paciência, empatia, apoio e força que exercem diariamente e que tanto me inspira. E também a CAPES e a Universidade Católica Dom Bosco – UCDB que desde a graduação me incentivaram a caminhar pelo mundo da pesquisa, pois nada disso seria possível sem o apoio e a bolsa que me proporcionaram.

À minha família e meu namorado que tanto me apoiaram e me mostraram que o trabalho só vale a pena quando temos com quem compartilhar e se apoiar, que o propósito final é sempre muito maior. Em todo o momento foram meu alicerce, me ensinaram a amar e a acreditar cada vez mais em mim.

RESUMO

Com o alto índice de comorbidades presentes no espectro da esquizofrenia, as associações entre diferentes transtornos apontam para uma possível sobreposição de sintomas e epidemiologia que pode influenciar na gravidade, curso e prognóstico do transtorno, assim como compartilhar fatores de risco, genética, manifestações clínicas e etiologia semelhante. O presente trabalho é uma coleção de dois artigos que visam investigar a relação entre o espectro da esquizofrenia e suas comorbidades. O primeiro manuscrito consiste em um capítulo introdutório de um livro previamente publicado que descreve as comorbidades comumente encontradas na esquizofrenia, como os sintomas interagem, bem como as teorias evolutivas atuais na esquizofrenia e diagnósticos diferenciais. O segundo manuscrito é uma avaliação quantitativa de 81 indivíduos com esquizofrenia divididos em dois subgrupos com ou sem fenótipos autistas como objetivo de avaliar o perfil, epidemiologia e evolução clínicas destes indivíduos. Os resultados indicam uma possível relação diamétrica na esquizofrenia e autismo, onde indivíduos com fenótipos autistas apresentaram um curso de doença mais grave, perfil clínico diferente com mais prejuízos sociais e na psicopatologia geral, maiores níveis de sintomas positivos e menor presença de precipitantes psicossociais em comparação com indivíduos sem fenótipos autistas. Entende-se que as relações entre a esquizofrenia e suas comorbidades implicam em diferenças significativas no perfil clínico e evolução da doença e compreender essas relações possibilitam maiores possibilidades de tratamento e entendimento do espectro.

Palavras-chave: esquizofrenia, autismo, comorbidades, perfil clínico, epidemiologia.

ABSTRACT

With the high prevalence of comorbidities present in the schizophrenia spectrum, associations between different disorders point to a possible overlap of symptoms and epidemiology, that can influence in the severity of the disorder, course of illness and prognosis, as well as share similar risk factors, genetics, clinical manifestations, and aetiology. Therefore, the following work is a compilation of two articles that aim to investigate the relationship between schizophrenia and its comorbidities. The first manuscript consists in an introductory previously published book chapter that describes the most common comorbidities found in schizophrenia, how symptoms interact, as well as the current evolutionary theories in schizophrenia research and differential diagnosis. The second manuscript is a quantitative assessment of 81 individuals with schizophrenia divided into two subgroups with or without autistic phenotypes with the aim of assessing their clinical profile, course of disorder and epidemiology. Results point to a possible diametrical relationship in schizophrenia and autism, where individuals with autistic phenotypes present a more severe course of illness, different clinical profile with more impaired social abilities and general psychopathology, higher levels of positive symptoms and less social precipitants before onset when compared to individuals without autistic phenotypes. The relationship between schizophrenia and its comorbidities suggests significant differences in their clinical profile and course of disorder, and understanding this relation allows greater treatment possibilities and a more comprehensive understanding of the schizophrenia spectrum.

Keyword: schizophrenia, autismo, comorbidities, clinical profile, epidemiology.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Itens da subescala PAUSS.....	49
Tabela 2 – Itens avaliados da escala DIPAD.....	50
Tabela 3 - Frequências e resultados do Chi-Square entre o DIPAD e a PAUSS.....	53
Tabela 4 - Regressão linear múltipla entre idade materna, idade paterna e a PAUSS.....	54
Tabela 5 - Regressão linear múltipla entre idade de início e duração da doença em anos e a PAUSS.....	55
Tabela 6 - Regressão linear múltipla entre traumas precoces e a PAUSS.....	55
Tabela 7 - Regressão linear múltipla entre a PANSS e a PAUSS.....	56

LISTA DE ANEXOS

Anexo A – Diagnosticando Comorbidades na Psicose.....	86
Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	89
Anexo C - Inventário de Auto-avaliação de Traumas Precoces – Versão Reduzida.....	94
Anexo D - Entrevista de Diagnóstico para Psicoses e Perturbações Afetivas (DIPAD).....	95
Anexo E - Escala das Síndromes Negativa e Positiva (PANSS).....	96

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	13
MANUSCRITO 1: DIAGNOSTICANDO COMORBIDADES NA PSICOSE.....	16
Uma História do Diagnóstico Diferencial das Psicoses.....	19
Teorias Atuais do Diagnóstico Diferencial das Psicoses.....	21
Teoria Evolutiva e o Grupo das Esquizofrenias.....	25
Psicoses e Comorbidades Mistas.....	30
Orientações Básicas de Entrevista para Pacientes Psicóticos. Agudos.....	33
Limitações de Pesquisa Existente, Aumento de Interesse de Pesquisa.....	34
REFERÊNCIAS.....	36
MANUSCRITO 2: PERFIL, EPIDEMIOLOGIA E EVOLUÇÃO CLÍNICA DE INDIVÍDUOS COM ESQUIZOFRENIA E FENÓTIPOS AUTISTAS.....	41
INTRODUÇÃO.....	42
METODOLOGIA.....	46
Participantes.....	46
Critérios de Inclusão.....	46
Critérios de Exclusão.....	47
Procedimentos.....	47
Instrumentos.....	47
<i>Escala de Síndromes Positiva e Negativa (PANSS).....</i>	<i>47</i>
<i>Gravidade do Escore Autista da PANSS (PAUSS).....</i>	<i>48</i>
<i>Inventário de Autorrelato de Traumas Precoces – Forma Curta.....</i>	<i>49</i>
<i>Entrevista de Diagnóstico para Psicoses e Distúrbios Afetivos. (DIPAD).....</i>	<i>50</i>
<i>Análise de dados.....</i>	<i>51</i>
RESULTADOS.....	51
Associação entre DIPAD e os Escores da PAUSS.....	51
Relação entre Idade Materna e Idade Paterna com os Escores da PAUSS.....	53
Relação entre Idade de Início, Idade Atual e Duração da Doença em Anos com os Escores da PAUSS.....	54
Relação entre Traumas Precoces e os Escores da PAUSS.....	55
Relação entre a PANSS e a PAUSS.....	56
DISCUSSÃO.....	57
CONCLUSÃO.....	61

REFERÊNCIAS.....	63
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	70
REFERÊNCIAS.....	72
ANEXOS.....	85

INTRODUÇÃO

O presente trabalho visou investigar a existência de uma sobreposição de sintomas da esquizofrenia, considerando sua possível relação de sobreposição de sintomas com outros transtornos mentais. No que se refere a a presença de comorbidades na esquizofrenia, é também importante identificar, por meio da literatura, aspectos evolutivos da esquizofrenia, teorias de diagnóstico diferencial, suas comorbidades mais comuns, epidemiologia, e o perfil e evolução clínica de indivíduos com esquizofrenia e outros transtornos concomitantes.

Apesar de ter critérios diagnósticos claros e precisos, as manifestações clínicas de alguns transtornos do espectro da esquizofrenia podem ser mais comumente confundidas com as de outras comorbidades, já que algumas diferenças estão mais marcadas por gravidade e curso da doença do que na sintomatologia. Por exemplo, a dificuldade em distinguir clinicamente um diagnóstico entre o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e o Transtorno de Personalidade Esquizotípica (Aggernæs, 2018).

Sabe-se atualmente que a esquizofrenia é multifatorial, e algumas das alterações genéticas nela encontradas influenciam no neurodesenvolvimento e, consequentemente, no curso e sintomatologia da doença. Dependendo das alterações e epidemiologia presente, indivíduos podem apresentar sintomatologia e curso de doença semelhante à de outros transtornos e uma maior frequência de comorbidades (Van Os & Reininghaus, 2016).

A prevalência de comorbidades na esquizofrenia é alta e está associada a uma psicopatologia mais severa e pior prognóstico, por isso avaliar e entender seu papel não apenas como auxiliar no transtorno mental pode contribuir para um tratamento mais abrangente (Buckley et al., 2009; Van Os, 2015). Adicionalmente, quando outros transtornos mentais apresentam sintomas psicóticos, isso também pode influenciar em um pior prognóstico deste transtorno (Veras et al., 2017).

A primeira parte da dissertação foi publicada no formato de um capítulo introdutório de livro (Carrilho, Veras & Kahn, 2021). O capítulo descreve os transtornos psicóticos e possíveis comorbidades, para auxiliar no diagnóstico mais completo e através da identificação e prevenção dos fatores de risco, possibilitar prognósticos com menor gravidade. Assim, o capítulo discute as teorias de diagnósticos diferenciais da psicose, teorias atuais e evolutivas, o transdiagnóstico e as comorbidades mais presentes na psicose.

Entre as comorbidades mais frequentes na esquizofrenia, destaca-se o alto índice de fenótipos autistas e o autismo comórbido. Fenótipos autistas são caracterizados por dificuldades na interação social, na comunicação, interesse e comportamento limitado, repetitivo e estereotipado que juntos ainda não atendem os critérios de diagnóstico para o TEA (Deste et al., 2018; Jones et al., 2013). Alguns desses fenótipos autistas sobrepõem sintomas negativos da esquizofrenia, como dificuldade na reciprocidade emocional, embotamento afetivo, dificuldades sociais e pobreza na fala (Kincaid, Shannon & Mulholland, 2017).

Com isso, a segunda parte da dissertação apresenta uma pesquisa em forma de artigo científico que teve como objetivo investigar a presença e frequência de fenótipos autistas em indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia, destacando as principais e mais significativas diferenças entre o perfil e evolução clínica, e o histórico de fatores predisponentes em indivíduos com esquizofrenia e fenótipos autistas e indivíduos com esquizofrenia sem fenótipos autistas.

É de extrema importância compreender a relação das diversas psicopatologias como um sistema complexo, observando a forma que sintomas interagem, se influenciam e se conectam, e como são alterados ao longo dos anos progredindo para sintomas diferentes (Van Os & Reininghaus, 2016). Portanto, considerando a influência das comorbidades no prognóstico e gravidade na esquizofrenia e a sua possível relação com o autismo, faz-se

necessário investigar as manifestações clínicas, características e epidemiologia de subgrupos de indivíduos com esquizofrenia e comorbidades frequentes, para que possamos melhor compreender os principais fatores diferenciais, possíveis preditores de gravidade e como esses transtornos influenciam no desenvolvimento da esquizofrenia.

1. MANUSCRITO 1: DIAGNOSTICANDO COMORBIDADES NA PSICOSE¹

¹ Capítulo de livro:

Carrilho, C. G., Veras, A. B., & Kahn, J. P. (2021). Introduction: Diagnosing Comorbidity Trees in the Forest of Psychosis. In A. B. Veras & J. P. Kahn. (Orgs.). *Psychotic Disorders: Comorbidity Detection Promotes Improved Diagnosis and Treatment*. 1ed. Elsevier: Saunders.

Instintos primitivos sociais ajudam a proteger tanto os grupos ancestrais humanos quanto os grupos animais modernos de todos os tipos, mas nós, humanos, também temos uma vantagem evolutiva quando se trata da consciência. A habilidade de pensar sobre o pensamento nos ajudou a avaliar situações ambientais e interpessoais, readaptar, reorganizar ambientes, e comunicar nossas interações sociais e outras necessidades. Então, a consciência racional permitiu que os humanos se adaptassem e prosperassem além do alcance de outras espécies. Nosso instinto de consciência é responsável por moderar nossos instintos sociais primitivos. Entretanto, uma diminuição dessa consciência pode permitir o ressurgimento de percepções e crenças instintivas, levando a uma maior proeminência dos instintos sociais e a preocupações assustadoras (Kahn, 2013).

Com a consciência, nós humanos podemos superar instintos biológicos sociais e confiar melhor no raciocínio para obter resultados melhores em situações desafiadoras e promissoras. Consciência e autoconsciência são características adaptativas que podem melhorar a vida humana quando focadas em nós mesmos e especialmente quando focadas nos outros. Entretanto, quando a consciência diminui e os instintos sociais emergem, temos uma perda de contato com a realidade e com o funcionamento social considerado “normal”. Quando extremas, essas crenças socialmente instintivas não moderadas podem ser chamadas de “psicose”, como no uso excessivo, mas paradigmaticamente denominado “esquizofrenia”.

Eugene Bleuler (1857–1939) descreveu “O Grupo das Esquizofrenias” com uma causa biológica presumida. Considerando como nosso inconsciente interior mantém muito de nosso instinto social, é notável que Bleuler, ao cunhar o termo “esquizofrenia” em 1908, entendeu isso como uma doença em que o cérebro se divide entre uma mente consciente (pensa com consciência racional) e um inconsciente interno (pensa com instinto social), para que o inconsciente interior então domine. Embora instintos sociais primitivos sejam adaptativos até

um ponto ainda hoje, quando são muito dominantes, podem contribuir para experiências psicóticas (Kahn, 2013).

A psicose é uma categoria clínica com vários sintomas, e o diagnóstico é possível apenas através de manifestações clínicas psicóticas, ao invés de investigações laboratoriais, genéticas e de neuroimagem. De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-5), as características psicóticas são definidas por alterações como delírios, alucinações, pensamento ou fala desorganizados, comportamento motor desorganizado ou anormal e sintomas negativos (American Psychiatric Association, 2013; Gaebel & Cielasek, 2015).

De acordo com Guloksuz & Van Os (2018), embora seja um espectro com diversos transtornos, a esquizofrenia abrange apenas 30% do espectro da psicose. Ainda assim, tem sido 10 vezes mais pesquisada do que os outros 70% transtornos psicóticos. Na prática clínica e consciência pública, o termo “esquizofrenia” tem sido usado para resumir a natureza de todos os tipos de psicose, até aqueles com episódios psicóticos breves, e aqueles considerados de alto risco para a esquizofrenia. Já que a esquizofrenia é um transtorno crônico e progressivo, muitos profissionais preferem substituir diagnósticos que sugerem um resultado clínico melhor. De fato, quando pacientes psicóticos se recuperam substancialmente, eles são geralmente considerados inelegíveis para o diagnóstico crônico chamado esquizofrenia.

Nas primeiras edições do DSM, a psicose era mais definida pela presença de limitações funcionais do que pelo papel dos sintomas nessas limitações. Atualmente, o diagnóstico de esquizofrenia é feito exclusivamente com base na presença de alucinações e/ou delírios sem insight (e.g., por comprometimento do teste de realidade). Entretanto, existem outros sintomas psicóticos comumente encontrados em pacientes não psicóticos que parecem afetar a gravidade, intensidade e comorbidade de alucinações e delírios. Isso pode incluir pensamento desorganizado, neologismo, bloqueio de pensamento, outros transtornos de

pensamento e sintomas negativos. É também comum que adolescentes com psicose apresentem ansiedade, mudanças de humor e afastamento social antes do desenvolvimento do primeiro episódio psicótico, o que pode explicar ainda mais a relação entre sintomas afetivos não psicóticos com distúrbios do pensamento e os sintomas psicóticos mais graves (Howes & Murray, 2014).

Juntamente com sintomas psicóticos, pacientes frequentemente apresentam comorbidades, falta de diagnósticos e falsos diagnósticos apesar da aparente homogeneidade de transtornos psicóticos. O diagnóstico central em pacientes não psicóticos são também as comorbidades mais comuns na esquizofrenia: depressão maior melancólica, depressão maior atípica, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico, e ansiedade social. Adicionalmente, essas comorbidades podem piorar o prognóstico e aumentar a gravidade do sintoma; logo, adequar o diagnóstico e tratamento de comorbidades pode melhorar sintomas psicóticos positivos e negativos (Arciniegas, 2015; Veras et al., 2017).

Uma História do Diagnóstico Diferencial das Psicoses

A psicose deriva da palavra grega “*psykhe*” (mente) e “*osis*” (estado doente), que significa transtorno mental. O termo “*psychosis*” foi usado para explicar interações entre processos físicos e mentais. Um patologista e neurologista alemão chamado Nikolaus Friedreich (1825–1882) percebeu a psicose como uma combinação de anormalidades cerebrais físicas e vulnerabilidade mental, com uma base neurológica predominante. Portanto, a psicose foi usada para explicar “insanidade” e “transtorno mental” (Farrell, 2018).

Emil Kraepelin (1856–1926) explicou o quanto transtornos diferentes tem processos semelhantes e produziram sintomas semelhantes, anatomia patológica e etiologia comum. As pessoas acreditavam que cada transtorno tinha sua própria etiologia, anatomia patológica e sintomas, mas Kraepelin acreditou que muitos transtornos tinham sintomas semelhantes e bases biológicas que seguiam cursos diferentes conforme o transtorno progredia. Ele então

agrupou transtornos como catatonia, hebefrenia e demência paranoide em uma condição chamada “*dementia praecox*” (demência precoce), com a ideia de que esse transtorno estava presente em pessoas jovens e tinham sintomas como emoções inapropriadas, comportamento estereotipado, distração ou confusão, alucinações, crenças irracionais ou delírios, e uma deterioração de funções mentais (Farrell, 2018).

Além da *dementia praecox* (demência precoce), Kraepelin também diferenciou a demência precoce do transtorno maníaco depressivo e paranoia, os últimos dois com um prognóstico melhor. Transtornos maníaco-depressivos eram transtornos de humor, enquanto a paranóia apresentava sintomas de crença delirante com menos gravidade do que na demência precoce. Inspirado em parte pelo trabalho de Kraepelin, Bleuler então cunhou o termo “esquizofrenia”, acreditando que a demência precoce não definia adequadamente a psicose.

Sua noção de esquizofrenia era uma separação patológica das partes da consciência emocional e racional do funcionamento psíquico. A catatonia, que antes estava separada da classificação de demência precoce de Kraepelin, foi então incluída na esquizofrenia. Um psiquiatra chamado Jacob Kasanin (1897–1946) cunhou o termo “transtorno esquizoafetivo” para refletir sintomas de esquizofrenia, transtornos de humor como mania e depressão e alucinações, mas com menos sintomas de passividade (Farrell, 2018).

Assim como os sintomas depressivos podem variar em número e gravidade, existem pacientes com apenas alguns sintomas relacionados à psicose, mas não o suficiente para diagnosticar um transtorno psicótico. Uma suposição de contínuo de psicose abrangeria a gama de variedade e gravidade dos sintomas psicóticos na população em geral. Essa gama inclui as psicoses manifestas, bem como muitas pessoas com sintomas menores que podem incluir alucinações, delírios e ideias de referência. Por exemplo, as alucinações hipnagógicas benignas geralmente incluem uma voz chamando o nome de alguém quando adormece. Como a psicose tem várias dimensões de sintomas que se sobrepõem a transtornos afetivos e não-

afetivos, ela pode ser considerada tanto um contínuo quanto um transtorno heterogêneo (Murray et al., 2003).

Os critérios diagnósticos do DSM para esquizofrenia são clinicamente relevantes e úteis; no entanto, não fornecem informações essenciais sobre a natureza, etiologia, biologia, aspectos sociais, fatores de risco e estrutura da esquizofrenia. Muitos profissionais têm debatido a validade de construto da esquizofrenia, em vista de experiências quase psicóticas em muitos outros transtornos psicóticos e não psicóticos, e mesmo na população normal (Tamminga et al., 2009).

