



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS E BIOLOGIA CELULAR

ANDRÉ LUIZ DE SOUZA RODRIGUES

**AVALIAÇÃO DE microRNA'S CIRCULANTES NA ESQUIZOFRENIA: DA
DESREGULAÇÃO EPIGENÔMICA A POTENCIAIS BIOMARCADORES**

BELÉM/PA

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS E BIOLOGIA CELULAR

ANDRÉ LUIZ DE SOUZA RODRIGUES

**AVALIAÇÃO DE microRNA'S CIRCULANTES NA ESQUIZOFRENIA: DA
DESREGULAÇÃO EPIGENÔMICA A POTENCIAIS BIOMARCADORES**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção de título de Mestre em Neurociências e Biologia Celular.

Área de concentração: Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Rommel Mario Rodríguez Burbano.

BELÉM/PA

2021

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

R696a Rodrigues, André Luiz de Souza.
Avaliação de microrna's circulantes na esquizofrenia: : da
desregulação epigenômica à potenciais biomarcadores / André Luiz
de Souza Rodrigues. — 2021.
xiii, 76 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Rommel Mario Rodríguez Burbano
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em
Neurociências e Biologia celular, Belém, 2021.

1. Esquizofrenia. 2. MicroRNA. 3. Epigenética. I. Título.

CDD 599.935

ANDRÉ LUIZ DE SOUZA RODRIGUES

**AVALIAÇÃO DE microRNA'S CIRCULANTES NA ESQUIZOFRENIA: DA
DESREGULAÇÃO EPIGENÔMICA À POTENCIAIS BIOMARCADORES**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular do Instituto De Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção de título de Mestre em Neurociências e Biologia Celular.

Área de concentração: Neurociências.

Data de aprovação: 31 de março de 2021

Banca examinadora:

Orientador: Prof. Dr. Rommel Mario Rodríguez Burbano.
Universidade Federal do Pará (UFPA)

Avaliadora: Prof^a. Dra. Gilmara de Nazareth Tavares Bastos
Universidade Federal do Pará (UFPA)

Avaliador: Prof^o. Dr. Leopoldo Silva De Moraes
Faculdade Ideal (FACI)

BELÉM/PA

2021

AGRADECIMENTOS

À Deus e aos espíritos de luz por estarem sempre me guiando.

À minha mãe, Fátima, pelo amor e apoio incondicional, ao meu pai e minha avó que já partiram deste plano, mas estão sempre comigo. A todos os meus familiares por sempre acreditarem no meu potencial.

À minha companheira de todos os momentos Laís, pela paciência, carinho e amor imensuráveis.

Ao meu orientador Rommel, pelo esforço, dedicação e paciência em todos os momentos.

Às minhas amigas e professoras Paola e Priscila pelas noites em claro me ajudando na realização deste trabalho.

Às professoras Mariana, Eliane e Gilmara pelo incentivo ao caminho da docência.

Aos meus amigos e irmãos Victor, Arthur, Rodrigo, Leonardo Roma e Leonardo Cochete, Júnior, Leandro Houat e Leandro Zamprogno e Eduardo. Às minhas amigas Izabella e Tatiani.

Aos meus colegas de profissão Carlos, Kléber, Deyvson e Raiany pelos conselhos de valor imensurável.

Aos amigos de faculdade Marcelo, Dourado, Marcus e Pedro.

À esta universidade e ao Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular, direção, administração e corpo docente, pela oportunidade de trilhar um caminho gratificante e cheio de aprendizados.

“Se o momento é de crise, não te perturbes, segue
Serve e ora, esperando que suceda o melhor
Queixas, gritos e mágoas são golpes em ti mesmo
Silencia e abençoa, a verdade tem voz.”