Teorias Atuais do Diagnóstico Diferencial da Psicose

O tratamento com medicamentos antipsicóticos bloqueadores da dopamina tem sido usado há quase 70 anos. Os medicamentos que bloqueiam o efeito da dopamina podem diminuir os sintomas positivos em todos os pacientes psicóticos, levando à compreensão de que todas as formas de psicose estão de alguma forma relacionadas a um aumento na atividade da dopamina. Essa observação levou à teoria dopaminérgica da esquizofrenia, e pesquisas genéticas e epigenéticas posteriores aumentaram ainda mais nossa compreensão. Embora os antipsicóticos não tenham demonstrado uma eficácia muito melhor ao longo do tempo, as gerações sucessivas de medicamentos tiveram perfis de efeitos colaterais mais suaves do que os antipsicóticos anteriores. No entanto, estudos não mostraram se o aumento da dopamina na psicose está relacionado a um excesso de dopamina, um excesso de receptores de dopamina, uma hipersensibilidade à dopamina ou uma combinação desses e outros fatores (Kaplan, Sadock & Grebb, 2017).

Indivíduos com características psicóticas subclínicas tendem a apresentar aumento da capacidade de síntese de dopamina. Entretanto, essa capacidade aumentada ocorre apenas entre aqueles que mais tarde desenvolverão psicose manifesta. O aumento da síntese de dopamina também está associado à gravidade dos transtornos psicóticos. Um aumento nos

níveis de dopamina também é mais comumente encontrado em pessoas com psicose aguda, em comparação com pessoas com psicose mais estável. Embora os níveis mais elevados de dopamina sérica estejam relacionados à gravidade na esquizofrenia, eles não são específicos para esse transtorno e estão presentes em todo o espectro da psicose, incluindo sintomas psicóticos subclínicos (Howes & Murray, 2014).

A dopamina, como parte de nosso sistema límbico e de recompensa, aumenta nossa satisfação dos instintos apetitivos e nos faz buscar mais satisfação, prazer e inspiração. No entanto, também é responsável por aumentar nossa habilidade de lembrar de situações adversas, ajudando-nos a reconhecer situações e pessoas potencialmente perigosas e, assim, amplificar nossa resposta ao medo. Como a ativação intensa da dopamina pode estimular intensamente nossos instintos sociais primordiais, isso pode diminuir o papel de nossos pensamentos racionais e conscientes. Diante de um grande prazer fora do alcance, muitas pessoas darão passos imprudentes, apesar de seu bom senso. Em suma, a dopamina é responsável por aumentar o prazer e o apetite, bem como o nosso medo ou raiva, complementando a influência dos nossos pensamentos racionais conscientes (Kahn, 2013).

As anormalidades da dopamina são comuns em pessoas com esquizofrenia e pessoas com alto risco de psicose, e o bloqueio da dopamina pode reduzir a gravidade dos sintomas prodrômicos em indivíduos de alto risco. A capacidade de síntese de dopamina também é elevada em indivíduos com alto risco clínico de psicose, o que pode causar maior gravidade dos sintomas prodrômicos. Portanto, estudos de neuroimagem mostraram uma ligação entre a disfunção dopaminérgica no pródromo da esquizofrenia, com o desenvolvimento clínico do transtorno, sugerindo assim um possível papel causal (Howes et al., 2017).

Acredita-se que a consciência esteja relacionada também ao córtex frontal. A hipótese da hipofrontalidade da esquizofrenia aponta para um afinamento do córtex frontal que é encontrado tanto em pessoas com psicose com início de esquizofrenia e não está relacionado à

gravidade ou duração da doença posteriormente, não é uma consequência ou resultado da doença. A função diminuída em circuitos do córtex frontal prejudica o pensamento consciente, reduz a capacidade de atenção e impede o processamento de pistas sociais. Semelhante à noção de esquizofrenia de Bleuler, a psicose pode resultar desse desequilíbrio de consciência e emoções socialmente instintivas (Kahn, 2013).

Estudos de neuroimagem demonstraram grande progresso na compreensão dos aspectos neurológicos da psicose. Em estudos de neuroimagem de laboratório, pessoas com esquizofrenia mostraram diminuição da atividade cerebral e alterações na neuroanatomia do hemisfério cerebral. Isso pode ajudar a explicar sua capacidade diminuída de compreender a intenção por trás de uma atividade e reconhecer imagens que já viram e explicar quaisquer dificuldades com o pensamento abstrato. Essas habilidades diminuídas e deficiências cognitivas também estão presentes em pacientes com transtornos relacionados ao humor e indivíduos com alto risco de esquizofrenia (Kahn, 2013; Mubarik & Tohid, 2016).

A função executiva do lobo frontal está correlacionada com o *insight* clínico e cognitivo e, portanto, o comprometimento cognitivo na psicose pode estar relacionado a um *insight* pobre. Em geral, as pessoas com alto risco de esquizofrenia têm um processamento consciente deficiente de informações sociais e emocionais, expressões faciais e interações sociais. Isso também é demonstrado pela necessidade de intensificar a atividade cerebral quando são submetidos a testes de teoria da mente (a capacidade de avaliar os pensamentos e o estado emocional dos outros) e aponta para a diminuição da consciência muito antes do início da psicose (Bora, 2017; Kahn, 2013; Nair et al., 2014).

Pessoas não psicóticas com atividade dopaminérgica aumentada ou com hipofrontalidade do córtex cerebral são mais propensas a desenvolver psicose e são mais propensas a fazer a transição de ansiedade ou transtorno depressivo não psicóticos para uma forma psicótica. A ansiedade comórbida ou síndromes depressivas podem estar diretamente

relacionadas ao subtipo diagnóstico de psicose. Os transtornos de ansiedade comuns que evocam sintomas quase-psicóticos fracos sugerem alguma sobreposição entre as categorias não psicóticas e psicóticas e apoiam a abordagem do espectro da psicose. Deste ponto de vista, os fatores de desenvolvimento podem ajudar a determinar o nível de gravidade ao longo do espectro. Não surpreendentemente, sintomas psicóticos menores no início da vida podem ajudar a prever psicose posterior, e comorbidades não tratadas podem aumentar esse risco (Murray et al., 2017; Veras et al., 2017).

Uma hipótese de neurodesenvolvimento de psicose postula que eventos pré-natais e perinatais podem aumentar o risco de psicose por interação com déficits cerebrais estruturais. De fato, algumas características genéticas da esquizofrenia são mostradas durante o desenvolvimento fetal, predizendo o desenvolvimento cognitivo comprometido no início da vida adulta e doença psicótica posterior (Kahn et al., 2015). Ao mesmo tempo, as hipóteses de neurodesenvolvimento sugerem que o baixo desempenho cognitivo de pessoas com esquizofrenia também pode se correlacionar com outros fatores de risco pré-natais e perinatais ou fatores genéticos. O comprometimento cognitivo na esquizofrenia é determinado por uma interação complexa da natureza, da criação e da própria doença (Chua & Murray, 1996; Howes & Murray, 2014).

Ilustrando essa interação complexa, os pacientes com esquizofrenia que apresentam fatores de risco mais precoces mostram maior sensibilidade ao trauma cotidiano em comparação com os controles, o que, por sua vez, pode piorar os sintomas psicóticos e aumentar a gravidade da psicose. Uma teoria abrangente do neurodesenvolvimento explicaria não apenas como o risco biológico e os fatores genéticos podem tornar o cérebro de alguém mais propenso à psicose, mas também como esse risco interage com o desenvolvimento psicológico, o ambiente social e os eventos emocional e fisiologicamente significativos. A

soma geral desses efeitos determina a ocorrência e gravidade do transtorno psicótico, bem como as comorbidades (Murray et al., 2017).

Murray et al. (2017) destacam um ciclo vicioso na psicose em que o estresse pode aumentar a desregulação da dopamina, o que causa experiências psicóticas com ainda mais estresse e, finalmente, mais liberação de dopamina. Essa hipótese criou um novo modelo emergente do modelo de neurodesenvolvimento: o modelo de fator de risco do desenvolvimento, que vê a esquizofrenia como o fim grave de um amplo espectro de psicose multidimensional. Assim, o espectro da psicose abrangeria um contínuo de sintomas psicóticos subclínicos que podem estar presentes na população em geral em diferentes níveis de gravidade e recorrência.

Teoria Evolutiva e o Grupo das Esquizofrenias

A evolução seleciona genes adaptativos. Esses genes adaptativos estão contidos no DNA e agem para aumentar a probabilidade de sua própria replicação e sobrevivência no fundo genético da população. No entanto, dado que os transtornos psicóticos geralmente levam a menos descendentes, por que os genes com tendência à psicose não desapareceram com o tempo? Uma teoria é que, embora a psicose influencie em uma menor quantidade de filhos, as versões mais brandas têm algum tipo de sobrevivência de grupo de parentesco e valor reprodutivo. Olhando para isso do ponto de vista do espectro da psicose: o transtorno delirante persecutório (associado à ansiedade social) pode reduzir a reprodução, mas a ansiedade social pode incluir uma hipersensibilidade levemente semelhante à psicose a pessoas potencialmente perigosas. Além disso, pode haver outros benefícios adaptativos de grupo de parentesco para uma redução leve na consciência racional. Randolph Nesse (2004) refere-se ao ponto de transição da psicose manifesta como o “precipício” da falha reprodutiva (Kim et al., 2018).

Os instintos sociais evoluídos mencionados anteriormente têm principalmente um valor altruísta primitivo para os humanos e outras espécies. Eles são estímulos instintivos para comportamentos sociais que podem ser evolutivamente adaptativos para o grupo de parentesco, mas frequentemente entram em conflito com as percepções e valores sociais da consciência racional e da civilização moderna. Os genes por trás desses instintos sobreviveram porque são adaptativos para o grupo como um todo. Eles ainda estão subjacentes à nossa percepção geral e comportamento e, para os indivíduos afetados, às vezes tendem a causar dor emocional e desvantagem reprodutiva. O altruísmo instintivo primitivo difere muito do altruísmo consciente moderno.

Quando a propensão à psicose diminui a consciência, os instintos primitivos podem emergir em sua forma primitiva não modificada. Ao longo das linhas do “grupo de esquizofrenias” de Bleuler, cada um dos cinco instintos sociais primordiais pode determinar uma comorbidade de transtorno psicótico específico, ou mesmo subtipos específicos de psicose. O diagnóstico e o tratamento das comorbidades podem melhorar muito o resultado clínico. Esses cinco transtornos associados à psicose são o cerne deste livro, brevemente revisados a seguir, neste capítulo.

Uma pesquisa recente olhou de forma “transdiagnóstica” nos transtornos psicóticos. Em grande parte, por meio da análise estatística das escalas de avaliação da psicose, pelo menos dois estudos sugerem que existem cinco subtipos de psicose, bem como um fator separado para a propensão à psicose. Isso se assemelha à abordagem clinicamente transdiagnóstica com cinco subtipos e propensão para psicose como os principais determinantes de subtipos de psicose mais específicos e tratáveis. Embora a comparação direta desses dois conjuntos de cinco subtipos estatísticos com os cinco subtipos clínicos neste volume ainda não seja possível, há pelo menos a plausibilidade de que eles possam coincidir

com os cinco subtipos aqui (Anderson et al., 2018; Kahn, 2013; Quattrone et al., 2019; Veras et al., 2017).

A teoria da evolução deve, em última análise, concordar com os resultados da pesquisa genética. Assim, a genética encontrou centenas de variantes de genes associados à esquizofrenia, mas teve sucesso limitado em encontrar genes para endofenótipos. Houve maior êxito em encontrar genes associados à propensão à psicose. Uma possibilidade é que os genes interajam com fatores do desenvolvimento, ambientais e epigenéticos. Essas forças secundárias tornam a descoberta de genes subjacentes mais elusiva ou menos específica. Então, novamente, os endofenótipos podem ser geneticamente influenciados por genes para as cinco comorbidades associadas (Bebbington & Freeman, 2017).

O estudo transdiagnóstico dos sintomas pode significar que trabalhar em um único sintoma também pode melhorar os sintomas relacionados, se eles estiverem ligados por uma cadeia causal. Além disso, compreender a psicose por meio de uma dimensão transdiagnóstica pode permitir uma maior compreensão dos sintomas multifacetados e de sua dinâmica subjacente. Embora a psicose às vezes seja considerada principalmente como esquizofrenia, os pesquisadores atuais novamente pensam que há uma variedade de experiências psicóticas (Bebbington & Freeman, 2017; Van Os, 2015).

A psicose pode estar relacionada a outros transtornos psiquiátricos e não é exclusivamente esquizofrenia, e sintomas mais leves podem aparecer em transtornos não psicóticos. Quando um diagnóstico preciso e subtipos mais novos são levados em consideração, é até possível que a esquizofrenia seja redefinida principalmente como uma coleção de subtipos psicóticos bem definidos (Van Os, 2015; Scheepers et al., 2018).

Estabelecer definições e critérios claros para esses subtipos tem muitos benefícios potenciais. Diagnosticamente, melhoraria os critérios diagnósticos e a precisão, bem como o conhecimento da fenomenologia clínica. Para a pesquisa, aumentaria as abordagens genéticas,

epidemiológicas, de neuroimagem, psicoterapêuticas e psicofarmacológicas. Mais importante ainda, o tratamento clínico de subtipos e comorbidades associadas permitirá uma melhora significativa no tratamento e nos resultados. A abordagem transdiagnóstica pode ter um grande impacto sobre como vemos e lidamos com a doença mental, uma vez que comorbidades relacionadas, como transtornos de humor e ansiedade, são vistas como síndromes centrais, e não como uma mistura de sintomas de angústia secundária. Muitos estudos mostraram uma alta prevalência de transtornos de humor e ansiedade associados a transtornos do espectro da psicose (Bebbington & Freeman, 2017; Upthegrove, Marwaha & Birchwood, 2017; Kahn, Bombassaro & Veras, 2018).

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é uma comorbidade comum. Os sintomas obsessivos e compulsivos costumam estar presentes antes do início da psicose, geralmente começando na infância. Da mesma forma, os sintomas de TOC estão associados à idade mais precoce do início da psicose, bem como ao funcionamento diminuído em pacientes psicóticos. Os sintomas obsessivo-compulsivos comórbidos se correlacionam com o aumento da gravidade da esquizofrenia, obsessões, preocupações com a leitura da mente e impulsos sexuais inadequados. Conforme observado no capítulo sobre TOC, foram propostos critérios para um “transtorno esquizo-obsessivo” (Veras et al., 2017).

O transtorno de pânico também é uma comorbidade comum na esquizofrenia, ocorrendo em 7,1% a 47,5% dos pacientes com esquizofrenia, e os ataques de pânico costumam ser mascarados quando são partes componentes dos sintomas psicóticos. Às vezes, a ansiedade do pânico precede e desencadeia sintomas psicóticos como alucinações auditivas e delírios paranóicos. Quando o pânico mascarado por psicose é avaliado de perto, a comorbidade de pânico na esquizofrenia com vozes pode ser de 100%. Além disso, o pânico também está associado a delírios de culpa, que também podem ser encontrados em transtornos de ansiedade não psicóticos. Embora uma psicose de pânico tenha sido proposta, muitas

pesquisas ainda precisam ser feitas. A ansiedade social também está associada à esquizofrenia em geral e ao transtorno delirante em particular (Kahn, 2013; Savitz et al., 2011).

A ansiedade social está correlacionada com paranoia, retraimento social, sentimentos de inadequação e avaliação negativa de outras pessoas em pacientes com esquizofrenia e com transtorno delirante persecutório. Isso também pode causar sintomas de leitura da mente e delírios fóbicos sociais de avaliação negativa. A depressão na psicose está comumente associada a maiores sintomas positivos e negativos. Os sintomas depressivos também são comuns com o início precoce da psicose e ambos podem diminuir o enfrentamento e aumentar a experiência psicótica (Veras et al., 2017).

A depressão atípica, um subtipo depressivo específico, é a depressão mais comum no transtorno bipolar I. A mania, com seus delírios de grandeza, pode ser considerada uma psicose e costuma ser erroneamente diagnosticada como esquizofrenia. A mania está associada a certos marcadores de tendência à psicose. Além disso, alguns pacientes maníacos têm alucinações auditivas e delírios mais elaborados. No entanto, a mania é um componente recorrente, enquanto a depressão atípica é uma doença contínua. A associação dos dois não tem mecanismo bem definido. Mesmo assim, os delírios maníacos são tipicamente focados em salvar o mundo, enquanto a sensibilidade de rejeição da depressão atípica leva a evitar comportamentos ofensivos, salvando assim a harmonia social.

A depressão melancólica, outro subtipo depressivo específico, pode estar subjacente à depressão psicótica (delirante). Essa síndrome inclui maior sofrimento psicológico, sentimentos de culpa e vitimização e delírios persecutórios. Conforme observado em seu capítulo, esse subtipo foi formalmente estabelecido há muito tempo, e o tratamento duplo para depressão e psicose costuma ser o melhor tratamento (Veras et al., 2017).

Com esses cinco subtipos em mente, assim como as psicoses relacionadas ao abuso de substâncias e às doenças e tratamentos médicos, a perspectiva evolutiva e transdiagnóstica

pode nos permitir compreender melhor e tratar individualmente cada paciente. A psicose não é um distúrbio específico e unitário com sintomas variáveis. Em vez disso, existem vários sintomas sobrepostos relacionados a transtornos não psicóticos. Essa perspectiva pode ajudar os profissionais a evitar o tratamento de sintomas psicóticos evidentes, ao mesmo tempo em que aborda aquelas síndromes comórbidas contribuintes que podem agravar ou causar psicose (Kahn, 2013; Veras et al., 2017).

Psicoses e Comorbidades Mistas

As experiências psicóticas isoladas encontradas em pacientes não psicóticos foram tipicamente encontradas em pacientes com ansiedade ou depressão e podem até ocorrer na população em geral, variando em prevalência de 0,6% a 84% (Chan, 2017; Van Os & Rreininghaus, 2016). Essas experiências costumam estar relacionadas à gravidade do transtorno psiquiátrico e ao mau resultado do tratamento. Portanto, se as experiências psicóticas podem piorar o prognóstico, é benéfico entender como seus sintomas interagem, para esclarecer os critérios diagnósticos (Van Os, 2015).

Embora os distúrbios sejam organizados por meio de sintomas e grupos, cada paciente os manifestará de maneira diferente. Essa ampla gama de manifestações de sintomas, a capacidade de encontrá-los na população em geral e a sobreposição de sintomas em diferentes distúrbios podem dificultar e turvar o diagnóstico. Portanto, é extremamente comum que as pessoas dentro do espectro da psicose tenham sintomas afetivos, pois as pessoas com transtornos do humor comumente apresentam sintomas afetivos diferentes, mas sobrepostos, e apresentem manifestações de outros transtornos, como sintomas psicóticos e ansiedade (Bebbington & Freeman, 2017).

Pacientes com esquizofrenia frequentemente apresentam comorbidades como transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), ansiedade social, depressão e outros transtornos de ansiedade. Muitos desses transtornos ocorrem com frequência mais elevada na esquizofrenia

do que na população em geral. Assim como os pacientes não psicóticos com uma dessas síndromes costumam ter mais de uma comorbidade, o mesmo fenômeno de múltiplas comorbidades ocorre na esquizofrenia. Isso faz com que o diagnóstico completo e preciso seja mais importante, mas mais confusamente difícil.

É comum pacientes com esquizofrenia apresentarem pânico, que tende a começar antes do início da esquizofrenia. Níveis mais altos de pânico tornam os pacientes mais propensos a ouvir vozes e ter delírios, assim como pacientes não psicóticos com transtorno do pânico possuem uma atividade cerebral aumentada para ruídos experimentais. Dados emergentes sugerem que vozes geralmente ocorrem junto com sintomas de pânico em pacientes com psicose (Kahn, 2013; Kahn et al., 2018; Veras et al., 2017).

Embora não seja categorizado como um sintoma para um diagnóstico de psicose, vieses cognitivos como pular as conclusões (tirar conclusões precipitadas) e aceitação liberal (buscar menos informações para chegar a uma decisão) estão associados a psicose e delírios; eles também são vistos em outros transtornos psiquiátricos com experiências quase delirantes. Isso implica um processo de transdiagnóstico, no qual vieses cognitivos podem ter um papel na formação de delírios (Bebbington & Freeman, 2017; Catalan et al., 2015).

Além disso, os indivíduos em risco ultra-alto² para esquizofrenia apresentam taxas mais altas do que o normal de depressão e ansiedade e, inversamente, experiências quase psicóticas são mais comuns em indivíduos com ansiedade e transtornos depressivos. Algumas pesquisas apontam para depressão maior atípica e melancólica, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico e ansiedade social como os cinco diagnósticos principais em pacientes não psicóticos e comumente encontrados na esquizofrenia como comorbidades únicas e múltiplas (Upthegrove et al., 2017; Veras et al., 2017).

² Indivíduos com sintomas psicóticos reduzidos, sintomas psicóticos intermitentes, breves e limitados e com risco genético para esquizofrenia.

Os sintomas depressivos na esquizofrenia podem estar associados com redução. Do enfrentamento, experiências psicóticas intensificadas, maior sofrimento psicológico durante o delírio ou alucinação, culpa obsessiva e vitimização comumente encontradas na depressão delirante. Isso também pode aumentar o risco de suicídio em comparação com pacientes com depressão não psicótica e, principalmente, durante a fase mais aguda da doença (Veras et al., 2017; Zalpuri & Rothschild, 2016).

Estudos mostram que a depressão é frequentemente encontrada em indivíduos em risco ultra-alto com transtorno mental comórbido não psicótico. O TOC também pode aumentar a gravidade da esquizofrenia com delírios ego-distônicos obsessivos de conteúdo agressivo, sexual ou de culpa, e transtorno de pensamento formal de leitura de mentes. (Bebbington & Freeman, 2017).

O pânico também está relacionado a delírios de culpa, bem como aumento de ideação suicida, alucinações auditivas, início precoce e hospitalização. Por fim, a ansiedade social pode estar associada a delírios fóbicos sociais de avaliações negativas e diminuição dos instintos de ansiedade social pela hipofrontalidade comum na psicose (Veras et al., 2017).

Um estudo que investigou desfechos clínicos de pacientes em risco ultra-alto para psicose (N = 74) em seis anos de acompanhamento descobriu que 28% dos pacientes em risco ultra-alto fizeram a transição para psicose e 56,8% apresentavam pelo menos um transtorno mental comórbido não psicótico (Rutigliano et al., 2016). Pacientes em risco ultra-alto com sintomas afetivos têm melhor prognóstico. Portanto, a psicose pode surgir de uma psicopatologia subjacente não psicótica que pode evoluir para um transtorno mais grave em algumas circunstâncias. (Fusar-Poli et al., 2014).

Embora seja provável que a avaliação diagnóstica de comorbidade seja frequentemente prejudicada pelo comprometimento cognitivo, o esforço vale a pena. A capacidade de definir comorbidades psicóticas pode ajudar os profissionais a diferenciar entre

síndromes tratáveis e discretas. Por sua vez, ajuda a melhorar o prognóstico com diagnósticos mais precisos e específicos que englobam a psicose, bem como as comorbidades. O reconhecimento das comorbidades requer consciência de que elas podem tanto preceder quanto coincidir com processos psicóticos (Veras et al., 2017).

Para trabalhar preventivamente na psicose, os profissionais devem ser capazes de identificar pacientes em risco ultra-alto para esquizofrenia e desenvolver uma estratégia holística para prever o início da doença, o curso inicial e a evolução subsequente. As diferentes comorbidades que podem preceder e coincidir com a psicose podem ter diferentes desfechos e vias.

Os pacientes em risco ultra-alto para psicose geralmente já têm pelo menos um diagnóstico de comorbidade, como ansiedade ou transtornos depressivos. Além de outros fatores contribuintes, essas síndromes iniciais também podem fazer parte de um ciclo de *feedback* negativo. A ansiedade e a depressão podem diminuir os níveis funcionais, causando mais sofrimento, agravando-se em direção a um desfecho psicótico (McGorry et al., 2018; Rutigliano et al., 2016).

Orientações Básicas de Entrevista para Pacientes Psicóticos Agudos

Entrevistas diagnósticas de pacientes psicóticos nem sempre são fáceis e são mais difíceis ainda durante a psicose aguda. Com isso em mente, algumas diretrizes básicas podem melhorar as chances de obter um histórico detalhado e preciso dos sintomas e da síndrome.

Como nem todas as diretrizes são apropriadas para cada paciente e entrevista, cada sugestão deve ser considerada no contexto de cada paciente e entrevista em particular. Dito isso, aqui estão algumas diretrizes básicas para entrevistar pacientes ativamente psicóticos:

- Seja amigável, solidário e profissionalmente imparcial
- Muito amigável ou emocionalmente próximo pode ser ameaçador
- Enfatizar e explicar o processo de avaliação e as regras de confidencialidade

- Recrute um membro da família que possa manter parte da confiança do paciente
- Todos devem evitar palavras como “paranoico”, “psicótico”, “louco” etc.
- Seja honesto, mas faça perguntas e comentários com cuidado
- Comece com uma pequena conversa
- Em seguida, prossiga para o material menos carregado emocionalmente (i.e.,

histórico médico, condições de vida, histórico de trabalho)

- Não contradiga nem concorde com as crenças psicóticas
- Reconheça o ponto de vista do paciente e as circunstâncias percebidas, mesmo que

psicótico

- Usualmente expresse preocupação empática sobre sua situação difícil
- O conhecimento clínico de sua construção diagnóstica também demonstra empatia
- Alguns pacientes desenvolverão lentamente alguma confiança frágil e se abrirão um

pouco

- Sempre revise a história pré-psicótica e psicótica para comorbidades
- Revise todos os sintomas de cada síndrome psicótica e não psicótica considerada
- Sempre avalie cuidadosamente o risco potencial de violência e automutilação
- Em alguns casos, considere uma verificação de instrumentos perigosos para o

paciente

- Lembre-se sempre de que pode haver sintomas não revelados
- Conduza a entrevista em um ambiente seguro para o paciente e para você
- A medicação pode ser proposta com precisão como uma ajuda para sua dificuldade
- Geralmente, repita a entrevista diagnóstica após a diminuição da psicose aguda.

Limitações de Pesquisa Existente, Aumento de Interesse de Pesquisa

A esquizofrenia há muito tempo é vista como uma coleção de transtornos psicóticos.

Vários métodos de subtipagem foram propostos e descartados ao longo do tempo. Enquanto

isso, pelo menos três subtipos funcionais foram reconhecidos como condições separadas e distintas: depressão psicótica, transtorno delirante e mania bipolar I. Mesmo assim, essas três condições costumam ser erroneamente designadas como esquizofrenia, quando a psicose do paciente e o tempo de avaliação limitado se combinam para dificultar a subtipagem específica.

Cada um dos três parece ter uma condição comumente comórbida, enquanto duas outras novas psicoses também podem ter determinantes comórbidos (esquizofrenia obsessiva-compulsiva e psicose do pânico). Além disso, existem psicoses associadas ao abuso de substâncias e a doenças e tratamentos médicos. Infelizmente, apenas alguns desses esquemas diagnósticos estão totalmente estabelecidos e muitas pesquisas ainda permanecem, embora esteja claro que as comorbidades são comuns nas psicoses. No entanto, poucos estudos genéticos e de neuroimagem as usaram como marcadores para procurar fisiopatologias diferentes na esquizofrenia.

Da mesma forma, embora experiências quase psicóticas sejam incluídas como marcadores de risco ultra-alto para esquizofrenia, os estudos geralmente não avaliam a ansiedade e os subtipos depressivos, nem associam essas síndromes ao risco ou à fenomenologia da esquizofrenia.

Estudos longitudinais que acompanham a transformação dos sintomas não psicóticos em psicose podem ser uma fronteira para uma nova compreensão da psicopatologia e métodos para evitar a evolução psicótica. Por fim, o estudo das comorbidades ocultas entre os sintomas psicóticos tem despertado interesse clínico crescente. O que é anedoticamente claro para alguns médicos é a importância vital de diagnosticar e tratar essas comorbidades ao mesmo tempo que a própria psicose.

REFERÊNCIAS

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Anderson, K. K., Norman, R., MacDougall, A., Edwards, J., Palaniyappan, L., Lau, C., & Kurdyak, P. (2018). Effectiveness of early psychosis intervention: comparison of service users and nonusers in population-based health administrative data. *American Journal of Psychiatry*, 175(5), 443-452. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17050480>
- Arciniegas, D. B. (2015). Psychosis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 21(3), 715-736. <https://doi.org/10.1212/01>>
- Bebbington, P. & Freeman, D. (2017). Transdiagnostic extension of delusions: schizophrenia and beyond. *Schizophrenia Bulletin*, 43(2), 273-282. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw191>>
- Bora, E. (2017). Relationship between insight and theory of mind in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 190, 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.029>
- Catalan, A., Simons, C. J. P., Bustamante, S., Olazabal, N., Ruiz, E., Artaza, M. G. ... & Gonzales-Torres, M. A. (2015). Data gathering bias: trait vulnerability to psychotic symptoms? *PLoS One*, 10(8): e0135761. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132442>
- Chan, V. (2017). Schizophrenia and psychosis: Diagnosis, current research trends, and model treatment approaches with implications for transitional age youth. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 26(2), 341-366. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2016.12.014>

- Chua, S. E. & Murray, R. M. The neurodevelopmental theory of schizophrenia: evidence concerning structure and neuropsychology. **Annals of Medicine**, v.28, n.6, p.547-555, 1996. <<https://doi.org/10.3109/07853899608999119>>
- Farrell, M. (2018). *Psychosis under discussion: How we talk about madness*. London and New York: Routledge.
- Fusar-Poli, P., Yung, A. R., McGorry, P. & Van Os, J. (2014). Lessons learned from the psychosis high-risk state: towards a general staging model of prodromal intervention. *Psychological Medicine*, 44(1), 17-24. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000184>
- Gaevel, W. & Zielasek, J. (2015). Focus on psychosis. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(1), 9-18. PMID: 25987859.
- Guloksuz, S. & Van Os, J. (2018). The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychological Medicine*, 48(2), 229-244. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001775>
- Howes, O. D., McCutcheon, R., Owen, M. J. & Murray, R. M. (2017). The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 81(1), 9-20. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.014>
- Howes, O. D. & Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*, 383(9929), 1677-1687. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62036-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62036-X)
- Kahn, J. P. (2013). *Angst: Origins of depression and anxiety*. New York: Oxford University Press.
- Kahn, J. P., Bombassaro, T. & Veras, A. B. (2018). Comorbid schizophrenia and panic anxiety: panic psychosis revisited. *Psychiatric Annals*, 48(12), 561-565. <https://doi.org/10.3928/00485713-20181113-01>

- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D. ... & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(15067). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Kaplan, H., Sadock, B. & Grebb, J. *Compêndio de Psiquiatria: Ciência do comportamento e psiquiatria clínica* (9th ed). Porto Alegre: Artes Médicas.
- Kim, S. Y., Shin, J. E., Lee, Y. I., Kim, H. L., Jo, H. J. & Choi, S. H. (2018). Neural evidence for persistent attentional bias to threats in patients with social anxiety disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 13(12), 1327-1336.
- McGorry, P. D., Hartmann, J. A., Spooner, R. & Nelson, B. (2018). Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic. *World Psychiatry.*, 17(2), 133-142. <https://dx.doi.org/10.1002%2Fwps.20514>
- Mubarik, A. & Tohid, H. (2016). Frontal lobe alterations in schizophrenia: a review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 38(4), 198-206. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2015-0088>
- Murray, R. M., Bhavssar, V., Tripoli, G. & Howes, O. (2017). 30 Years on: How the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia morphed into the developmental risk factor model of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 43(6), 1190-1196. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx121>
- Murray, R. M., Jones, P. B., Sussere, E., Van Os, J. & Cannon, M. (2003). *The epidemiology of schizophrenia*. New York, NY: Cambridge University Press.
- Nair, A., Palmer, E. C., Aleman, A. & David, A. S. (2014). Relationship between cognition, clinical and cognitive insight in psychotic disorders: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 152(1), 191-200. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.033>

- Nesse, R. N. (2004). Cliff-edged fitness functions and the persistence of schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences*, 27(6), 862-863.
- Quattrone, D.; Di Forti, M., Gayer-Anderson, C., Ferraro, L., Jongsman, H. E., Tripoli, G. ... & Reininghaus, U. (2019). Transdiagnostic dimensions of psychopathology at first episode psychosis: findings from the multinational EU-GEI study. *Psychological Medicine*, 49(8), 1378-1391. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002131>
- Rutigliano, G., Valmaggia, L., Landi, P., Frascarelli, M., Cappucciati, M., Sear, V. ... & Fusar-Poli, P. (2016). Persistence or recurrence of non-psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. *Journal of Affective Disorders*, 203, 101-110.
<<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.053>>
- Savitz, A. J., Kahn, T. A., McGovern, K. E. & Kahn, J P. (2011). Carbon dioxide induction of panic anxiety in schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatry Research*, 189(1), 38-42. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.06.008>
- Scheepers, F. E., Mul, J., Boer, F. & Hoogendijk, W. J. (2018). Psychosis as an evolutionary adaptative mechanism to changing environments. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 237.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00237>
- Tamminga, C. A., Sirovatka, P. J., Regier, D. A. & Van Os, J. (2009). *Deconstructing psychosis: Refining the research agenda for DSM-V*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Upthegrove, R., Marwaha, S. & Birchwood, M. (2017). Depression and schizophrenia: cause, consequence, or transdiagnostic issue? *Schizophrenia Bulletin*, 43(2), 240-244.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbw097>

- Van Os, J. (2015). The transdiagnostic dimension of psychosis: implications for psychiatric nosology and research. *Shanghai Arch Psychiatry*, 27(2), 82-86.
<https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.215041>
- Van Os, J. & Reininghaus, U. (2016). Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry*, 15(2), 118-124.
<https://doi.org/10.1002/wps.20310>
- Veras, A. B., Cougo, S., Meira, F., Peixoto, C., Barros, J. A., Nardi, A. E. ... & Kahn, J. P. (2017). Schizophrenia dissection by five anxiety and depressive subtype comorbidities: clinical implications and evolutionary perspective. *Psychiatry Research*, 257, 172-178. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.07.048>
- Zalpur, I. & Rothschild, A. J. Does psychosis increase the risk of suicide in patients with major depression? A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 198, 23-31.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.035>

2. MANUSCRITO 2: PERFIL, EPIDEMIOLOGIA E EVOLUÇÃO CLÍNICA DE INDIVÍDUOS COM ESQUIZOFRENIA E FENÓTIPOS AUTISTAS

INTRODUÇÃO

Quando Bleuler cunhou o termo esquizofrenia, acreditava-se que o autismo era uma doença degenerativa parte do transtorno. Por muitos anos ambos os termos (esquizofrenia e autismo) foram usados de maneira intercambiável, já que o autismo era visto como uma das principais características da esquizofrenia ou um desenvolvimento precoce de esquizofrenia na infância. Entretanto, após o estudo conduzido por Kanner (1943) enfatizando a diferença na idade de início e no curso da doença entre crianças com autismo e esquizofrenia, profissionais começaram a investigar maiores diferenças e eventualmente os dois transtornos foram diferenciados (Aggernaes, 2017; Kahn, 2012; Parnas & Bovet, 1991).

No Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (1ed.; DSM-1; American Psychiatric Association, 1952) e no DSM-2 o autismo era apenas um dos critérios diagnósticos da reação esquizofrênica do tipo infantil. No DSM-3, o autismo foi finalmente separado da esquizofrenia e denominado como autismo infantil, uma parte dos Transtornos Invasivos do Desenvolvimento. Até então, a principal diferença entre ambos era a ausência de alucinações e delírios no autismo, mas sua relação com a esquizofrenia ainda era controversa pois alguns pesquisadores acreditavam que o autismo infantil era apenas uma forma precoce da esquizofrenia (American Psychiatric Association, 1968, 1980).

Em 1994, no DSM-4 o autismo ainda fazia parte dos Transtornos Invasivos do Desenvolvimento e foi denominado de Transtorno Autista. Apenas no DSM-5, em 2013 o autismo foi categorizado como Transtorno do Espectro Autista (TEA), marcado pela presença de prejuízos na comunicação e interação social, restrição/repetição no padrão de comportamento, interesse ou atividades, e prejuízo no funcionamento social ou pessoal. Adicionalmente, passou a ser parte dos Transtornos do Neurodesenvolvimento por abranger um conjunto de condições influenciadas por interações complexas entre fortes fatores de risco

genéticos e ambientais e possuir alterações significativas nas estruturas cerebrais (American Psychiatric Association, 1994, 2013; Lai et al., 2014, 2019; Volkmar & Pauls, 2003).

Igualmente, a esquizofrenia também não tinha uma categoria independente. No DSM-1 fazia parte dos Transtornos de Origem Psicogênica e era denominada de reações esquizofrênicas. No DSM-2, passou a ser finalmente chamada de esquizofrenia, era parte das psicoses não atribuídas a condições físicas e foi finalmente diferenciada das psicoses afetivas. Destaca-se ainda que um de seus subtipos era a esquizofrenia do tipo infantil, em que havia manifestação de comportamento autista, atípico e isolado com prejuízos no desenvolvimento (American Psychiatric Association, 1952, 1968).

Foi no DSM-3 que obteve sua própria categoria de Transtornos da Esquizofrenia, caracterizada por deterioração do nível de funcionamento, alterações do pensamento (incluindo delírios), percepção (incluindo alucinações), afeto, senso de self, volição, e alterações na relação com o mundo externo e do comportamento psicomotor. No DSM-4, a categoria passou a se chamar Esquizofrenia e Outros Transtornos Psicóticos, seus critérios diagnósticos já não focavam na gravidade do prejuízo funcional, e os sintomas negativos foram incluídos nos critérios diagnósticos (American Psychiatric Association, 1980, 1994).

Por fim, no DSM-5, o Espectro da Esquizofrenia foi estabelecido, mudando de uma abordagem categórica dos transtornos para um espectro. Assim, considerando a heterogeneidade da doença, os subtipos da esquizofrenia foram eliminados e os critérios diagnósticos principais foram mantidos. Para diminuir a probabilidade de diagnósticos errôneos, diferente do DSM-IV, na quinta edição do DSM o indivíduo precisa necessariamente apresentar pelo menos um dos três sintomas: delírios, alucinações ou discurso desorganizado, juntamente com os outros sintomas do critério diagnóstico (American Psychiatric Association, 1994, 2013; Bhati, 2013; Tandon et al., 2013).

Atualmente, o Espectro da Esquizofrenia engloba transtornos com a presença de delírios, alucinações, desorganização do pensamento, comportamento motor desorganizado ou anormal e sintomas negativos. Destaca-se ainda que, assim como o TEA, a esquizofrenia possui grande influência genética e ambiental e por isso tem sido atualmente considerada como um possível transtorno do neurodesenvolvimento com alta hereditariedade e alterações significativas em seus caminhos biológicos e expressões genéticas (American Psychiatric Association, 2013; Marder & Cannon, 2019; Tandon et al., 2013)

Embora o TEA e a esquizofrenia tenham idade de início diferentes, precursores da esquizofrenia podem estar presentes antes mesmo de seu início. Atualmente, o aumento de pesquisas comparando a esquizofrenia e o autismo apontam não apenas para ambos como transtornos do neurodesenvolvimento, mas também para uma sobreposição mútua de sintomas negativos, fatores de risco, características fenotípicas e genéticas, e alterações neuronais (Chisholm et al., 2015; Hallerbäck et al., 2012; Kastner et al., 2015).

Segundo Abu-Akel et al. (2015), é possível que os dois transtornos estejam localizados em extremos opostos de um contínuo da cognição social. Esse contínuo pode variar entre uma grande contribuição do neurodesenvolvimento no autismo e um alto nível de patologia afetiva na esquizofrenia, já que é marcada pela hiperativação do instinto social e características afetivas e também por uma hipermentalização na esquizofrenia e hipomentalização no autismo. Isso indicaria uma possível relação diamétrica e associação entre os dois transtornos.