Chico Xavier

RESUMO

Introdução: A esquizofrenia é uma patologia grave e complexa que afeta cerca de 0,5-1% da população mundial, sendo de característica crônica e é reconhecida como uma das 15 principais causas de incapacidade. Para o diagnóstico clínico de esquizofrenia, existem critérios clínicos a serem avaliados, que incluem sintomas de ordem positiva e negativa. Na origem da doença, existe uma íntima relação entre os estímulos ambientais e fortes evidências demonstram que estes estímulos têm a capacidade de agir nos mecanismos epigenéticos, que agem na regulação da expressão gênica. Os microRNAs (miRNA's) são biomarcadores estáveis e potencialmente confiáveis, e alguns miRNA's já foram previamente identificados como potenciais biomarcadores para a esquizofrenia em amostras periféricas. **Objetivo:** Avaliar o perfil de expressão dos miRNA's circulantes em pacientes portadores de esquizofrenia (hsa-miR-34a, miR-449a, miR-564, miR-432, miR-548d, miR-572 e miR-652) em relação a indivíduos controles negativos para a doença. **Métodos:** Estudo analítico, de caso-controle, transversal, utilizando amostras previamente colhidas de pacientes diagnosticados com Esquizofrenia (N = 650) e grupo de controles (N = 924), que preencheram adequadamente os critérios de inclusão. As amostras foram analisadas após extração de RNA através de sua quantificação e técnicas de obtenção da reação da transcriptase reversa e reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real. Todos os dados foram analisados por meio do programa estatístico IBM SPSS22. **Resultados:** Utilizando o método de coleta de sangue periférico com a intenção de encontrar possíveis biomarcadores para a esquizofrenia, foi observada uma expressão aumentada dos miRNA's miR-34a, miR-449a, miR-564, miR-432, miR-548d, miR-572 e miR-652 em vários cenários analisados, confrontando os grupos caso e controle, assim como variáveis dentro do grupo-caso, demonstrando potencial valor diagnóstico.

Palavras-chave: Esquizofrenia. microRNA. Saúde mental. Biomarcadores. Epigenética.

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is a serious and complex pathology that affects about 0.5-1% of the world's population. For the clinical diagnosis of schizophrenia, there are clinical criteria to be evaluated, which include both positive and negative symptoms. In the origin of the disease, there is a close relationship between environmental stimuli, and strong evidence shows that these stimuli have the ability to act on epigenetic mechanisms, which act in the regulation of gene expression. MicroRNAs (miRNAs) are stable and potentially reliable biomarkers, and some miRNAs have been previously identified as potential biomarkers for schizophrenia in peripheral samples. **Objective:** To evaluate the expression profile of circulating miRNA's in patients with schizophrenia (hsa-miR-34a, miR-449a, miR-564, miR-432, miR-548d, miR-572 and miR-652) in relation to control individuals negative for the disease. **Methods:** Analytical, case-control, cross-sectional study using samples previously collected from patients diagnosed with Schizophrenia (N = 650) and control group (N = 924), who adequately met the inclusion criteria. The samples were analyzed after RNA extraction through its quantification and techniques for obtaining reverse transcriptase reaction and real-time quantitative polymerase chain reaction. All data were analyzed using IBM SPSS22 statistical program. **Results:** Using the peripheral blood collection method with the intention of finding possible biomarkers for schizophrenia, an increased expression of the miRNA's miR-34a, miR-449a, miR-564, miR-432, miR-548d, miR-572 and miR-652 was observed in several scenarios analyzed, confronting the case and control groups, as well as variables within the case-group, demonstrating potential diagnostic value.

Keywords: Schizophrenia. microRNA. Mental health. Biomarkers. Epigenetics

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1 – Ação dopaminérgica no sistema mesolímbico.....	17
Figura 2 – Biogênese do microRNA e suas vias regulatórias	23