Observa-se no autismo um estilo cognitivo mais deliberado, onde o indivíduo comumente reúne informações antes de tomar decisões, utilizando-se assim de uma habilidade cognitiva mais lenta, analítica e lógica nas decisões. Na esquizofrenia, observa-se um estilo cognitivo de “pular a conclusões”, onde o indivíduo comumente toma decisões baseado em uma intuição rápida que independe da sua memória de trabalho. Entretanto,

indivíduos com esquizofrenia e fenótipos autistas mostram ambos os estilos cognitivos e mostram tanto uma hipermentalização e hipomentalização referente a teoria da mente, o que reforça a possibilidade de uma relação diamétrica e de associação entre ambos os transtornos (Abu-Akel et al., 2015; Brosnam et al., 2014; Crespi & Badcock, 2008; Hallerbäck et al., 2012).

Para identificar o subgrupo de indivíduos com esquizofrenia e fenótipos autistas, foi utilizada a subescala da Escala de Síndromes Positiva e Negativa (PANSS): Escala de Gravidade dos Escores Autistas da PANSS (PAUSS) que tem sido amplamente utilizada. A escala permite caracterizar esta população específica da esquizofrenia, analisar suas expressões e evolução clínica, assim como compreender a possível relação entre o TEA e a esquizofrenia. Ademais, este instrumento tem mostrado ser mais sensível para detectar fenótipos autistas em pacientes com esquizofrenia do que escalas de sintomas do TEA (Deste et al., 2018, 2020; Kästner et al., 2015; Vita et al., 2020).

Considerando isso, o presente estudo também tem como objetivo avaliar o perfil, epidemiologia e evolução clínica de indivíduos com esquizofrenia e fenótipos autistas em comparação com indivíduos com esquizofrenia sem fenótipos autistas para contribuir com a maior diferenciação entre ambos os transtornos e possibilitar, através do conhecimento dessas diferenças, tratamentos futuros mais específicos para essa população.

De forma mais específica, foram avaliados aspectos clínicos, precipitantes psicossociais, evolução da doença, histórico familiar e epidemiologia a partir da Entrevista de Diagnóstico para Psicose e Distúrbios Afetivos (DIPAD), traumas precoces através do Inventário de Autorrelato de Traumas Precoce – Forma Curta, e psicopatologia por meio da Escala de Síndromes Positiva e Negativa (PANSS).

METODOLOGIA

Participantes

No presente estudo foram avaliados 81 indivíduos diagnosticados com esquizofrenia de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-V (American Psychiatric Association, 2013). Eles foram divididos em dois subgrupos para análise posterior de acordo com suas pontuações na subescala de Gravidade do Escore Autista da PANSS (PAUSS), que deriva da Escala de Síndromes Positiva e Negativa (PANSS) e prevê fenótipos autistas em indivíduos com esquizofrenia. Assim, os participantes com pontuações maiores que a média geral de 24 da PAUSS foram considerados parte do subgrupo Esquizofrenia com Autismo (n=40), e indivíduos com escores abaixo da média na PAUSS foram considerados parte do subgrupo Esquizofrenia sem Autismo (n=41).

Dos 81 indivíduos, 25 eram do sexo feminino e 56 do sexo masculino, com idades entre 14 a 62 anos. O subgrupo Esquizofrenia sem Autismo consistia em 27% dos indivíduos do sexo feminino e 73% do sexo masculino, com média de escore na PAUSS de 15.37 ± 3.84 . O subgrupo Esquizofrenia com Autismo consistia em 36% dos indivíduos sexo feminino e 64% do sexo masculino, com média de escore na PAUSS de 31.27 ± 7.14 . Todos os indivíduos aceitaram participar do estudo e atenderam aos critérios de inclusão.

Critérios de inclusão

Indivíduos do sexo feminino e masculino, diagnosticados com esquizofrenia de acordo com os critérios do DSM-V, em tratamento em Centros de Atenção Psicossociais (CAPS) no Brasil, capazes de entender as instruções fornecidas pelos entrevistadores no processo de avaliação.

Critérios de exclusão

Indivíduos em estados psicóticos ou em alguma outra condição aguda ou problemas neurodegenerativos que possam comprometer a avaliação, assim como outra condição que não seja esquizofrenia (transtornos de abuso de álcool ou substância, humor ou de ansiedade).

Aspectos éticos

Todos os indivíduos assinaram previamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), ou quando necessário, o termo foi assinado pelos responsáveis legais. O projeto de pesquisa foi submetido a avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e foi aprovado pelo Comitê de Ética da UCDB (CAAE: 60271916.0.0000.5162) (Anexo B).

Procedimentos

Todos os participantes eram egressos da hospitalização e participantes do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) ou do ambulatório de transtornos psicóticos e as avaliações foram realizadas entre outubro de 2016 e março de 2020, nos estados de Campo Grande – Mato Grosso do Sul (MS), São Luís do Maranhão – Maranhão (MA) e Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ). Os indivíduos foram informados sobre a natureza da avaliação e pesquisa, assim como da necessidade de mais de um dia para a finalização das avaliações. O projeto de pesquisa foi submetido a avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Católica Dom Bosco (UCDB) (CAAE: 60271916.0.0000.5162). Adicionalmente, dados sociodemográficos e de sintomas e evolução clínica do transtorno também foram adquiridos por meio de registros médicos de cada paciente ou com entrevistas complementares com familiares.

Instrumentos

Escala de Síndromes Positiva e Negativa (PANSS)

A gravidade dos sintomas negativos, positivos e psicopatologia geral em indivíduos com esquizofrenia foi avaliada pela Escala de Síndromes Positiva e Negativa (PANSS). Trata-

se de um instrumento de 30 itens, desenvolvido por Kay et al. (1987), adaptada para a versão brasileira por Vessoni (1993) e validada por Higuchi et al. (2014). Os escores da escala variam de 1 a 7 em cada item, dispostos em uma escala no formato Likert onde quanto maior a pontuação, maior a gravidade (Anexo C).

A escala positiva avalia a gravidade de itens como delírios, desorganização conceitual, comportamento alucinatório, excitação, grandeza, desconfiança e hostilidade. A escala negativa avalia embotamento afetivo, retraimento emocional, contato pobre, retraimento social passivo/apático, dificuldade pensamento abstrato, falta de espontaneidade e fluência, pensamento estereotipado. A escala de psicopatologia geral avalia preocupação somática, ansiedade, culpa, tensão, maneirismo/postura, depressão, retardo motor, falta de cooperação, conteúdo incomum do pensamento, desorientação, atenção pobre, prejuízo no julgamento e insight, controle pobre de impulso, esquiva social ativa.

Gravidade dos Escores Autistas da PANSS (PAUSS)

Os fenótipos autistas foram avaliados por meio da subescala derivada da PANSS, desenvolvida e avaliada por Käster et al. (2015). Essa subescala avalia sintomas autistas na esquizofrenia, englobando os três domínios de sintomas do autismo: 1) Dificuldades na interação social, 2) Dificuldades na comunicação, e 3) Padrões de comportamento limitado, repetitivo e estereotipado. A subescala é composta por: cinco itens da subescala de sintomas negativos da PANSS: embotamento afetivo, *rappor*t pobre, retraimento social, dificuldade no pensamento abstrato, falta de espontaneidade na fluência da conversa; dois itens da subescala de psicopatologia geral da PANSS: maneirismo/postura e preocupação; e um item e pensamento estereotipado. Os cinco primeiros itens são partes da escala negativa, e os três últimos itens, da escala de psicopatologia geral (Tabela 1). Escores altos da PAUSS indicam fenótipos autistas mais severas. Sendo a escala PANSS integralmente adaptada e validada,

não se faz necessária uma nova análise de validação transcultural da PAUSS, pois possuem o mesmo critério de correção.

Tabela 1

Itens da subescala PAUSS

Dificuldades na interação social:
Embotamento afetivo
<i>Rapport</i> pobre
Retraimento social
Dificuldades na comunicação:
Dificuldade no pensamento abstrato
Falta de espontaneidade na fluência da conversa
Padrões de comportamento limitado, repetitivo e estereotipado:
Maneirismo/postura
Preocupação
Pensamento estereotipado

Inventário de Autorrelato de Traumas Precoce – Forma Curta

A presença de traumas na infância ou na adolescência foi avaliada pelo Inventário de Autorrelato de Traumas Precoce – Forma Curta desenvolvido por Bremner, Vermetten e Mazure (2000) e validado e adaptado para o uso no Brasil por Osório et al. (2013). O instrumento é subdividido nas categorias: trauma geral (ocorrência de desastres naturais, presenciar a morte de pessoas próximas, separação dos pais), abuso físico, abuso emocional, abuso sexual e medo/sensação de estar fora do corpo (estado alterado da consciência) (Anexo D).

Entrevista de Diagnóstico para Psicose e Distúrbios Afetivos (DIPAD)

As características clínicas, precipitantes psicossociais, histórico familiar da doença e evolução do transtorno foram avaliados pela Entrevista de Diagnóstico para Psicose e Distúrbios Afetivos (DIPAD) (Anexo E). Ela é composta por 83 itens sendo utilizada para critérios diagnósticos que avalia 10 domínios: histórico geral do transtorno, histórico familiar, depressão, mania, alucinações, transtorno subjetivo do pensamento, delírios, avaliações do entrevistador a respeito dos sintomas psicóticos, da duração e curso do transtorno, e dos comportamentos e afeto do indivíduo. Dos 83 itens, incluímos 21 itens no presente estudo (Tabela 2).

Tabela 2

Itens da DIPAD avaliados

Informações gerais	
<i>Sexo</i>	<i>Modo de início: como se deu o primeiro episódio psicótico e por quanto tempo durou</i>
<i>Idade atual</i>	<i>Presença de precipitantes psicossociais: se houve algum estressor antes do início do transtorno</i>
<i>Idade de início</i>	<i>Bom ajustamento social pré-mórbido</i>
Histórico familiar	
<i>História familiar de esquizofrenia</i>	<i>História familiar de outra doença psiquiátrica</i>
Depressão	
<i>Disforia: tristeza, deprimido</i>	<i>Comportamento suicida</i>
Cotações do entrevistador sobre comportamento e afeto	
<i>Comportamento bizarro</i>	<i>Afeto inapropriado</i>
<i>Atividade agitada</i>	<i>Discurso difícil de entender</i>
<i>Afeto restrito</i>	<i>Discurso incoerente</i>

Embotamento do afeto

Perturbação formal positiva do pensamento: discurso fluente, mas com muitos neologismos, uso bizarro de palavras ou perda de associações

Cotações sobre duração e curso da doença

Duração da doença em anos

Curso do transtorno

Prejuízo ou incapacidade durante o distúrbio

Rapport estabelecido sem dificuldade

Deterioração do nível de funcionamento pré-mórbido

Análise de dados

A análise estatística foi conduzida mediante uso do programa SPSS IBM versão 23.0. A distribuição de normalidade foi testada usando o teste Shapiro-Wilk. O Chi-Square de Pearson foi utilizado para avaliar a relação entre as variáveis categóricas e a variável dependente (escores da PAUSS) por meio de uma distribuição de frequência apresentada por porcentagens. A regressão linear múltipla foi utilizada para avaliar o quanto as variáveis contínuas conseguem prever a variável dependente PAUSS. O erro alpha foi controlado intrateste pelo Alpha de Cronbach e também a partir dos resultados da regressão linear, e o valor de corte p pela razão de chance (*log linear*). Todos os critérios foram atendidos para todas as variáveis e testes, exceto para o *n* mínimo, que não foi atendido para todas as variáveis como para a variável idade materna e idade paterna (dados apresentados apenas por alguns indivíduos, diminuindo assim o *n* dessa variável). Um p valor de <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Associação entre DIPAD e os escores da PAUSS

O teste Chi-Square de Pearson foi realizado para analisar a relação entre os itens do DIPAD e a PAUSS. A relação entre *rapport* estabelecido sem dificuldade e a PAUSS foi significativo ($X^2 (1, N = 80) = 14.81, p=0,001$). Logo, indivíduos que estabeleceram *rapport*

sem dificuldade eram mais prováveis de ter escores mais baixos na PAUSS. Observou-se também relação significativa para comportamento bizarro ($X^2 (1, N = 80) = 13.28, p=0,001$), indicando maior probabilidade da presença de comportamento bizarro em indivíduos com escores maiores na PAUSS. Uma relação significativa foi encontrada também para curso da perturbação ($X^2 (5, N = 79) = 19.52, p=0,002$), sendo que indivíduos com autismo tinham maior probabilidade de apresentar um curso de perturbação de doença crônica contínua, enquanto indivíduos com maior frequência de múltiplos episódios com boa recuperação inter-episódica apresentaram escores menores na PAUSS. Por fim, uma relação significativa foi observada também para *insight* comprometido ($X^2 (1, N = 80) = 6.01, p=0,014$), em que indivíduos com *insight* comprometido eram mais prováveis de ter escores maiores na PAUSS.

Uma tendência em direção à significância foi encontrada entre a presença de precipitantes psicossociais e a PAUSS ($X^2 (1, N = 80) = 3.35, p=0,067$), sendo que indivíduos com precipitantes psicossociais tinham maior probabilidade de ter escores menores na PAUSS.

Não foram encontradas relações significativas entre os grupos para bom ajustamento social pré-mórbido ($p \leq 0,273$), história familiar de esquizofrenia ($p \leq 0,332$), história familiar de outras doenças psiquiátricas ($p \leq 0,178$), deterioração do nível de funcionamento pré-mórbido ($p \leq 0,554$), disforia ($p \leq 0,996$), comportamento suicida ($p \leq 0,101$), prejuízo ou incapacidade durante o distúrbio ($p \leq 0,375$), modo de início ($p \leq 0,431$), atividade agitada ($p \leq 0,999$), restrição do afeto ($p \leq 0,942$), embotamento afetivo ($p \leq 0,936$), afeto inapropriado ($p \leq 0,975$), discurso difícil de entender ($p \leq 0,840$), discurso incoerente ($p \leq 0,975$), perturbação formal positivo do pensamento ($p \leq 0,955$) (Tabela 3).

Tabela 3

Frequências e resultados do Chi-Square entre o DIPAD e a PAUSS

	Com Autismo		Sem Autismo		X^2	p valor
	n	%	n	%		
Precipitantes psicossociais					3.355	<0,067
<i>Não</i>	26	66,7%	19	46,3%		
<i>Sim</i>	13	37,1%	22	62,9%		
Insight comprometido					6.014	<0,014*
<i>Não</i>	15	38,5%	27	65,9%		
<i>Sim</i>	24	63,2%	14	36,8%		
Rapport estabelecido sem dificuldade					14,812	<0,001*
<i>Não</i>	19	48,7%	1	9,8%		
<i>Sim</i>	20	51,3%	37	90,2%		
Comportamento bizarro					13,281	<0,001*
<i>Não</i>	21	53,8%	37	72,5%		
<i>Sim</i>	18	46,2%	4	9,8%		
Curso de perturbação					19.522	<0,002*
<i>Episódio único com boa recuperação</i>	3	7,7%	6	14,7%		
<i>Múltiplos episódios com boa recuperação inter-episódio</i>	2	5,1%	15	36,6%		
<i>Múltiplos episódios com recuperação parcial inter-episódica</i>	7	17,9%	9	22,0%		
<i>Doença crônica contínua</i>	7	17,9%	4	9,8%		
<i>Doença crônica continua com deterioração</i>	20	51,3%	7	17,1%		

Relação entre idade materna e idade paterna com os escores da PAUSS

Uma regressão linear foi realizada para determinar o efeito da idade paterna e idade materna na PAUSS. Uma tendência em direção a significância negativa (β -0,273, $p < 0,084$)

foi encontrada para idade paterna ($33,10 \pm 8,793$), sendo que nenhuma relação foi vista entre idade materna ($26,80 \pm 6,338$) e a PAUSS. Isso indica que a variável idade paterna é a variável dentro dos modelos que mais preveem a PAUSS, sendo que menores idades paternas preveem menores escores na PAUSS (Tabela 4).

Tabela 4

Regressão linear múltipla entre idade materna, idade paterna e a PAUSS.

	<i>t</i>	<i>p</i>	β	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	R^2 <i>ajust.</i>
Modelo 1 (Idade materna)				,340	1,38	<0,563	-0,017
Modelo 2 (Idade materna + Idade paterna)				1,742	2,37	<0,189	,037
Idade materna	-0,583	<0,563	-0,091				
Idade paterna	-1,768	<0,085*	-,334				

Relação entre idade de início, idade atual e duração da doença em anos com os escores da PAUSS

Uma regressão linear foi realizada para determinar o efeito da idade de início, idade atual e duração da doença em anos na PAUSS. A média de idade de início do grupo com autismo foi de $21,48 \pm 10,53$ e do grupo sem autismo foi de $21,75 \pm 7,66$. A média de duração da doença em anos foi de $11,76 \pm 11,29$ para o grupo com autismo e de $14,95 \pm 11,94$ para o grupo sem autismo. A média de idade atual foi de $33,07 \pm 13,19$ para o grupo com autismo e de $36,31 \pm 10,90$ para o grupo com autismo.

Nenhuma relação foi encontrada para idade de início, idade atual e duração da doença em anos (Tabela 5).

Tabela 5

Regressão linear múltipla entre idade de início e duração da doença em anos e a

PAUSS.

	<i>t</i>	<i>p</i>	β	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	R^2 <i>ajust.</i>
Modelo 1 (Idade de início)				,161	1,78	<0,689	-0,011
Modelo 2 (Idade de início + Idade atual)				2,004	2,77	<0,142	0,025
Modelo 3 (Idade de início + Idade atual + Duração da doença em anos)				1,459	3,76	<0,232	0,017
Idade de início	-0,431	<0,585	-0,431				
Idade atual	0,394	<0,695	0,407				
Duração da doença em anos	-0,633	<0,529	-,623				

Relação entre traumas precoces e os escores da PAUSS

Uma regressão linear foi realizada para determinar o efeito dos traumas precoces na PAUSS, entretanto, nenhuma relação estatisticamente significativa foi encontrada (Tabela 6).

Tabela 6

Regressão linear múltipla entre traumas precoces e a PAUSS

	<i>t</i>	<i>p</i>	β	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	R^2 <i>ajust.</i>
Modelo 1 (Traumas Gerais)				1,805	1,77	<0,183	,010
Modelo 2 (Traumas Gerais + Castigo Físico)				0,978	2,76	<0,381	-0,001
Modelo 3 (Traumas Gerais + Castigo Físico + Abuso Emocional)				0,749	3,75	<0,526	-0,010
Modelo 4 (Traumas Gerais + Castigo Físico + Abuso Emocional + Abuso Sexual)				0,568	4,74	<0,686	-0,023

Modelo 5 (Traumas Gerais + Castigo Físico + Abuso Emocional + Abuso Sexual + Reação ao trauma		0,609	5,73	<0,694	-0,026
Traumas gerais	-1,344	<0,183	-,151		
Castigo físico	-0,412	<0,682	-,054		
Abuso emocional	0,556	<0,580	0,078		
Abuso sexual	0,591	<0,557	0,085		
Reação ao trauma	0,881	<0,381	0,137		

Relação entre a PANSS e a PAUSS

Uma regressão linear foi realizada para determinar o efeito da PANSS na PAUSS.

Considerando que a PAUSS é composta por cinco dos seis itens da escala negativa da PANSS, é evidente que a relação entre essa escala e a PANSS seria estatisticamente significativa. Entretanto uma relação significativa positiva também foi encontrada entre a escala positiva e a PAUSS, quando adicionada ao modelo ajustado ($\beta 0,113$, $p \leq 0,001$). A PAUSS também é composta por três dos 16 itens da escala de psicopatologia geral da PANSS, entretanto observou-se uma forte relação significativa positiva entre essa escala e a PAUSS que deve ser destacada. ($\beta 0,258$, $p \leq 0,001$) (Tabela 7).

Tabela 7

Regressão linear múltipla entre a PANSS e a PAUSS

	<i>t</i>	<i>p</i>	β	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>R</i> ²
Modelo 1 (Escala Negativa)				926,398	1,79	<0,001*	,920
Modelo 2 (Escala Negativa + Escala Positiva)				549,733	2,78	<0,001*	,932
Modelo 3 (Escala Negativa + Escala Positiva + Psicopatologia Geral)				953,398	3,77	<0,001*	,973
Escala Negativa	30,431	<0,001*	0,960				
Escala Positiva	3,815	<0,001*	0,113				

DISCUSSÃO

As principais diferenças encontradas entre esses subgrupos foram o maior prejuízo no *insight* no subgrupo com fenótipos autistas, assim como o maior comportamento bizarro, menor presença de precipitantes psicossociais, curso de perturbação da doença mais grave, maior idade paterna, maior frequência de sintomas positivos e psicopatologia geral mais grave.

Uma associação entre *rappport* estabelecido sem dificuldade e a PAUSS ($p \leq 0,001$) foi encontrada, assim, quanto maior era a dificuldade do indivíduo em estabelecer *rappport*, maior era a presença de fenótipos autistas. O achado está de acordo com a literatura apontando para maiores prejuízos na comunicação, interação e cognição social e teoria da mente (mentalização) em indivíduos com esquizofrenia e fenótipos autistas (Abu-Akel et al., 2017; Deste et al., 2018; Pina-Camacho et al., 2020; Spek & Wouters, 2010; Vita et al., 2020)

Os estudos conduzidos por Chisholm et al. (2015) e Chen et al. (2017) reforçam esse achado e apontam que indivíduos com esquizofrenia e fenótipos autistas apresentam maior dificuldade na identificação de estímulos sociais, fazendo com que situações sociais não pareçam emocionalmente recompensadoras, aumentando ansiedade social e comportamento social evitativo. Também encontraram maior desconexão entre a insula anterior e estruturas límbicas e alterações na massa cinzenta da insula nesse subgrupo quando comparados com indivíduos com esquizofrenia sem fenótipos autistas. Essas alterações encontradas podem explicar a maior dificuldade desse subgrupo em estabelecer *rappport*, já que há um comprometimento social maior.

Ademais, diversos estudos mostram em indivíduos com esquizofrenia e fenótipos autistas um maior prejuízo na teoria da mente e alterações no funcionamento amigdalár e

córtex pré-frontal que influenciam o funcionamento social, teoria da mente e modulação do cérebro social e teoria da mente (Abdi & Sharma, 2004; Clark, Boutros & Mendez, 2010; Nair et al., 2020; Pinkham et al., 2008; Toal et al., 2009; Waltereit et al., 2014; Watson, Kirkcaldie & Paxinos, 2010). Esse achado pode possivelmente explicar a maior dificuldade desse subgrupo em estabelecer *rapport* com os entrevistadores.

Encontrou-se também uma relação significativa para comportamento bizarro ($p \leq 0,001$), onde a presença de comportamento bizarro se relacionou com o aumento concomitante no escore da PAUSS. A literatura aponta para as mesmas diminuições e alterações no volume de áreas frontais e regiões mediais do córtex pré-frontal no TEA e na esquizofrenia, o que pode explicar o pobre funcionamento social desse subgrupo, dificuldade em processar dicas sociais e instintos, percepção do outro e formação de comportamentos grupais complexos encontrado na literatura (Abdi & Sharma, 2004; Bicks et al., 2015; Chisholm et al., 2015; Kahn, 2012; Toal et al., 2009; Waltereit et al., 2014).

A maior prevalência de comportamento bizarro em indivíduos com esquizofrenia e fenótipos autistas pode ser explicada também pela presença de interesses restritos, prejuízo na interação social, comportamentos restritos, repetitivos e estereotipados, assim como sintomas motores e alterações na cognição social relacionados a reduções no cerebelo e no córtex pré-motor presente em indivíduos com fenótipos autistas (Lang et al., 2018; Moberget & Ivry, 2019; Phillips et al., 2015; Stoodley, 2016; Yang et al., 2018).

Uma relação significativa para curso de perturbação ($p \leq 0,002$) também foi observada entre indivíduos com esquizofrenia e fenótipos autistas. Estes tiveram maior frequência de curso de perturbação da doença crônica contínua e menor frequência de múltiplos episódios com boa recuperação inter-episódica. Em contraponto, o subgrupo sem autismo teve maior frequência de múltiplos episódios com boa recuperação inter-episódica e menor frequência de doença crônica contínua. Esse achado indica um curso de perturbação mais grave em

indivíduos do grupo de Esquizofrenia com Autismo e pode reforçar a hipótese de a psicopatologia geral ser mais grave para este grupo.

Uma relação positiva entre a escala de psicopatologia geral e a PAUSS também foi encontrada ($p \leq 0,001$), sendo que indivíduos com escores mais altos na PAUSS apresentaram psicopatologia geral mais grave. A relação significativa também foi observada para *insight* comprometido ($p \leq 0,014$), onde indivíduos com escores mais altos na PAUSS tiveram maior frequência de *insight* comprometido em relação ao grupo sem autismo.

Tanto os achados do curso de perturbação da doença, psicopatologia geral e *insight* comprometido estão de acordo com a literatura que aponta para um aumento de fenótipos autistas em indivíduos com esquizofrenia (Deste et al. 2018; Deste et al., 2020; Pina-Camacho et al., 2020; Rolls, 2019). Podendo assim indicar uma psicopatologia geral mais grave e consequentemente prejudicar na capacidade do indivíduo em compreender e ter consciência de seu estado atual, influenciando assim em um curso de doença mais grave e crônico.

Kastner et al. (2015) também observaram que indivíduos com escores maiores na PAUSS apresentavam psicopatologia geral mais grave além das características relacionadas ao autismo. A amostra deste estudo foi caracterizada por indivíduos mais resistentes ao tratamento com antipsicótico quando comparados com o grupo sem fenótipos autistas. Estes dados reforçam ainda mais a hipótese de uma psicopatologia geral mais grave, com curso de perturbação mais severa, e consequentemente, menos responsiva a tratamentos.

Notou-se uma relação positiva entre a escala de sintomas positivos da PANSS e a PAUSS ($p < 0,001$), em que indivíduos com maiores escores na PAUSS apresentaram também maiores escores na escala positiva da PANSS ($20,72 \pm 9,15$) em relação a indivíduos com escores mais baixos na PAUSS ($16,87 \pm 7,07$). Essa relação é importante ser destacada já que a subescala PAUSS não é composta por nenhum item da escala de sintomas positivos da PANSS. Ademais, alguns estudos na literatura também indicam maior incidência de sintomas

positivos em indivíduos com TEA em comparação com populações saudáveis e também disfunções na percepção de informações sensoriais internas como se fossem externas (Chisholm et al., 2015; Barneveld et al., 2011; Bevan-Jones et al., 2012).

Bevan-Jones et al (2012) destacam que fenótipos autistas podem ser fatores de risco para o desenvolvimento de experiências psicóticas, e que como ambos os transtornos dividem prejuízos semelhantes do neurodesenvolvimento e fatores genéticos e não genéticos de risco, pode haver uma associação entre experiências psicóticas e fenótipos autistas relacionada a mecanismos etiológicos semelhantes.

Entretanto, Trevisan et al. (2020) observaram que o tipo de sintomatologia positiva foi o que melhor diferenciou o grupo com TEA do grupo com esquizofrenia, já que o grupo com esquizofrenia apresentou escores altos de sintomas positivos relacionados à psicose (e.g., delírios e alucinações), e o grupo com autismo apresentou maior sintoma positivo associado a alterações e prejuízos na fala e na linguagem, interesses restritos, comportamento repetitivo e afeto inapropriado. É possivelmente então que indivíduos com esquizofrenia e fenótipos autistas apresentem sintomas positivos de ambos os tipos, reforçando a ideia de uma relação diamétrica.

Observou-se também uma tendência a significância para a presença de precipitantes psicossociais ($p < 0,067$), com o grupo sem autismo tendo maior presença de precipitantes psicossociais do que o grupo com autismo. Esse achado pode ser possivelmente explicado pelo modelo diamétrico proposto por Crespi e Badcock (2008), em que o autismo teria maior influência de fatores do neurodesenvolvimento (alterações neurológicas e genéticas), e a esquizofrenia teria maior influência de fatores afetivos e ambientais. Logo, a maior presença de fenótipos autistas em um subgrupo poderia indicar maior influência de fatores do neurodesenvolvimento e menor presença de precipitantes psicossociais na doença (Chisholm et al., 2015).

Dentro da nossa amostra, encontrou-se também uma tendência a significância negativa para idade paterna ($p < 0,087$, $\beta -0,273$), na qual indivíduos com escores maiores na PAUSS apresentaram também maior idade paterna. Um dos principais fatores de risco encontrado tanto na esquizofrenia como no TEA é a idade paterna elevada, pois pode estar relacionado com mutações genéticas importantes do desenvolvimento e também indica sobreposição de fatores fenotípicos e genéticos entre os transtornos (Burne et al., 2008; Janecka et al., 2017)

Uma das limitações do presente estudo está no baixo número amostral ($n=81$), por isso destaca-se a necessidade de pesquisas futuras com amostras maiores, que investiguem ainda mais as relações entre o autismo e a esquizofrenia, assim como o perfil específico desses subgrupos a fim de compreender a possível relação diamétrica, diferenças e semelhanças do perfil clínico, epidemiologia e diferenças do neurofuncionamento. A alta prevalência de comorbidades em ambos os transtornos e a psicopatologia geral e curso mais grave da doença encontrada neste estudo, assim como a maior resistência ao tratamento desse subgrupo reforça a importância de pesquisas nesta direção a fim de possibilitar um melhor entendimento da relação entre o autismo e a esquizofrenia e como essa relação influencia nos diferentes subgrupos existentes.

Limitações amostra pequena, base seccional (inferência de causa-efeito não pode ser bem estabelecida), possível papel das medicações como variáveis confundidoras. Problema da validade de construto da escala PAUSS na avaliação do fenótipo autista na esquizofrenia

CONCLUSÃO

No presente estudo observou-se no subgrupo de indivíduos com esquizofrenia e fenótipos autistas uma maior dificuldade em estabelecer *rapport*, assim como maior prejuízo no *insight*, maior frequência de comportamento bizarro, um curso de perturbação de doença crônica contínua, psicopatologia geral mais grave, e aumento de sintomas positivos em comparação com o subgrupo de indivíduos com esquizofrenia sem fenótipos autistas.

Adicionalmente, encontrou-se também um aumento da idade paterna no subgrupo com fenótipos autistas e uma menor prevalência de precipitantes psicossociais.

Assim, estes achados apoiam as hipóteses atuais que indicam maior influência do neurodesenvolvimento quando há uma maior presença de fenótipos autistas, e que isso o predispõe a uma psicopatologia mais grave com menor influência socioambiental em comparação com indivíduos sem fenótipos autistas. Embora o resultado seja preliminar, é importante destacar que esse é o primeiro estudo brasileiro que investiga as possíveis diferenças e características de uma amostra de indivíduos com esquizofrenia e fenótipos autistas e um grupo sem fenótipos autistas.

REFERÊNCIAS

- Abdi, Z., & Sharma, T. (2004). Social cognition and its neural correlates in schizophrenia and autism. *CNS Spectr.*, 9(5), 335-343. <https://doi.org/10.1017/s1092852900009317>
- Abu-Akel, A., Apperly, I., Wood, S. J., & Hansen, P. C. (2015). Autism and psychosis expressions diametrically modulate the right temporo-parietal junction. *Social Neuroscience*, 12(5), 506-518. <https://doi.org/10.1080/17470919.2016.1190786>
- Abu-Akel, A. M., Wood, S. J., Hansen, P. C., & Apperly, I. A. (2015). Perspective-taking abilities in the balance between autism tendencies and psychosis proneness. *Proc Biol Sci.*, 282(1808), 20150563. <https://doi.org/10.1098/rspb.2015.0563>
- Aggernaes, B. (2017). Autism: a transdiagnostic, dimensional, construct of reasoning? *Eur J Neurosci.*, 47(6), 515-533. <https://doi.org/10.1111/ejn.13599>
- American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (1st ed.). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1968). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (2nd ed.). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd ed.). American Psychiatric Association, 1980.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). American Psychiatric Association.
- Barneveld, P. S., Pieterse, J., Sonnevile, L., Van Rijn, S., Lahuis, B., Van Engeland, H., & Swaab, H. (2011). Overlap of autistic and schizotypal traits in adolescents with Autism Spectrum Disorders. *Schizophr Res.*, 126(1-3), 231-236. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.004>

- Bebbington, P., & Freeman, D. (2017). Transdiagnostic Extension of Delusions: Schizophrenia and Beyond. *Schizophr Bull.*, 43(2), 73-282. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw191>
- Bevan-Jones, R., Thapar, A., Lewis, G., & Zammit, S. (2012). The association between early autistic traits and psychotic experiences in adolescence. *Schizophrenia Research*, 135(1-3), 164-169. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.037>
- Bhati, M. T. (2013). Defining psychosis: the evolution of DSM-5 schizophrenia spectrum disorders. *Curr Psychiatry Rep.*, 15(11), 409. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0409-9>
- Bicks, L. K., Koike, H., Akbarian, S., & Morishita, H. (2015). Prefrontal Cortex and Social Cognition in Mouse and Man. *Frontiers in Psychiatry*, 6, 1805. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01805>
- Bremner, J. D., Vermetten, E., & Mazure, C. M. (2000). Development and preliminary psychometric properties of an instrument for the measurement of childhood trauma: The Early Trauma Inventory. *Depression and Anxiety*, 12(1), 1-12. [https://doi.org/10.1002/1520-6394\(2000\)12:1<1::AID-DA1>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1520-6394(2000)12:1<1::AID-DA1>3.0.CO;2-W)
- Brosnan, M., Chapman, E., & Ashwin, C. (2014). Adolescents with autism spectrum disorder show a circumspect reasoning bias rather than ‘jumping-to-conclusions’. *J Autism Dev Disord.*, 44(3), 513-520. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1897-5>
- Burne, T. H. J., Eyles, D. W., McGrath, J. J. (2008). Animal models may help fractionate shared and discrete pathways underpinning schizophrenia and autism. *Behavioral and Brain Sciences*, 31(3), 264-265. <https://doi.org/10.1017/S0140525X08004251>
- Chen, H., Uddin, L. Q., Duan, X., Zheng, J., Long, Z., Zhang, Y., Guo, X., Zhang, Y., Zhsao, J., & Chen, H. (2017). Shared atypical default mode and salience network functional connectivity between autism and schizophrenia. *Autism Res.*, 10(11), 1776-1786, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5685899/#>

- Chisholm, K., Lin, A., Abu-Akel, A., & Wood, S. J. (2015). The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of eight alternative models of co-occurrence. *Neurosci Biobehav Rev.*, 55, 173-183. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.012>
- Clark, D. L., Boutros, N. N., & Mendez, M. F. (2010). *The Brain and Behavior: An Introduction to Behavioral Neuroanatomy*. Cambridge University Press.
- Crespi, B., & Badcock, C. (2008). Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain. *Behav Brain Sci.*, 31(3), 241-261. <https://doi.org/10.1017/s0140525x08004214>
- Deste, G., Barlati, S., Gregorelli, M., Lisoni, J., Turrina, C., Valsecchi, P., & Vita, A. (2018). Looking through autistic features in schizophrenia using the PANSS Autism Severity Score (PAUSS). *Psychiatry Research*, 270, 764-768. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.10.074>
- Deste, G., Vita, A., Penn, D. L., Pinkham, A. E., Nibbio, G., & Harvey, P. D. (2020). Autistic symptoms predict social cognitive performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.*, 215, 113-119. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.11.008>
- Hallerbäck, M. U., Lugnegård, T., & Gillberg, C. (2012). Is autism spectrum disorder common in schizophrenia? *Psychiatry Res.*, 198(1), 12-7. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.01.016>
- Higuchi, C. H., Ortiz, B., Berberian, A. A., Noto, C., Cordeiro, Q., Belangero S. I., Pitta, J. C., Gadelha, A., & Bressan, R. A. (2014). Factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in Brazil: convergent validation of the Brazilian version. *Rev Bras Psiquiatr.*, 36(4), 336-9. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1330>
- Janecka, M., Mill, J., Basson, M. A., Goriely, A., Spiers, H., Reichenberg, A., Schalkwyk, L., & Fernandes, C. (2017). Advanced paternal age effects in neurodevelopmental disorders

- review of potential underlying mechanisms. *Transl Psychiatry*, 7(1), e1019.
<https://doi.org/10.1038/tp.2016.294>
- Kahn, J. P. *Angst: Origins of Anxiety and Depression*. Oxford University Press, 2012.
- Kahn, J. P.; Veras, A. B. (2012). *Psychotic Disorders: Comorbidity Detection Promotes Improved Diagnosis and Treatment*. Elsevier.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*, 2(3), 217-250.
- Kastner, A., Begemann, M., Michel, T. M., Everts, S., Stepniak, B., Bach, C., Poustka, L., Becker, J., Banaschewski, T., Dose, M., & Ehrenreich, H. (2015). Autism beyond diagnostic categories: characterization of autistic phenotypes in schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 15, 115. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0494-x>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3616518>
- Lai, M.-C., Kasse, C., Besney, R., Bonato, S., Hull, L., Mandy, W., Szatmari, P. & Ameis, S. H. (2019). Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 6(10), 819-829.
[https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(19\)30289-5](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(19)30289-5)
- Lai, M.-C., Lombardo, M. V., & Baron-Cohen, S. (2014). Autism. *Lancet*, 383(9920), 896-910.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61539-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61539-1)
- Lang, X.-E., Zhu, D., Zhang, G., Du, X., Jia, Q., Yin, G., Chen, D., Xiu, M., Cao, B., Wang, L., Li, X., Soares, J. C., & Zhang, X. Y. (2018). Sex difference in association of symptoms and white matter deficits in first episode and drug-naïve schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 8(281), 281. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0346-9>
- Marder, S. R., & Cannon, T. D. (2019). Schizophrenia. *N Engl J Med.*, 381(18), 1753-1761.
<https://doi.org/10.1056/nejmra1808803>

- Moberget, T., & Ivry, R. B. (2019). Prediction, Psychosis, and the Cerebellum. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 4(9), 820-831. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.06.001>
- Nair, A., Jolliffe, M., Lograsso, Y. S. S., & Bearden, C. E. (2020). A Review of Default Mode Network Connectivity and Its Association with Social Cognition in Adolescents with Autism Spectrum Disorder and Early-Onset Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 614. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00614>
- Osório, F. L., Salum, G. A., Donadon, M. F., Forni-Dos-Santos, L., Loureiro, S. R., & Crippa, J. A. A. (2013). Psychometrics properties of early trauma inventory self-report – short form (ETISR-SR) for the Brazilian context. *PLoS One.*, 8(10), e76337, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076337>
- Parnas, J., & Bovet, P. (1991). Autism in schizophrenia revisited. *Compr Psychiatry*, 32(1), 7-21. [https://doi.org/10.1016/0010-440x\(91\)90065-k](https://doi.org/10.1016/0010-440x(91)90065-k)
- Phillips, J. R., Hewedi, D. H., Eissa, A. M., & Moustafa, A. A. (2015). The cerebellum and psychiatric disorders. *Frontiers in Public Health*, 3(66). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00066>
- Pina-Camacho, L., Boada, L., Díaz-Caneja, C. M., García-Alcón, A., Burdeus, M., Serrano-Drozdowskyj, E., Fraguas, D., Moreno, C., & Parellada, M. (2020). The Positive and negative Syndrome Scale for Schizophrenia Autism Severity Scale (PAUSS) in young people with autism and schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*, 13(3), 118-130. <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2020.09.002>
- Pinkham, A. E., Hopfinger, J. B., Pelfrey, K. A., Piven, J., & Penn, D. L. (2008). Neural bases for impaired social cognition in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Schizophr Res.*, 99(1-3), 164-175. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.10.024>

- Rolls, E. T. (2019). The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action and memory. *Brain Structure and Function*, 224(9), 3001-3018. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01945-2>
- Stoodley, C. J., D'Mello, A. M., Ellegood, J., Jakkamsetti, V., Liu, P., Nebel, M. B., Gibson, J. M., Kelly, E., Meng, F., Cano, C. A., Pascual, J. M., Mostofsky, S. H., Lerch, J. P., & Tsai, P. T. (2017). Altered cerebellar connectivity in autism spectrum disorders and rescue of autism-related behaviors in mice. *Nat neurosci.*, 20(12), 1744-1751. <https://dx.doi.org/10.1038%2Fs41593-017-0004-1>
- Spek, A. A., & Wouters, S. G. M. (2010). Autism and schizophrenia in high functioning adults: Behavioral differences and overlap. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4(4), 709-717. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1016/j.rasd.2010.01.009>
- Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D. M., Bustillo, J., Gur, R. Q., Heckers, S., Malaspina, D., Owen, M. J., Schultz, S., Tsuang, M., Van Os, J., & Carpenter, W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res.*, 150(1), 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.028>
- Toal, F., Bloemen, O. J. N., Deeley, Q., Tunstall, N., Daly, E. M., Page, L., Brammer, M. J., Murphy, K. C., & Murphy, D. G. M. (2009). Psychosis and autism: magnetic resonance imaging study of brain anatomy. *Br J Psychiatry*, 194(5), 418-425. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.049007>
- Vessoni, A. L. (1993). Adaptação e estudo de confiabilidade da escala de avaliação das síndromes positiva e negativa para a esquizofrenia no Brasil. Dissertação [Mestrado em medicina]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo.
- Vita, A., Barlati, S., Deste, G., Rocca, P., Rossi, A., Bertolino, A., Aguglia, E., Amore, M., Bellomo, A., Biondi, M., Carpinello, B., Collantoni, E., Cuomo, A., D'Ambrosio, E., dell' Osso, L., di Giannantonio, M., Giordano, G. M., Marchesi, C., Monteleone, P. ...