Gráficos

Gráfico 1 – Gráfico geral do grupo-caso e grupo-controle em relação ao “p-valor” e miRNA	31
Gráfico 2 – Gráfico do grupo-caso e grupo-controle de indivíduos do gênero masculino em relação ao “log(p-valor)” e miRNA	32
Gráfico 3 – Gráfico do grupo-caso e grupo-controle de indivíduos do gênero feminino em relação ao “log(p-valor)” e miRNA	33
Gráfico 4 – Gráfico de indivíduos fumantes e não-fumantes em relação ao “log(p-valor)” e miRNA	34
Gráfico 5 – Gráfico de indivíduos usuários e não-usuários de álcool em relação ao “log(p-valor)” e miRNA	35
Gráfico 6 – Gráfico de indivíduos do grupo-caso quanto à história familiar para esquizofrenia em relação ao “log(p-valor)” e miRNA.....	36
Gráfico 7 – Gráfico de indivíduos do grupo-caso quanto à refratariedade para esquizofrenia em relação ao “log(p-valor)” e miRNA.....	37
Gráfico 8 – Gráfico do grupo-caso de indivíduos paranoides X outros subtipos, em relação ao “log(p-valor)” e miRNA	38
Gráfico 9 – Gráfico do grupo-caso de indivíduos catatônicos X outros subtipos, em relação ao “log(p-valor)” e miRNA	39
Gráfico 10 – Porcentagem dos gêneros presentes no grupo-caso e grupo-controle.....	40
Gráfico 11 – Porcentagem do uso de fumo e álcool presentes no grupo-caso e grupo-controle	40
Gráfico 12 – Porcentagem da história familiar no grupo-caso e grupo-controle	41
Gráfico 13 – Porcentagem da refratariedade no grupo-caso	41
Gráfico 14 – Gráfico de subtipos de esquizofrenia no grupo-caso	42
Gráfico 15 – Gráfico dos subtipos de esquizofrenia no grupo-caso em relação à idade.....	42
Gráfico 16 – Frequência de idades de ambos os grupos.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3' UTR	<i>Third untranslated region</i> (3ª região não traduzida)
5-HT1A	5-hidroxitriptamina tipo 1 ^a
5-HT2A/2C	5-hidroxitriptamina tipo 2A/2C
5-HT3	5-hidroxitriptamina tipo 3
5-HT6	5-hidroxitriptamina tipo 6
5-HT7	5-hidroxitriptamina tipo 7
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> (Escala Breve De Avaliação Psiquiátrica)
cDNA	<i>Complementar DNA</i> (DNA complementar)
DGCR8	<i>Di George syndrome critical region gene 8</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (ácido desoxirribonucleico)
Exp5	Exportina5
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GTP	Trifosfato de guanosina
LSD	Ácido lisérgico
miR- 564	microRNA 564
miR-34a	microRNA 34 ^a
miR-432-5p	microRNA 432-5p
miR-449a	microRNA 449 ^a
miR-548d	microRNA 548d
miR-572	microRNA 572
miR-652	microRNA 652
miRNA	Micro-ácido ribonucleico
miRNA	micro-ácido ribonucleico
mRNA	(RNA mensageiro)
mRNA	(RNA mensageiro)
NMDA	N-metil-D-Aspartato

PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> (Escala das síndromes positiva e negativa)
pre-miRNA	(miRNA precursor)
pri-miRNA	(miRNA primário)
Ran	<i>Related nuclear protein</i>
RISC	<i>RNA-induced silence complex</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> (ácido ribonucleico)
SNC	Sistema nervoso central

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA	14
1.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E CLASSIFICAÇÃO DOS SUBTIPOS DE ESQUIZOFRENIA	15
1.3 ETIOLOGIAS DA ESQUIZOFRENIA.....	15
1.3.1 Mecanismos Epigenéticos e Ambientais	15
1.3.2 Teorias Neuroquímicas	16
1.3.2.1 Hipótese dopaminérgica	16
1.3.2.2 Hipótese serotoninérgica.....	17
1.3.2.3 Hipótese Gabaérgica	18
1.3.2.4 Outras hipóteses neuroquímicas	18
1.3.3 Teoria Neuroendócrina	19
1.3.3.1 Hipóteses relacionadas ao estrógeno, progesterona e testosterona.....	19
1.3.4 Envolvimento do Sistema Imunológico na Esquizofrenia	20
1.3.5 Teorias Psicanalíticas	21
1.4 NEUROPATOLOGIA.....	21
1.5 MICRORNA'S	22
1.6 MICRORNA'S E ESQUIZOFRENIA	23
2 HIPÓTESES	24
3 OBJETIVOS	25
3.1 OBJETIVO GERAL	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4 MÉTODOS	26
4.1 ASPECTOS ÉTICOS	26
4.2 MODELO DE ESTUDO	27
4.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	27
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	27
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	28
4.6 EXTRAÇÃO DE RNA	28
4.7 QUANTIFICAÇÃO	29
4.8 REAÇÃO DE TRANSCRIPTASE REVERSA	29
4.9 REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE QUANTITATIVA EM TEMPO REAL (QPCR)	29
4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
5 RESULTADOS	31

6 CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS	49
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	56
ANEXO A – POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE (PANSS)	58
ANEXO B – ESCALA BREVE DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA - BPRS ANCORADA COM SUGESTÃO DE PERGUNTAS (BPRS).....	60
ANEXO C - CHECKLIST DE SINTOMAS DO CID 10 PARA TRANSTORNOS MENTAIS VERSÃO 1.1	69

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é uma patologia grave e complexa, situada dentro dos transtornos mentais psicóticos, que afeta cerca de 0,5-1% da população mundial, com característica crônica, e é reconhecida como uma das 15 principais causas de incapacidade no mundo (GLOBAL BURDEN OF DISEASE, 2016), calculada através dos anos vividos com incapacidade (YLD – *years lived with disability*); Este estudo também demonstrou que a carga global de todas as doenças mentais ultrapassa a carga conjunta de quatro importantes categorias de doenças não-transmissíveis tais como diabetes, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas e câncer (BECKER; KLEINMAN, 2013; VOS et al, 2012). A esquizofrenia é considerada um transtorno psicótico e está inserida no contexto da psicose, conceito esse redefinido várias vezes na história e melhor descrito por Kurt Schneider, denotando a esta condição uma síndrome composta de delírios, alucinações e prejuízo nas estruturas do pensamento, gerando assim, perda gradual do contato com a realidade (SCHNEIDER, 1959).

Sua taxa de mortalidade também é acentuada, sendo 2.58 vezes maior que na população em geral, sofrendo taxas de aumento observadas desde a década de 1970 (SAHA; CHANT; McGRATH, 2007), assim como baixas taxas de melhora clínica, socialização (JAASKELAINEN et al., 2013) e redução significativa da expectativa de vida (LAURSEN; NORDENTOFT; MORTENSEN, 2014). Sabe-se que sua incidência é maior entre parentes do que na população em geral, chegando a ser 35% maior em crianças com ambos os pais acometidos pelo transtorno (LICHTERMANN; KARBE; MAIER, 2000).

Desta forma, fica claro que os transtornos mentais representam um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo, e que devem ser enfrentados com medidas eficazes em todas as esferas políticas que visem à promoção da saúde e do bem-estar social. Essa tem sido uma grande preocupação da Organização Mundial de Saúde, que tem promovido debates e iniciativas sobre o assunto, especialmente nos anos de 2010 e 2012 (WHO, *MENTAL HEALTH GAP ACTION PROGRAMME*, 2010/2012).

1.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E CLASSIFICAÇÃO DOS SUBTIPOS DE ESQUIZOFRENIA

Para compreender e facilitar o diagnóstico clínico de esquizofrenia, existem critérios clínicos a serem avaliados, que incluem sintomas de ordem positiva e negativa, sendo os de ordem positiva os: [1] delírios, [2] alucinações (especialmente as auditivas), [3] discurso desorganizado e [4] comportamento desorganizado e/ou catatônico; e os de ordem negativa que consistem principalmente em [5] falta de vontade extrema e expressão emocional diminuída, podendo também estar presente o prejuízo na sociabilização. Os prejuízos cognitivos como falhas na concentração, memória de trabalho e aprendizado geralmente estão presentes também (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Sua classificação do ponto de vista etiológico também é bastante utilizada e consiste em Esquizofrenia do tipo [1] paranoide, [2] desorganizada, [3] catatônica, [4] indiferenciada e [5] residual. Ainda há um subtipo a parte chamado Transtorno Esquizofreniforme, em que a duração dos sintomas não ultrapassa 6 meses; O subtipo paranoide é composto principalmente dos delírios (geralmente persecutórios) e alucinações, enquanto o subtipo desorganizado é composto de discurso e comportamento desorganizado ou bizarro; O subtipo catatônico é composto pelos sintomas de ordem negativa; O subtipo indiferenciado, por sua vez, possui critérios de diferentes subtipos no mesmo indivíduo e o subtipo residual se apresenta tardiamente e quando os prejuízos cognitivos geralmente sobressaem aos sintomas de ordem positiva (OMS/CID-10, 1997).