- Maj, M. (2020). The influence of autistic symptoms on social and non-social cognition and on real-life functioning in people with schizophrenia: Evidence from the Italian Network for Research on Psychoses multicenter study. *European Psychiatry*, 63(1), e98, 1-9. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.99>
- Volkmar, F. R., & Pauls, D. (2003). Autism. *Lancet*, 362(9390), 1133-1141. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14471-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14471-6)
- Waltereit, R., Banaschewski, T., Meyer-Lindenberg, A., & Poustka, L. (2014). Interaction of neurodevelopmental pathways and synaptic plasticity in mental retardation, autism spectrum disorder and schizophrenia: implications for psychiatry. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 15(7), 507-516.
- Watson, C., Kirkcaldie, M., & Paxinos, G. (2010). *The Brain: An Introduction to Functional Neuroanatomy*. Academic Press.
- Yang, Q., Huang, P., Li, C., Fang, P., Zhao, N., Nan, J., Wang, B., Gao, W., & Cui, L.-B. (2018). Mapping alterations of gray matter volume and white matter integrity in children with autism spectrum disorder: evidence from fMRI findings. *Neuroreport.*, 29(14), 1188-1192. <https://doi.org/10.1097/wnr.0000000000001094>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esquizofrenia é um dos transtornos mais debilitantes e graves, e tem sido amplamente estudada há mais de um século. É um transtorno mental complexo de causa multifatorial e com diferentes manifestações clínicas e prognóstico. Atualmente, sabemos que há a presença de fatores biológicos e genéticos que possivelmente predisõem indivíduos a experiências psicóticas, assim como também há influência de fatores de risco e ambientais e que a presença ou ausência de cada um desses fatores impacta diretamente no curso e desenvolvimento do transtorno.

Entendendo a psicose como uma condição que influencia na gravidade de outros transtornos e que a alta presença de comorbidades na esquizofrenia também gera maior gravidade e pode piorar o prognóstico, este estudo buscou compreender as diferentes associações e relações entre comorbidades prevalentes e a esquizofrenia, principalmente com fenótipos autistas.

Ainda considerando a importância dessas relações, estudou-se um subgrupo de indivíduos com esquizofrenia e fenótipos autistas que possibilitou uma melhor compreensão de como fenótipos autistas, e consequentemente uma possível maior influência do neurodesenvolvimento, afeta no curso, manifestação, evolução e perfil clínico, fatores de risco e epidemiologia desse subgrupo.

No primeiro capítulo foi observada as diferentes comorbidades presentes na esquizofrenia e como elas influenciam no curso da doença, prognóstico e no tratamento. Adicionalmente, foi destacado também a importância de tratar a comorbidade não apenas como aspecto auxiliar na doença, mas entender que exerce influência na gravidade do transtorno. Assim, compreender as diferenças teorias que explicam a importância das

comorbidades e transtornos associados á psicose, pode ser fundamental para melhorar o tratamento e prognóstico, e o entendimento da psicopatologia.

No segundo capítulo, o estudo apontou para diferenças significativas entre o subgrupo de pacientes com esquizofrenia e fenótipos autistas, e subgrupo de pacientes com esquizofrenia sem fenótipos autistas, caracterizado por um perfil clínico, evolução da doença e epidemiologia diferente entre ambos. Esses achados e a comparação entre esses subgrupos possibilita um maior entendimento da relação entre o autismo e a esquizofrenia.

Portanto, observou-se que estudar as possíveis relações das comorbidades na esquizofrenia nos permite compreender como fatores genéticos, ambientais e sociais interagem entre si e afetam o desenvolvimento e curso da esquizofrenia. Acredita-se que a relevância da presente pesquisa está na apresentação de teorias evolutivas e atuais que explicam as possíveis relações entre a esquizofrenia e comorbidades comuns, assim como também por ser o primeiro estudo brasileiro que avalia diferenças significativas entre subgrupos de indivíduos com esquizofrenia e fenótipos autistas, e indivíduos sem fenótipos autistas.

Finalmente, destaca-se a importância da produção de ainda mais pesquisas e trabalhos que visem comparar as diferenças entre tais subgrupos, principalmente estudos epidemiológicos e de neuroimagem que consigam avaliar alterações genéticas, clínicas e neurológicas encontradas frequentemente na literatura em indivíduos com esquizofrenia e fenótipos autistas. Esse tipo de pesquisa possibilita não apenas maior compreensão da associação e influência que existe entre as comorbidades e a esquizofrenia, mas também na chance de um tratamento mais abrangente e melhor prognóstico.

REFERÊNCIAS

- Abdi, Z., & Sharma, T. (2004). Social cognition and its neural correlates in schizophrenia and autism. *CNS Spectr.*, 9(5), 335-343. <https://doi.org/10.1017/s1092852900009317>
- Abu-Akel, A., Apperly, I., Wood, S. J., & Hansen, P. C. (2015). Autism and psychosis expressions diametrically modulate the right temporo-parietal junction. *Social Neuroscience*, 12(5), 506-518. <https://doi.org/10.1080/17470919.2016.1190786>
- Abu-Akel, A. M., Wood, S. J., Hansen, P. C., & Apperly, I. A. (2015). Perspective-taking abilities in the balance between autism tendencies and psychosis proneness. *Proc Biol Sci.*, 282(1808), 20150563. <https://doi.org/10.1098/rspb.2015.0563>
- Aggernaes, B. (2017). Autism: a transdiagnostic, dimensional, construct of reasoning? *Eur J Neurosci.*, 47(6), 515-533. <https://doi.org/10.1111/ejn.13599>
- American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (1st ed.). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1968). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (2nd ed.). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd ed.). American Psychiatric Association, 1980.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). American Psychiatric Association.
- Anderson, K. K., Norman, R., MacDougall, A., Edwards, J., Palaniyappan, L., Lau, C., & Kurdyak, P. (2018). Effectiveness of early psychosis intervention: comparison of service users and nonusers in population-based health administrative data. *American*

- Journal of Psychiatry*, 175(5), 443-452. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17050480>
- Arciniegas, D. B. (2015). Psychosis. *Continuum (Minneap Minn)*, 21(3), 715-736. <https://doi.org/10.1212/01>>
- Aggernaes, B. (2018). Autism: a transdiagnostic, dimensional, construct of reasoning? *European Journal of Neuroscience*, 47, 515-533. <http://doi.org/10.1111/ejn.13599>
- Barneveld, P. S., Pieterse, J., Sonnevile, L., Van Rijn, S., Lahuis, B., Van Engeland, H., & Swaab, H. (2011). Overlap of autistic and schizotypal traits in adolescents with Autism Spectrum Disorders. *Schizophr Res.*, 126(1-3), 231-236. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.004>
- Bebbington, P. & Freeman, D. (2017). Transdiagnostic extension of delusions: schizophrenia and beyond. *Schizophrenia Bulletin*, 43(2), 273-282. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw191>>
- Bevan-Jones, R., Thapar, A., Lewis, G., & Zammit, S. (2012). The association between early autistic traits and psychotic experiences in adolescence. *Schizophrenia Research*, 135(1-3), 164-169. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.037>
- Bhati, M. T. (2013). Defining psychosis: the evolution of DSM-5 schizophrenia spectrum disorders. *Curr Psychiatry Rep.*, 15(11), 409. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0409-9>
- Bicks, L. K., Koike, H., Akbarian, S., & Morishita, H. (2015). Prefrontal Cortex and Social Cognition in Mouse and Man. *Frontiers in Psychiatry*, 6, 1805. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01805>
- Bora, E. (2017). Relationship between insight and theory of mind in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 190, 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.029>

- Bremner, J. D., Vermetten, E., & Mazure, C. M. (2000). Development and preliminary psychometric properties of an instrument for the measurement of childhood trauma: The Early Trauma Inventory. *Depression and Anxiety*, 12(1), 1-12.
[https://doi.org/10.1002/1520-6394\(2000\)12:1<1::AID-DA1>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1520-6394(2000)12:1<1::AID-DA1>3.0.CO;2-W)
- Brosnan, M., Chapman, E., & Ashwin, C. (2014). Adolescents with autism spectrum disorder show a circumspect reasoning bias rather than ‘jumping-to-conclusions’. *J Autism Dev Disord.*, 44(3), 513-520. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1897-5>
- Burne, T. H. J., Eyles, D. W., McGrath, J. J. (2008). Animal models may help fractionate shared and discrete pathways underpinning schizophrenia and autism. *Behavioral and Brain Sciences*, 31(3), 264-265. <https://doi.org/10.1017/S0140525X08004251>
- Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., & Castle, D. J. (2009). Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(2), 383-402.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbn135>
- Carrilho, C. G., Veras, A. B., & Kahn, J. P. (2021). Introduction: Diagnosing Comorbidity Trees in the Forest of Psychosis. In J. P. Kahn & A. B. Veras (Orgs.). *Psychotic Disorders: Comorbidity Detection Promotes Improved Diagnosis and Treatment*. Elsevier: Saunders. 1st edition.
- Catalan, A., Simons, C. J. P., Bustamante, S., Olazabal, N., Ruiz, E., Artaza, M. G. ... & Gonzales-Torres, M. A. (2015). Data gathering bias: trait vulnerability to psychotic symptoms? *PLoS One*, 10(8): e0135761. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132442>
- Chan, V. (2017). Schizophrenia and psychosis: Diagnosis, current research trends, and model treatment approaches with implications for transitional age youth. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 26(2), 341-366.
<https://doi.org/10.1016/j.chc.2016.12.014>

- Chen, H., Uddin, L. Q., Duan, X., Zheng, J., Long, Z., Zhang, Y., Guo, X., Zhang, Y., Zhsao, J., & Chen, H. (2017). Shared atypical default mode and salience network functional connectivity between autism and schizophrenia. *Autism Res.*, 10(11), 1776-1786, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5685899/#>
- Chisholm, K., Lin, A., Abu-Akel, A., & Wood, S. J. (2015). The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of eight alternative models of co-occurrence. *Neurosci Biobehav Rev.*, 55, 173-183. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.012>
- Chua, S. E. & Murray, R. M. The neurodevelopmental theory of schizophrenia: evidence concerning structure and neuropsychology. **Annals of Medicine**, v.28, n.6, p.547-555, 1996. <<https://doi.org/10.3109/07853899608999119>>
- Clark, D. L., Boutros, N. N., & Mendez, M. F. (2010). *The Brain and Behavior: An Introduction to Behavioral Neuroanatomy*. Cambridge University Press.
- Crespi, B., & Badcock, C. (2008). Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain. *Behav Brain Sci.*, 31(3), 241-261. <https://doi.org/10.1017/s0140525x08004214>
- Deste, G., Barlati, S., Gregorelli, M., Lisoni, J., Turrina, C., Valsecchi, P., & Vita, A. (2018). Looking through autistic features in schizophrenia using the PANSS Autism Severity Score (PAUSS). *Psychiatry Research*, 270, 764-768. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.10.074>
- Deste, G., Vita, A., Penn, D. L., Pinkham, A. E., Nibbio, G., & Harvey, P. D. (2020). Autistic symptoms predict social cognitive performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.*, 215, 113-119. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.11.008>
- Farrell, M. (2018). *Psychosis under discussion: How we talk about madness*. London and New York: Routledge.

- Fusar-Poli, P., Yung, A. R., McGorry, P. & Van Os, J. (2014). Lessons learned from the psychosis high-risk state: towards a general staging model of prodromal intervention. *Psychological Medicine*, 44(1), 17-24. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000184>
- Gaevel, W. & Zielasek, J. (2015). Focus on psychosis. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(1), 9-18. PMID: 25987859.
- Guloksuz, S. & Van Os, J. (2018). The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychological Medicine*, 48(2), 229-244. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001775>
- Hallerbäck, M. U., Lugnegård, T., & Gillberg, C. (2012). Is autism spectrum disorder common in schizophrenia? *Psychiatry Res.*, 198(1), 12-7. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.01.016>
- Higuchi, C. H., Ortiz, B., Berberian, A. A., Noto, C., Cordeiro, Q., Belangero S. I., Pitta, J. C., Gadelha, A., & Bressan, R. A. (2014). Factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in Brazil: convergent validation of the Brazilian version. *Rev Bras Psiquiatr.*, 36(4), 336-9. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1330>
- Howes, O. D., McCutcheon, R., Owen, M. J. & Murray, R. M. (2017). The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 81(1), 9-20. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.014>
- Howes, O. D. & Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*, 383(9929), 1677-1687. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62036-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62036-X)
- Janecka, M., Mill, J., Basson, M. A., Goriely, A., Spiers, H., Reichenberg, A., Schalkwyk, L., & Fernandes, C. (2017). Advanced paternal age effects in neurodevelopmental disorders – review of potential underlying mechanisms. *Transl Psychiatry*, 7(1), e1019. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.294>

- Jones, R. M., Cadby, G., Melton, P. E., Abraham, L., Whitehouse, A. J., & Moses, E. K. (2013). Genome-wide association study of autistic-like traits in general population study of young adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(658), 1-10.
- Kahn, J. P. (2013). *Angst: Origins of depression and anxiety*. New York: Oxford University Press.
- Kahn, J. P., Bombassaro, T. & Veras, A. B. (2018). Comorbid schizophrenia and panic anxiety: panic psychosis revisited. *Psychiatric Annals*, 48(12), 561-565.
<https://doi.org/10.3928/00485713-20181113-01>
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D. ... & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(15067). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Kaplan, H., Sadock, B. & Grebb, J. *Compêndio de Psiquiatria: Ciência do comportamento e psiquiatria clínica* (9th ed). Porto Alegre: Artes Médicas.
- Kastner, A., Begemann, M., Michel, T. M., Everts, S., Stepniak, B., Bach, C., Poustka, L., Becker, J., Banaschewski, T., Dose, M., & Ehrenreich, H. (2015). Autism beyond diagnostic categories: characterization of autistic phenotypes in schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 15, 115. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0494-x>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3616518>
- Kim, S. Y., Shin, J. E., Lee, Y. I., Kim, H. L., Jo, H. J. & Choi, S. H. (2018). Neural evidence for persistent attentional bias to threats in patients with social anxiety disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 13(12), 1327-1336.

- Kincaid, D., Doris, M., Shannon, C., & Mulholland, C. (2017). What is the prevalence of Autism Spectrum Disorder and ASD traits in psychosis? A systematic review. *Psychiatry Research*, 250, 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.017>
- Lai, M.-C., Kasse, C., Besney, R., Bonato, S., Hull, L., Mandy, W., Szatmari, P. & Ameis, S. H. (2019). Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 6(10), 819-829. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(19\)30289-5](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(19)30289-5)
- Lai, M.-C., Lombardo, M. V., & Baron-Cohen, S. (2014). Autism. *Lancet*, 383(9920), 896-910. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61539-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61539-1)
- Lang, X.-E., Zhu, D., Zhang, G., Du, X., Jia, Q., Yin, G., Chen, D., Xiu, M., Cao, B., Wang, L., Li, X., Soares, J. C., & Zhang, X. Y. (2018). Sex difference in association of symptoms and white matter deficits in first episode and drug-naïve schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 8(281), 281. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0346-9>
- Marder, S. R., & Cannon, T. D. (2019). Schizophrenia. *N Engl J Med.*, 381(18), 1753-1761. <https://doi.org/10.1056/nejmra1808803>
- McGorry, P. D., Hartmann, J. A., Spooner, R. & Nelson, B. (2018). Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic. *World Psychiatry.*, 17(2), 133-142. <https://dx.doi.org/10.1002%2Fwps.20514>
- Mubarik, A. & Tohid, H. (2016). Frontal lobe alterations in schizophrenia: a review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 38(4), 198-206. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2015-0088>
- Murray, R. M., Bhavssar, V., Tripoli, G. & Howes, O. (2017). 30 Years on: How the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia morphed into the developmental risk factor model of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 43(6), 1190-1196. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx121>

- Murray, R. M., Jones, P. B., Sussere, E., Van Os, J. & Cannon, M. (2003). *The epidemiology of schizophrenia*. New York, NY: Cambridge University Press.
- Moberget, T., & Ivry, R. B. (2019). Prediction, Psychosis, and the Cerebellum. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 4(9), 820-831. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.06.001>
- Nair, A., Jolliffe, M., Lograsso, Y. S. S., & Bearden, C. E. (2020). A Review of Default Mode Network Connectivity and Its Association with Social Cognition in Adolescents with Autism Spectrum Disorder and Early-Onset Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 614. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00614>
- Nair, A., Palmer, E. C., Aleman, A. & David, A. S. (2014). Relationship between cognition, clinical and cognitive insight in psychotic disorders: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 152(1), 191-200. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.033>
- Nesse, R. N. (2004). Cliff-edged fitness functions and the persistence of schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences*, 27(6), 862-863.
- Osório, F. L., Salum, G. A., Donadon, M. F., Forni-Dos-Santos, L., Loureiro, S. R., & Crippa, J. A. A. (2013). Psychometrics properties of early trauma inventory self-report – short form (ETISR-SR) for the Brazilian context. *PLoS One.*, 8(10), e76337, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076337>
- Parnas, J., & Bovet, P. (1991). Autism in schizophrenia revisited. *Compr Psychiatry*, 32(1), 7-21. [https://doi.org/10.1016/0010-440x\(91\)90065-k](https://doi.org/10.1016/0010-440x(91)90065-k)
- Phillips, J. R., Hewedi, D. H., Eissa, A. M., & Moustafa, A. A. (2015). The cerebellum and psychiatric disorders. *Frontiers in Public Health*, 3(66). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00066>

- Pina-Camacho, L., Boada, L., Díaz-Caneja, C. M., García-Alcón, A., Burdeus, M., Serrano-Drozdzowskyj, E., Fraguas, D., Moreno, C., & Parellada, M. (2020). The Positive and negative Syndrome Scale for Schizophrenia Autism Severity Scale (PAUSS) in young people with autism and schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*, 13(3), 118-130. <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2020.09.002>
- Pinkham, A. E., Hopfinger, J. B., Pelphrey, K. A., Piven, J., & Penn, D. L. (2008). Neural bases for impaired social cognition in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Schizophr Res.*, 99(1-3), 164-175. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.10.024>
- Quattrone, D.; Di Forti, M., Gayer-Anderson, C., Ferraro, L., Jongsman, H. E., Tripoli, G. ... & Reininghaus, U. (2019). Transdiagnostic dimensions of psychopathology at first episode psychosis: findings from the multinational EU-GEI study. *Psychological Medicine*, 49(8), 1378-1391. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002131>
- Rolls, E. T. (2019). The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action and memory. *Brain Structure and Function*, 224(9), 3001-3018. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01945-2>
- Rutigliano, G., Valmaggia, L., Landi, P., Frascarelli, M., Cappucciati, M., Sear, V. ... & Fusar-Poli, P. (2016). Persistence or recurrence of non-psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. *Journal of Affective Disorders*, 203, 101-110. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.053>
- Savitz, A. J., Kahn, T. A., McGovern, K. E. & Kahn, J P. (2011). Carbon dioxide induction of panic anxiety in schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatry Research*, 189(1), 38-42. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.06.008>

- Scheepers, F. E., Mul, J., Boer, F. & Hoogendijk, W. J. (2018). Psychosis as an evolutionary adaptative mechanism to changing environments. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 237.
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00237>
- Stoodley, C. J., D'Mello, A. M., Ellegood, J., Jakkamsetti, V., Liu, P., Nebel, M. B., Gibson, J. M., Kelly, E., Meng, F., Cano, C. A., Pascual, J. M., Mostofsky, S. H., Lerch, J. P., & Tsai, P. T. (2017). Altered cerebellar connectivity in autism spectrum disorders and rescue of autism-related behaviors in mice. *Nat neurosci.*, 20(12), 1744-1751.
<https://dx.doi.org/10.1038%2Fs41593-017-0004-1>
- Spek, A. A., & Wouters, S. G. M. (2010). Autism and schizophrenia in high functioning adults: Behavioral differences and overlap. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4(4), 709-717. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1016/j.rasd.2010.01.009>
- Tamminga, C. A., Sirovatka, P. J., Regier, D. A. & Van Os, J. (2009). *Deconstructing psychosis: Refining the research agenda for DSM-V*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D. M., Bustillo, J., Gur, R. Q., Heckers, S., Malaspina, D., Owen, M. J., Schultz, S., Tsuang, M., Van Os, J., & Carpenter, W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res.*, 150(1), 3-10.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.028>
- Toal, F., Bloemen, O. J. N., Deeley, Q., Tunstall, N., Daly, E. M., Page, L., Brammer, M. J., Murphy, K. C., & Murphy, D. G. M. (2009). Psychosis and autism: magnetic resonance imaging study of brain anatomy. *Br J Psychiatry*, 194(5), 418-425.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.049007>
- Upthegrove, R., Marwaha, S. & Birchwood, M. (2017). Depression and schizophrenia: cause, consequence, or transdiagnostic issue? *Schizophrenia Bulletin*, 43(2), 240-244.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbw097>

- Van Os, J. (2015). The transdiagnostic dimension of psychosis: implications for psychiatric nosology and research. *Shanghai Arch Psychiatry*, 27(2), 82-86.
<https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.215041>
- Van Os, J. & Reininghaus, U. (2016). Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry*, 15(2), 118-124.
<https://doi.org/10.1002/wps.20310>
- Veras, A. B., Cougo, S., Meira, F., Peixoto, C., Barros, J. A., Nardi, A. E. ... & Kahn, J. P. (2017). Schizophrenia dissection by five anxiety and depressive subtype comorbidities: clinical implications and evolutionary perspective. *Psychiatry Research*, 257, 172-178. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.07.048>
- Vessoni, A. L. (1993). Adaptação e estudo de confiabilidade da escala de avaliação das síndromes positiva e negativa para a esquizofrenia no Brasil. Dissertação [Mestrado em medicina]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo.
- Vita, A., Barlati, S., Deste, G., Rocca, P., Rossi, A., Bertolino, A., Aguglia, E., Amore, M., Bellomo, A., Biondi, M., Carpiniello, B., Collantoni, E., Cuomo, A., D'Ambrosio, E., dell' Osso, L., di Giannantonio, M., Giordano, G. M., Marchesi, C., Monteleone, P. ... Maj, M. (2020). The influence of autistic symptoms on social and non-social cognition and on real-life functioning in people with schizophrenia: Evidence from the Italian Network for Research on Psychoses multicenter study. *European Psychiatry*, 63(1), e98, 1-9. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.99>
- Volkmar, F. R., & Pauls, D. (2003). Autism. *Lancet*, 362(9390), 1133-1141.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14471-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14471-6)
- Waltereit, R., Banaschewski, T., Meyer-Lindenberg, A., & Poustka, L. (2014). Interaction of neurodevelopmental pathways and synaptic plasticity in mental retardation, autism

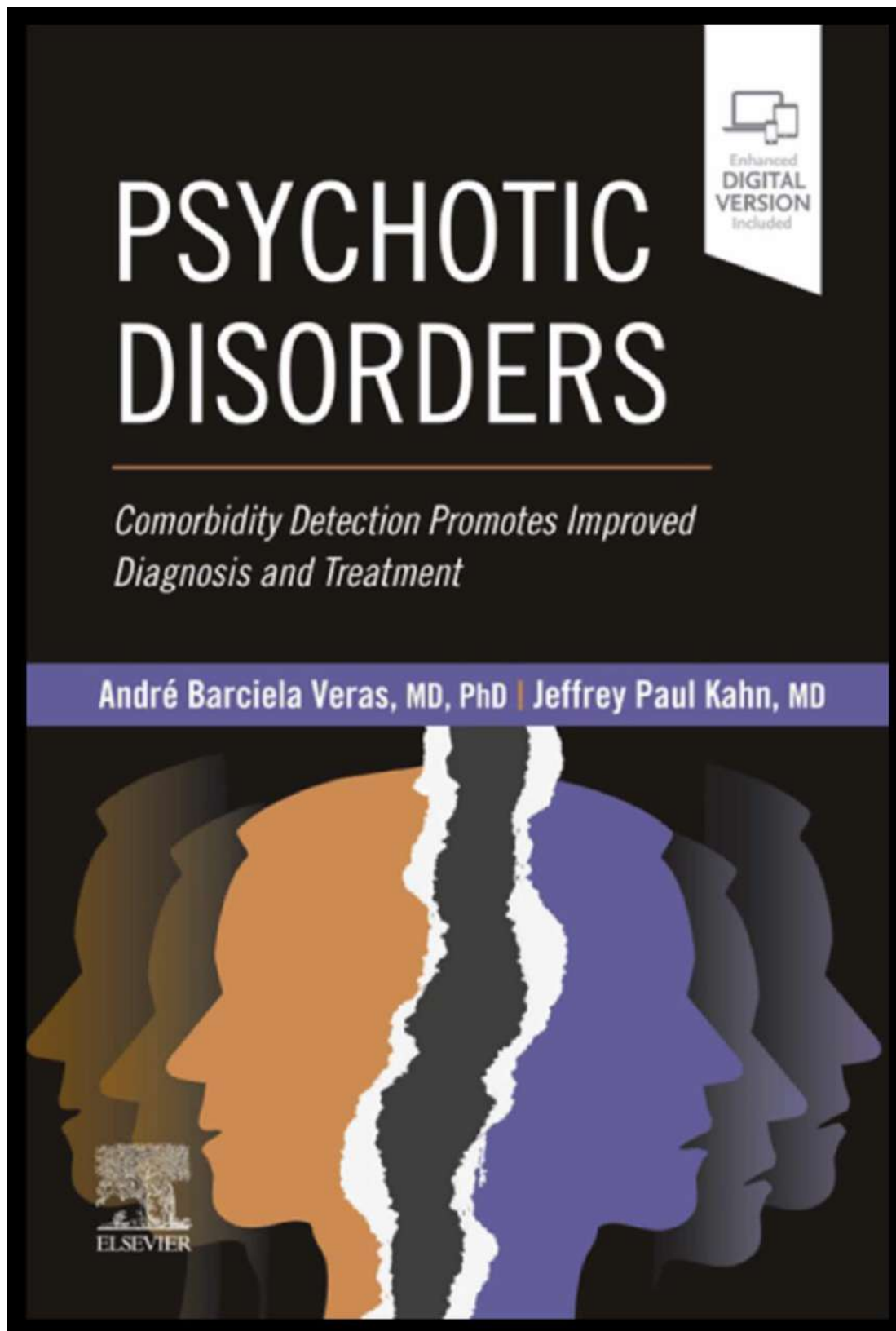
spectrum disorder and schizophrenia: implications for psychiatry. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 15(7), 507-516.

Watson, C., Kirkcaldie, M., & Paxinos, G. (2010). *The Brain: An Introduction to Functional Neuroanatomy*. Academic Press.

Yang, Q., Huang, P., Li, C., Fang, P., Zhao, N., Nan, J., Wang, B., Gao, W., & Cui, L.-B. (2018). Mapping alterations of gray matter volume and white matter integrity in children with autism spectrum disorder: evidence from fMRI findings. *Neuroreport*, 29(14), 1188-1192. <https://doi.org/10.1097/wnr.0000000000001094>

Zalpuri, I. & Rothschild, A. J. Does psychosis increase the risk of suicide in patients with major depression? A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 198, 23-31. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.035>

ANEXO A – Diagnosticando Comorbidades na Psicose



Elsevier

1600 John F. Kennedy Blvd.

Ste 1800

Philadelphia, PA 19103-2899

PSYCHOTIC DISORDERS: COMORBIDITY DETECTION PROMOTES IMPROVED
DIAGNOSIS AND TREATMENT

ISBN: 978-0-323-68309-8

Inkling ISBN: 978-0-323-68311-1

Copyright © 2021 by Elsevier Inc. All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher. Details on how to seek permission, further information about the Publisher's permissions policies and our arrangements with organizations such as the Copyright Clearance Center and the Copyright Licensing Agency, can be found at our website: www.elsevier.com/permissions .

This book and the individual contributions contained in it are protected under copyright by the Publisher (other than as may be noted herein).

Notice

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by Elsevier, authors, editors or contributors for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein.

International Standard Book Number: 978-0-323-68309-8

Content Strategist: Joslyn Chaiprasert-Paguio

Content Development Specialist: Kevin Travers

Publishing Services Manager: Deepthi Unni

Project Manager: Srividhya Vidhyashankar

Design Direction: Ryan Cook



CHAPTER 1

Introduction: Diagnosing Comorbidity Trees in the Forest of Psychosis

Carolina Gomes Carrilho

André Barciela Veras

Jeffrey Paul Kahn

Definition of Functional Psychosis

p. 1

Primeval social instincts helped safeguard both ancient human groups and modern animal groups of all kinds, but we humans also have an evolutionary advantage when it comes to consciousness. That ability to think about thinking has helped us evaluate environmental and interpersonal situations, readapt, reorganize environments, and inform our social interactions and other needs. So, conscious reason has allowed humans to adapt and prosper beyond the reach of other species. Our consciousness instinct is responsible for moderating our primeval social instincts.¹ However, a decrease of that rational consciousness can allow the reemergence of instinctual perceptions and beliefs, leading to heightened prominence of social instincts and to frightening concerns.

With consciousness, we humans can overcome biological social instincts, and we can better rely on reasoning to achieve better outcomes in both challenging and promising

situations. Consciousness and self-awareness are adaptive traits that can improve human life when focused on ourselves and especially when focused on others. However, when consciousness decreases and social instincts emerge, we have a loss of contact with reality and with normal social functioning. When extreme, these unmoderated socially instinctive beliefs can be called “psychosis,” as in the overused but paradigmatically termed “schizophrenia.”

p. 2

Eugene Bleuler (1857–1939) described “The Group of Schizophrenias” with a presumed biological cause. Considering how our inner unconscious holds much of our social instinct, it is remarkable that Bleuler, in coining the term “schizophrenia” in 1908, understood it as an illness where the brain splits apart between a conscious mind (think conscious reason) and an inner unconscious (think social instinct), so that the inner unconscious then dominates. Although primeval social instincts are adaptive to a point even today, when they are too dominant, they can contribute to psychotic experiences.¹

Psychosis is a clinical category with various symptoms, and diagnosis is possible only through psychotic clinical manifestations, rather than through laboratory, genetic, and neuroimaging investigation.² According to the American Psychiatric Association’s (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.; DSM-5), psychotic features are defined by such alterations as delusions, hallucinations, disorganized thinking or speech, disorganized or abnormal motor behavior, and negative symptoms.³

Although psychosis includes a spectrum of several disorders, schizophrenia is only approximately 30% of the psychotic spectrum. Even so, it has been 10 times more researched than the other 70% of psychotic disorders. In clinical practice and public awareness, the term “schizophrenia” has been used to epitomize the nature of all psychosis types, even those with brief psychotic episodes, and those considered at ultra-high risk (UHR) for schizophrenia. And because schizophrenia is a chronic and progressive disorder, many professionals prefer to substitute diagnoses that suggest a better clinical outcome. Indeed, when psychotic patients do recover substantially, they are usually considered ineligible for the chronic diagnosis called schizophrenia.⁴

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Version date: 09/09/15

Page 1 of 5

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo:	Estudo genético de coorte em psiquiatria entre afrodescendentes: Esquizofrenia e Transtorno Bipolar
Pesquisador responsável:	André Barciela Veras Universidade Católica Dom Bosco (UCDB) Pós-graduação em Psicologia da Saúde Av. Tamandaré, 6000. Jardim Seminário Campo Grande-MS, 79117-900 (67) 3312-3605
Contato de emergência:	André B. Veras (67) 30281008 (67) 99228119
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos:	Comitê de Ética em Pesquisa da UCDB Av. Tamandaré, 6000. Jardim Seminário Campo Grande-MS, 79117-900 (67) 3312-3300 e 3312-3800

1. Sobre ser voluntário nesta pesquisa.

Você está sendo convidado para fazer parte de uma pesquisa científica. Sua participação é voluntária, o que significa que você pode escolher se deseja ou não participar deste estudo.

As pessoas que concordam em participar de uma pesquisa são chamadas “participantes” ou “participantes de pesquisa”. Esses nomes são usados em todo o termo de consentimento. Antes de você tomar sua decisão, você precisará saber como será o estudo, quais serão seus possíveis riscos e benefício e o que os participantes deverão fazer. Você pode escolher conversar sobre o estudo e sobre este termo de consentimento com a sua família, amigos ou profissionais que cuidem da sua saúde. Se você tiver qualquer dúvida sobre esta pesquisa ou sobre este termo de consentimento, pedimos que nos pergunte o que quiser. Caso você escolha participar do estudo, este termo de consentimento deverá ser assinado em duas vias, ficando uma retida com o pesquisador responsável/pessoa por ele delegada e a outra com o participante/responsável legal.

2. Qual é o objetivo deste estudo?

O Estudo Genético de Coorte em Psiquiatria (Genomic Psychiatric Cohort Study - GPC) é um grande estudo de populações que já avaliou cerca de 10 mil pacientes com esquizofrenia, 5 mil pacientes com Transtorno Bipolar, 3 mil familiares de pacientes e 15 mil participantes saudáveis sem história pessoal ou familiar de esquizofrenia ou transtorno bipolar. Fundado na Universidade do Sul da Califórnia (University of Southern California - USC), esta pesquisa é sobre a genética de problemas mentais graves como a esquizofrenia e o transtorno bipolar. Estes transtornos mentais não têm cura e suas causas não são conhecidas, afetando aproximadamente 1% das pessoas de todo o mundo. A Universidade Católica Dom Bosco (UCDB), em parceria com o Centro Médico da Universidade de Nova York (New York University Medical Center - NYUMC), formou um centro colaborador para participar e ajudar o GPC. Este estudo irá colher amostras genéticas de pacientes com esquizofrenia, transtorno bipolar e de

pessoas saudáveis, Essas amostras são importantes para estudarmos as várias causas genéticas dos problemas mentais sobre os quais já falamos.

3. Por quanto tempo você participará do estudo? Quantos outros participantes também participarão do estudo?

Caso você concorde em participar, faremos uma avaliação inicial de aproximadamente meia hora. Logo depois, caso você concorde em continuar, faremos uma entrevista baseada em um questionário que deve durar mais ou menos 2 horas. Calculamos que 1 mil participantes devem participar desta pesquisa, sendo 500 no Brasil (UCDB) e 500 nos Estados Unidos (NYULMC):

Os participantes serão distribuídos da seguinte maneira:

500 participantes com esquizofrenia ou transtorno bipolar

500 participantes saudáveis sem história familiar e pessoal de esquizofrenia ou transtorno bipolar

4. O que pediremos para o participante fazer?

Pediremos para os participantes responderem um rápido questionário para rastrear situações ligadas a problemas mentais e depois responderem uma entrevista para avaliação do diagnóstico de problemas mentais, além da doação de uma pequena amostra de sangue de 50 ml, o equivalente a 4 colheres de sopa. Você só precisará doar a amostra de sangue uma única vez, mas este procedimento é uma parte importante do estudo. A amostra de sangue será coletada por um profissional treinado, assim como é feito em um exame de sangue comum. Talvez seja preciso entrarmos em contato com você no futuro para sabermos como está andando sua saúde, mas faremos este contato somente se você quiser e autorizar.

Entrevista

A entrevista inicial durará cerca de 30 minutos para ser preenchida por um dos pesquisadores. Ela poderá ser feita agora ou marcada para um outro horário. Se você concordar, devemos fazer uma entrevista para avaliação do diagnóstico de um problema mental, com mais ou menos 2 horas de duração.

Famíliares

Poderemos perguntar se você está interessado em chamar seus pais ou outros membros da família para saber se eles gostariam de participar da pesquisa também. Neste caso, seria bom que você falasse com eles primeiro para saber se estão interessados em participar. Caso eles se interessem, os pesquisadores entrarão em contato com eles. Caso seja feito o contato, faremos perguntas para saber mais sobre a sua história familiar e sobre a sua saúde. Qualquer informação que seus familiares fornecerem sobre você será mantida em sigilo e não será passada para outros membros da família. A participação dos seus familiares não é obrigatória para que você participe do estudo.

As informações do questionário de rastreio e da entrevista de avaliação do diagnóstico, assim como as informações trazidas por sua família, serão usadas para confirmar o diagnóstico dos problemas mentais dos participantes, caso existam.

5. Avaliação genética

O material genético (DNA) será retirado da sua amostra de sangue. Parte da sua amostra de sangue será guardada para que outros materiais (ex. proteínas e células) sejam extraídos no futuro. Os genes encontrados nas células contêm as instruções de como seu corpo se desenvolve e se comporta, determinando características físicas como a cor do seu cabelo e dos seus olhos.

Células do seu sangue serão usadas para criar um tecido vivo chamado "linhagem celular", que pode ser guardado no laboratório. Isto fará com que aos pesquisadores tenham uma amostra ilimitada das suas células sem precisar pedir novamente que você doe mais amostras de sangue. As células guardadas no laboratório fornecerão material genético e biológico adicional. Nenhuma informação permitirá que saibam que as amostras são suas, protegendo o anonimato do seu material genético. No lugar de nomes, as amostras serão guardadas por códigos como por exemplo #123-45678.

A pesquisa fará também uma análise completa dos genes existentes no seu DNA. Normalmente, as pesquisas analisam apenas alguns genes estariam ligados com problemas de saúde. Em uma análise completa dos genes, todos ou a maior parte dos seus genes é analisada a usada pelos pesquisadores para investigar as ligações entre o DNA e problemas como a esquizofrenia e o transtorno bipolar. Os dados genéticos dos participantes com estes problemas mentais serão comparados com os dos participantes sem estes problemas. As diferenças entre estes dois grupos podem revelar que certos genes estão ligados com o risco de desenvolver problemas mentais, com a forma como estes problemas evoluem e com as respostas aos tratamentos.