1.3 ETIOLOGIAS DA ESQUIZOFRENIA

1.3.1 Mecanismos Epigenéticos e Ambientais

Quanto às suas causas e gatilhos, sabe-se que existe uma predisposição genética e que sua manifestação ocorre apenas após exposição a estímulos ambientais (VAN; KENNIS; RUTTEN, 2010). Desta maneira, fortes evidências demonstram que estes estímulos ambientais têm a capacidade de agir nos mecanismos epigenéticos que agem na regulação da expressão gênica (QURESHI; MEHLER, 2012). Estes estudos na área de epigenética vem demonstrando de maneira inequívoca que fatores ambientais podem modificar a expressão gênica de modo duradouro, sendo esta interação gene-meio ambiente determinante para a expressão fenotípica. Cada vez mais se

compreendem os mecanismos moleculares envolvidos nessa interação e as diversas doenças que afligem a humanidade, incluindo os transtornos neuropsiquiátricos, que devem ser estudados e entendidos como resultantes dessa interação (WONG; LICINIO, 2004). Assim, uma das principais ferramentas para tratamentos futuros é o uso da farmacoterapia epigenética, explorando os biomarcadores específicos, conhecidos como alvo, associada preferencialmente a estratégias biopsicossociais (KULAR; KULAR, 2018).

Existem, de forma consolidada nos estudos da epigenética, diversos caminhos pelos quais uma manifestação de ordem neuropsiquiátrica pode ocorrer através da modulação da expressão gênica, como variações nas histonas, modificações pós-transducionais de aminoácidos nas terminações das histonas e modificações covalentes no DNA, por exemplo (DUPONT; ARMAND; BRENNER, 2009).

O acesso ao tecido cerebral ainda é limitado, e desta forma, a exploração da influência de determinados estresses ao longo da vida e exposição às drogas, por exemplo, dentro das possibilidades epigenéticas, podem ser de grande ajuda na compreensão dos mecanismos que levam à esquizofrenia (PEÑA et al., 2014). A partir desta análise, observou-se que, dentre os possíveis biomarcadores a serem explorados, os microRNA's (miRNA's) são biomarcadores estáveis e potencialmente confiáveis, após inúmeros estudos que utilizaram amostras de tecidos periféricos com esta finalidade (LAI et al., 2016). Estas pequenas moléculas de RNA's não-codificantes tem a capacidade de regular a expressão de muitos genes, de forma simultânea e influenciar nas funções celulares durante os seus mecanismos patológicos (GEAGHAN; CAIRNS, 2014).

1.3.2 Teorias Neuroquímicas

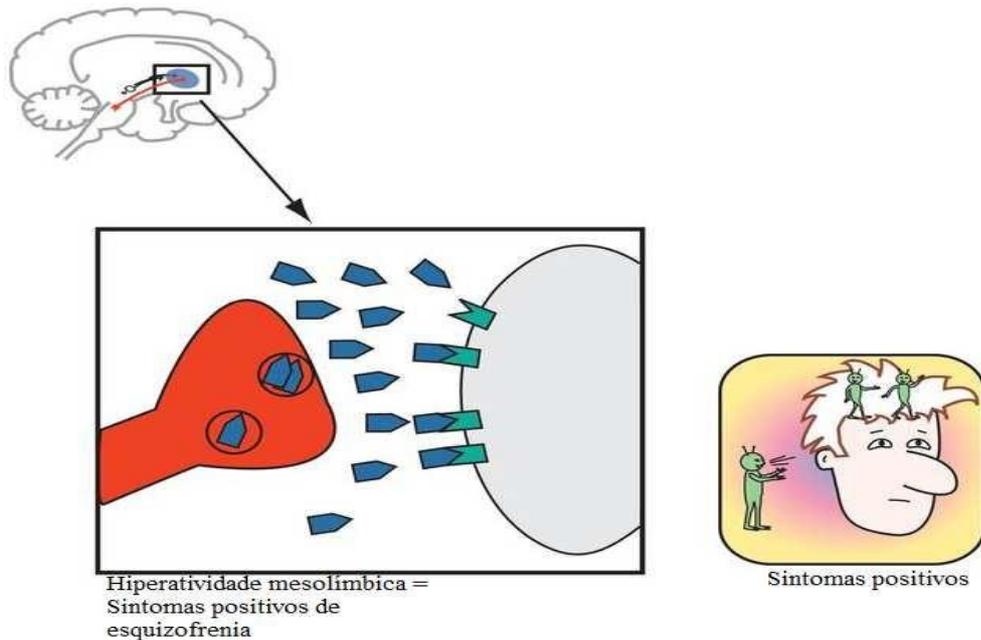
1.3.2.1 Hipótese dopaminérgica

A hipótese dopaminérgica da Esquizofrenia foi citada pela primeira vez em 1952, após a descoberta dos efeitos antipsicóticos da clorpromazina de forma ocasional e inferindo que a ação dopaminérgica era restrita ao gânglio basal (DELAY; DENIKER; HARL, 1952). Posteriormente, a partir da segunda metade da década de 80, percebeu-se o excesso de transmissão dopaminérgica também em estruturas subcorticais, como no corpo estriado dentro da manifestação de sintomas positivos e no córtex pré-frontal (CPF) na manifestação de sintomas negativos e prejuízo cognitivo

(WEINBERGER, 1987; DAVIS et al., 1991). Desde então, a hipótese dopaminérgica evoluiu a partir de dois pontos: [1] a eficácia e potência dos agentes antipsicóticos e sua capacidade de agir como antagonistas do receptor de dopamina tipo 2 (D2) e [2] a ação de agentes que aumentam a atividade dopaminérgica (ex.: anfetamina) com efeito psicotomimético (KAPLAN et al., 2017).

Em síntese, a atual compreensão da hipótese dopaminérgica consiste em alterações da neurotransmissão de dopamina, especialmente no sistema mesolímbico (Figura 1), responsável por sintomas positivos, e mesocortical, responsável por sintomas negativos, e complementada pela teoria glutamatérgica, que considera também mudanças nas conexões córtex pré-frontal envolvendo a ação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) na neurotransmissão glutamatérgica (LARUELLE, 2014).

Figura 1 – Ação dopaminérgica no sistema mesolímbico



Fonte: STAHL, S. M. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications (2013).

1.3.2.2 Hipótese serotoninérgica

A hipótese serotoninérgica foi inicialmente postulada após a observação de efeitos alucinógenos e análise do mecanismo de ação de drogas como o ácido lisérgico (LSD) e de

medicamentos como a clozapina e risperidona, todos com efeitos conhecidamente serotoninérgicos (REMINGTON, 1996; AGHAJANIAN, 2000).

Atualmente, sabe-se com mais clareza que os efeitos serotoninérgicos existem, especialmente nos receptores 5-HT₃ e 5-HT₆ e estão, por exemplo, envolvidos nos efeitos colaterais extrapiramidais dos antipsicóticos e assim, tornam-se promissores no tratamento da esquizofrenia, visto que ambos têm potencial ação em sintomas positivos e negativos (NIKIFORUK, et al., 2016). Esta ação “atípica” serotoninérgica em sintomas psicóticos também foi atribuída a receptores como o 5-HT_{2A/2C}, 5-HT_{1A} e 5-HT₇ (KUSUMI; BOKU; TAKAHASHI, 2015).

1.3.2.3 Hipótese Gabaérgica

O ácido Gama-Aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC) (BENES, 2015). Os interneurônios gabaérgicos, por sua vez, tem ação direta na supressão, sincronização e oscilação de atividade neuronal no SNC, processo-chave, por exemplo, para a percepção, a memória e a cognição de uma forma geral. Estudos *post-mortem* dão suporte à hipótese que há uma transmissão alterada de GABA na esquizofrenia, pois foi observada uma redução do ácido glutâmico descarboxilase-67, enzima sintética gabaérgica associada a funções cognitivas vitais em determinadas áreas cerebrais, como o córtex pré-frontal dorsolateral, córtex cingulado anterior, córtex motor, córtex visual e hipocampo (TSO et al., 2015).