Nenhuma informação específica sobre os seus genes será fornecida para qualquer pessoa como seus familiares ou seus profissionais de saúde sem a sua autorização. Isto porque ainda não se conhece a importância desses dados para a saúde ou a forma de aplicá-los para cada indivíduo com ou sem problemas mentais.

Os dados dos seus DNA ficarão guardados no repositório central do GPC, situado na Universidade do Sul da Califórnia - USC, EUA, assim como suas amostras identificadas por um código e suas informações clínicas, também identificadas apenas por um código.

6. Quais são os possíveis riscos ou desconfortos?

Entrevista

Algumas das perguntas que serão realizadas na entrevista podem fazer você se sentir ansioso ou chateado. Você não precisa responder qualquer pergunta que você não queira. Você também pode parar a entrevista a qualquer momento. Apesar do risco de que as entrevistas causem algum desconforto, este risco é normalmente baixo. Os entrevistadores estão cientes deste risco e estarão atentos aos seus sentimentos para evitar desconfortos.

Doação de amostra de sangue

Pode haver algum leve desconforto ou dor no momento da coleta de sangue. Alguns participantes podem apresentar leve vermelhidão e inflamação no local. As amostras de sangue serão coletadas por profissionais capacitados e experientes no procedimento. O risco deste procedimento é mínimo, semelhante ao de uma coleta comum para a realização de exames de sangue e podendo ser realizado mesmo se você estiver grávida.

Contato com familiares

Perguntar para seus familiares se eles estão interessados em participar da pesquisa pode causar algum constrangimento. Você pode escolher não perguntar isto para seus familiares, sem afetar sua participação no estudo.

7. Quais são os possíveis benefícios?

Através da utilização de instrumentos de avaliação para pesquisa, problemas de saúde que passa despercebidos normalmente podem ser identificadas e direcionadas para tratamento. A equipe de pesquisa garantirá sem qualquer custo o acesso aos tratamentos gratuitos especializados necessários para os problemas identificados na avaliação com os instrumentos e na avaliação genética. Todo indivíduo pode ter acesso a seus dados genéticos, desta maneira, todo o participante terá acesso gratuito ao resultado do seu exame genético e receberá o aconselhamento genético adequado pela equipe de pesquisa, também sem qualquer custo.

Caso as pesquisas de identificação de genes ligados com a esquizofrenia e com o Transtorno Bipolar sejam bem-sucedidas, melhores recursos de diagnóstico e melhores tratamentos podem surgir no futuro.

Não haverá qualquer pagamento, doação ou “brinde” para os participantes, assim como não haverá cobrança material ou em dinheiro de qualquer espécie para a sua participação. Por outro lado, todo o gasto necessário para a sua participação como passagens e alimentação, sua e do seu acompanhante, será ressarcido pelo pesquisador responsável.

8. O que devo fazer se me sentir prejudicado por este estudo?

Caso você se sinta prejudicado em qualquer momento do estudo, por favor, entre em contato com o coordenador dos centros brasileiros do GPC, Professor André Barciela Veras, no telefone (067) 99228119 ou no e-mail barcielaveras@hotmail.com. No caso de qualquer complicação de saúde, o coordenador adotará todas as medidas em parceria com a equipe da pesquisa e os centros de saúde para garantir a atenção adequada.

Caso você tenha dúvidas sobre os aspectos éticos deste estudo, por favor, entre em contato com o Professor André B. Veras. Caso não se sinta satisfeito com os esclarecimentos oferecidos pelo coordenador da pesquisa e continue se sentindo prejudicado, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Universidade Católica Dom Bosco (UCDB). O CEP-UCDB, é a instituição responsável pela autorização e fiscalização ética deste estudo.

Você terá direito às indenizações previstas pela lei brasileira diante de qualquer dano provocado pelos procedimentos desta pesquisa, assim como direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos ou indiretos e imediatos ou tardios causados pelos procedimentos desta pesquisa pelo tempo que for necessário, garantido pelo pesquisador responsável

Posso mudar de ideia e desistir da permissão de uso das minhas informações?

Todo o indivíduo tem o direito de retirar a qualquer momento seu material genético de bancos onde se encontre armazenado, sendo assim, você pode voltar atrás na sua decisão de permitir acesso das suas informações pessoais e genéticas em qualquer momento. Neste caso, você também deve entrar em contato com o Professor André B. Veras. A retirada do consentimento de guarda dos dados genéticos humanos armazenado em bancos deverá ser realizada por escrito e assinada, e que pode acontecer a qualquer tempo, sem prejuízo ao participante da pesquisa, com validade a partir da data da comunicação da decisão.

9. Possível uso futuro das suas informações.

O GPC gostaria de armazenar todas as informações e materiais coletados nesta pesquisa em um grande banco de dados chamada Repositório do Instituto Nacional de Saúde Mental, situado nos Estados Unidos da América, mais precisamente na Universidade do Sul da Califórnia (USC). Inúmeros outros centros de pesquisa enviarão informações para este grande banco de dados. Este banco servirá para a realização de novos estudos no futuro e será acessada por pesquisadores de várias partes do mundo. Lembramos que seus dados, quando armazenados neste banco de dados, não estarão identificados, impedindo que estranhos saibam sobre você. Para o uso futuro dos dados, cada novo estudo estará condicionado à: (a) apresentação de novo projeto de pesquisa para ser analisado e aprovado pelo Sistema CEP/CONEP e (b) obrigatoriamente, a um novo consentimento do participante de pesquisa por meio de um TCLE específico referente ao novo projeto de pesquisa. No caso da perda ou destruição da seu material (sangue, células do sangue, DNA das células do sangue) ou no caso do fechamento do banco de dados onde seu material será armazenado, você será informado do ocorrido pelos membros da pesquisa.

Este termo será elaborado em duas vias, RUBRICADAS EM TODAS AS SUAS PÁGINAS e assinadas, ao seu término, PELO CONVIDADO A PARTICIPAR DA PESQUISA, ou por seu representante legal, assim como pelo PESQUISADOR RESPONSÁVEL, ou membro da equipe.

Ao assinar este termo, você concorda livremente em participar deste estudo e declara ter sido adequadamente esclarecido a respeito da pesquisa.

Nome do Voluntário (participante da
pesquisa)

Assinatura do voluntário

Data

Nome do pesquisador responsável

Assinatura do pesquisador

Data

ANEXO C – Escala das Síndromes Negativa e Positiva (PANSS)

PANSS (1)

1 = AUSENTE
5 = MORERADAMENTE GRAVE

2 = MÍNIMO
6 = GRAVE

3 = LEVE
7 = EXTREMO

ESCALA POSITIVA (P)

1	DELÍRIOS
2	DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL
3	COMPORTAMENTO ALUCINATÓRIO
4	EXCITAÇÃO
5	GRANDIOSIDADE
6	DESCONFIANÇA/PERSEGUIÇÃO
7	HOSTILIDADE

SUB-TOTAL

1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7

ESCALA NEGATIVA (N)

1	EMBOTAMENTO AFETIVO
2	RETRAIMENTO EMOCIONAL
3	CONTATO POBRE
4	RETRAIMENTO SOCIAL PASSIVO/APÁTICO
5	DIFICULDADE NO PENSAMENTO ABSTRATO
6	FALTA DE ESPONTANEIDADE NA FLUENCIA DA CONVERSA
7	PENSAMENTO ESTEREOTIPADO

SUB-TOTAL

1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7

ESCALA DE PSICOPATOLOGIA GERAL (G)

1	PREOCUPAÇÃO SOMÁTICA
2	ANSIEDADE
3	SENTIMENTOS DE CULPA
4	TENSÃO
5	MANEIRISMO E POSTURA
6	DEPRESSÃO
7	RETARDO MOTOR
8	FALTA DE COOPERAÇÃO
9	CONTEÚDO INCOMUM DO PENSAMNETO
10	DESORIENTAÇÃO
11	ATENÇÃO POBRE
12	FALTA DE JULGAMENTO E INSIGHT
13	AMBIGÜALÊNCIA VOLITIVA
14	POBREZA NO CONTROLE DOS IMPULSOS
15	PREOCUPAÇÃO
16	ESQUIVA SOCIAL ATIVA

SUBTOTAL

1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7

SCORE TOTAL DA PANSS (somados os três subtotaís)

ANEXO D – Inventário de Auto-avaliação de Traumas Precoces – Versão Reduzida

Inventário de Auto-Avaliação de Traumas Precoces - Versão Reduzida (IAATP-VR)

COPYRIGHT: J. Douglas Bremner (2009). Tradução para o português do Brasil: Flávia de Lima Osório, Kátia Crúvinel Arrais, Ila Marques Porto Linares, João Paulo Machado de Sousa, Ana Vilela Mendes, José Alexandre de Souza Crippa (2010)

Identificação: _____ Idade: _____ Data da avaliação: _____

Parte 1. Traumas Gerais. Antes da idade de 18 anos

1.	Você já foi exposto a algum desastre natural com ameaça a sua vida?	SIM	NÃO
2.	Você já se envolveu em um acidente grave?	SIM	NÃO
3.	Você já sofreu um ferimento ou uma doença grave?	SIM	NÃO
4.	Você já presenciou a morte ou alguma doença grave em seus pais ou responsáveis?	SIM	NÃO
5.	Você vivenciou o divórcio ou separação de seus pais?	SIM	NÃO
6.	Você já presenciou a morte ou um ferimento grave em um dos seus irmãos?	SIM	NÃO
7.	Você já presenciou a morte ou um ferimento grave em um amigo?	SIM	NÃO
8.	Você já presenciou situações de violência dirigida a outras pessoas, incluindo membros da sua família?	SIM	NÃO
9.	Alguém na sua família já sofreu de algum transtorno mental ou psiquiátrico, ou já teve um surto?	SIM	NÃO
10.	Os seus pais ou responsáveis já tiveram problemas com alcoolismo ou abuso de drogas?	SIM	NÃO
11.	Você já viu alguém assassinado?	SIM	NÃO

Parte 2. Castigo Físico. Antes da idade de 18 anos

1.	Você já recebeu um tapa no rosto?	SIM	NÃO
2.	Você já foi queimado com água quente, cigarro ou alguma outra coisa?	SIM	NÃO
3.	Você já recebeu socos ou chutes?	SIM	NÃO
4.	Você já foi atingido por algum objeto arremessado contra você?	SIM	NÃO
5.	Você já foi empurrado?	SIM	NÃO

Parte 3. Abuso Emocional. Antes da idade de 18 anos

1.	Você era frequentemente colocado para baixo ou ridicularizado?	SIM	NÃO
2.	Você era frequentemente ignorado ou tratado como se não fosse importante?	SIM	NÃO
3.	Frequentemente lhe diziam que você não era bom?	SIM	NÃO
4.	Na maioria das vezes você foi tratado com frieza, falta de carinho ou lhe fizeram sentir que não era amado?	SIM	NÃO
5.	Seus pais ou responsáveis frequentemente não conseguiam entender você ou suas necessidades?	SIM	NÃO

Parte 4. Eventos Sexuais. Antes da idade de 18 anos

1.	Você já foi tocado em alguma parte íntima do seu corpo (como seios, coxas, genitais) de um jeito que te surpreendeu ou te fez sentir desconfortável?	SIM	NÃO
2.	Você já teve a experiência de alguém esfregar os genitais em você?	SIM	NÃO
3.	Você já foi forçado ou coagido a tocar em partes íntimas do corpo de outra pessoa?	SIM	NÃO
4.	Alguém já fez sexo com você contra a sua vontade?	SIM	NÃO
5.	Você já foi forçado ou coagido a fazer sexo oral em alguém contra a sua vontade?	SIM	NÃO
6.	Você já foi forçado ou coagido a beijar alguém de maneira sexual ao invés de um modo carinhoso?	SIM	NÃO

Se você respondeu "SIM" para qualquer um dos eventos acima, responda a seguir considerando o evento que teve o maior impacto em sua vida. Na sua resposta, considere como você se sentiu no momento do evento.

1.	Você experimentou medo intenso, pavor ou desespero?	SIM	NÃO
2.	Você se sentiu fora do seu corpo ou como se você estivesse em um sonho?	SIM	NÃO

ANEXO E – Entrevista de Diagnóstico para Psicoses e Perturbações

Afetivas (DIPAD)

A. GERAL		7. PRECIPITANTES PSICOSSOCIAIS ANTERIORES AO INÍCIO DO 1º EPISÓDIO	13. HISTÓRIA FAMILIAR DE OUTRA DOENÇA PSIQUIÁTRICA	17. LENTIFICAÇÃO MOTORA	23. PERDA DE PESO
1. FONTE DE INFORMAÇÃO					
-1		-0	-0	-0	-0
-2		-1	-1	-1	-1
-3				-2	-2
-4				-3	-3
-5					
-6					
-7					
2. SEXO		8. EMPREGO À DATA DO INÍCIO	C. DEPRESSÃO	18. DIFICULDADE DE CONCENTRAÇÃO	24. AUMENTO DO APETITE
MASCULINO – 0			14.01 DISFORIA (tristeza, deprimido (a))		
FEMININO – 1		-0	-0	-0	-0
		-1	-1	-1	-1
				-2	-2
				-3	-3
3. IDADE: _____		9. AJUSTAMENTO AO TRABALHO PRÉ-MÓRBIDO	14.02 Irritabilidade, impaciência	19. ALTERAÇÃO DA LIBIDO	25. AUMENTO DO PESO
			-0	-0	-0
		-0	-1	-1	-1
		-1		-2	-2
			-0	-3	-3
			-1		
4. SOLTEIRO (a)		10. AJUSTAMENTO SOCIAL PRÉ-MÓRBIDO	DURANTE QUANTO TEMPO SE SENTIU ASSIM?	20. AUTO-CULPABILIZAÇÃO EXCESSIVA	26. INSÔNIA INICIAL
-0			-0	-0	-0
-1		-0	-1	-1	-2
		-1	-2	-2	-1
			-3	-3	-3
5. IDADE DE INÍCIO: _____		11. DOENÇA CEREBRAL ANTERIOR AO INÍCIO DOS SINTOMAS	15. PERDA DO PRAZER	21. COMPORTAMENTO SUICIDA	27. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA
			-0	-0	-0
		-0	-1	-1	-1
		-1	-2	-2	
			-3	-3	
6. MODO DE INÍCIO		B. HISTÓRICO FAMILIAR	16. PERDA DE ENERGIA OU CANSAÇO	NUMERO DE EPISÓDIOS DEPRESSIVOS: _____	28. ACORDAR PRECOCE
-0		12. HISTÓRIA FAMILIAR DE ESQUIZOFRENIA		D. APETITE	
-1			-0	22. DIMINUIÇÃO DO APETITE	-0
-2		-0	-1	-0	-1
-3		-1	-2	-1	-2
-4			-3	-2	-3
-5					

29. SONOLÊNCIA EXCESSIVA
-0
-1
-2
-3

30. VARIAÇÃO DIURNA
-0
-1

E. MANIA

31. ELAÇÃO DO HUMOR
-0
-1
-2
-3

32. HUMOR IRRITÁVEL
-0
-1
-2
-3

33. PRESSÃO DO DISCURSO
-0
-1
-2
-3

34. PENSAMENTOS ACELERADOS
-0
-1
-2
-3

35. DISTRAIBILIDADE
-0
-1
-2
-3

36. NECESSIDADE DE SONO REDUZIDA
-0
-1
-2
-3
Horas de sono (geralmente): _____
Horas de sono (reduzidas): _____

37. ATIVIDADE EXCESSIVA
-0
-1
-2
-3

38. ATIVIDADE IMPRUDENTE
-0
-1
-2
-3

39. AUMENTO DA SOCIABILIDADE
-0
-1
-2
-3

40. AUMENTO DA AUTO-ESTIMA
-0
-1
-2
-3

NÚMERO DE EPISÓDIOS MANÍACOS: _____
--

F. ALUCINAÇÕES

41. ALUCINAÇÕES DE QUALQUER MODALIDADE
-0
-1
-2

42. VOZES NEUTRAS OU ALUCINAÇÕES NÃO VERBAIS
-0
-1
-2

43. VOZES DE COMANDO, ACUSATÓRIAS, INSULTUOSAS OU PERSECUTÓRIAS
-0
-1
-2

44. VOZES COMENTADORAS DA ATIVIDADE
-0
-1
-2

45. ALUCINAÇÕES AUDITIVAS NA 3ª PESSOA
-0
-1
-2

G. PERTURBAÇÕES DO PENSAMENTO

46. INSERÇÃO DO PENSAMENTO
-0
-1
-2

47. DIFUSÃO DO PENSAMENTO
-0
-1
-2

48. ROUBO DO PENSAMENTO
-0
-1
-2

49. ECO DO PENSAMENTO
-0
-1
-2

H. DELÍRIOS

50. RASTREIO DE DELÍRIOS
-0
-1

51. DELÍRIO DE CULPA
-0
-1
-2
-3

52. DELÍRIO DE POBREZA
-0
-1
-2
-3

53. DELÍRIO NÍLISTICO
-0
-1
-2
-3

54. DELÍRIO DE PASSIVIDADE
-0
-1
-2

55. DELÍRIO DE INFLUÊNCIA
-0
-1
-2

56. DELÍRIO PERSECUTÓRIO
-0
-1
-2

57. DELÍRIO DE GRANDIOSIDADE
-0
-1
-2
-3

58. HUMOR DELIRANTE
-0
-1
-2

59. IDEIAS DELIRANTES PRIMÁRIAS
-0 -1 -2

60. DELÍRIOS BIZARROS
-0 -1 -2

I. INSIGHT

61. INSIGHT
-0 -1

62. SINT. PSICÓTICOS E AFETIVOS
-0 -1 -2 -3

Psicose durante 2 semanas sem distúrbio de humor: Sim Não

63. RESPOSTA À MEDICAÇÃO
-0 -1

**J. COTAÇÃO DO
ENTREVISTADOR
(SINT. PSIC.)**

64. DELÍRIOS ESTRUTURADOS
-0 -1

65. DELÍRIOS ESPALHADOS
-0 -1 -2

66. DELÍRIOS E ALUCINAÇÕES DURAM PELO MENOS 1 SEM
-0 -1 -2

67. DELÍRIOS E ALUCINAÇÕES PERSECUTÓRIOS OU DE CIÚME
-0 -1 -2

**K. COTAÇÕES
(DURAÇÃO e CURSO)**

68. DURAÇÃO EM SEMANAS (00 a 99)

69. PREJUÍZO OU INCAPACIDADE DURANTE O DISTÚRBO
-0 -1 -2 -3

70. DETERIORAÇÃO DO NÍVEL DE FUNCIONAMENTO PRÉ-MÓRBIDO
-0 -1

71. CURSO DA PERTURBAÇÃO
-0 -1 -2 -3 -4 -5

72. RAPPORT
-0 -1

73. CREDIBILIDADE DA INFORMAÇÃO
-0 -1

**L. COTAÇÕES
(COMPTO e AFETO)**

74. CATATONIA
-0 -1 -2

75. COMPORTAMENTO BIZARRO
-0 -1

76. ATIVIDADE AGITADA
-0 -1 -2 -3

77. RESTRIÇÃO DO AFETO
-0 -1 -2

78. EMBOTAMENTO AFETIVO
-0 -1 -2

79. AFETO INAPROPRIADO
-0 -1 -2

80. DISCURSO DIFÍCIL DE ENTENDER
-0 -1

81. DISCURSO INCOERENTE
-0 -1 -2

82. PERTURBAÇÃO FORMAL POSITIVA DO PENSAMENTO
-0 -1 -2

83. PERTURBAÇÃO FORMAL NEGATIVA DO PENSAMENTO
-0 -1 -2