1.3.2.4 Outras hipóteses neuroquímicas

Outras hipóteses também foram consideradas ao longo dos anos, como a hipótese muscarínica, que considera o papel crucial dos receptores muscarínicos na modulação da plasticidade sináptica, especialmente no córtex pré-frontal e sua relação sináptica com o hipocampo em casos de depressão recorrente, e em modelos animais, a ação antagonista muscarínica agindo na deterioração cognitiva e sintomas negativos na esquizofrenia (GHOSHAL, 2016).

Já a hipótese noradrenérgica gira em torno da regulação aberrante de mecanismos de excitação e cognição ligados à ação de receptores α -adrenérgicos na esquizofrenia, gerando em pacientes esquizofrênicos, em especial, o comprometimento da capacidade para gratificação

emocional e a diminuição da capacidade de experimentar prazer, conhecido em psicopatologia como anedonia (MALETIC, et al., 2017).

1.3.3 Teoria Neuroendócrina

Observou-se, ao longo dos anos, a importância dos hormônios gonadais na regulação de determinados processos do SNC, especialmente sua relação com o humor e cognição. Estes hormônios possuem ação regulatória cerebral e na organização das conexões entre estruturas cerebrais (VAN DER LEEUW et al., 2013). Sabe-se também que existem diferenças entre gêneros no que diz respeito ao início dos sintomas, prevalência, perfil de sintomas e prognóstico da esquizofrenia (GOGOS et al., 2019), tendo em vista que a ação dos esteroides sexuais é tanto genômica como não-genômica, podendo influenciar, por exemplo, na expressão ou supressão gênica (McEWEN; MILNER, 2017).

Esta ação hormonal gonadotrófica atua desde o neurodesenvolvimento do embrião até determinadas fases da vida como a adolescência, gravidez, fase adulta, menopausa e senescência (MARKHAM, 2012).

1.3.3.1 Hipóteses relacionadas ao estrogênio, progesterona e testosterona

Existem muitas diferenças na expressão fenotípica entre gêneros e algumas são atribuídas ao estrogênio (WEICKERT; ALLEN; WEICKERT, 2016), por exemplo, episódios psicóticos são mais comuns em períodos de redução nos níveis de estrogênio, como no período menstrual, pós-parto, pós-menopausa e interrupção de terapia estrogênica (MARKHAM, 2012). Por outro lado, também é descrito um efeito neuroprotetor estrogênico na esquizofrenia, através da cooperação entre sinalização genômica e de membrana, mecanismos epigenéticos como metilação de DNA e acetilação de histonas, agindo em várias frentes, como regulação de função sináptica, neuroplasticidade, neurogênese e proteção celular ao estresse oxidativo (CERSOSIMO; BENARROCH, 2015; WEICKERT et al., 2016). Do ponto de vista clínico, foi sugerido que o déficit cognitivo pode ser atenuado ou mesmo estimulado por estrogênio em mulheres com esquizofrenia (KO et al., 2006; BRZEZINSKI-SINAI, 2020).

Diferentemente do estrogênio, o papel da progesterona foi menos explorado dentro da esquizofrenia. Existem relatos tanto de um papel neuroprotetor em modelos animais de disfunção cognitiva e sintomas positivos, como relatos de impacto negativo na modulação de sintomas psicóticos (SUN et al., 2016) e também, efeito inibidor da progesterona em comportamento de hiperatividade (FRYEA; SORAB, 2010).

O início dos sintomas psicóticos da esquizofrenia ocorre mais precocemente em homens, o que pode ser parcialmente explicado pela exposição à testosterona (MARKHAM, 2012). Níveis elevados de testosterona foram associados ao aumento de sintomas comportamentais e alguns estudos observaram que um menor nível de testosterona estava presente em homens esquizofrênicos, porém, sem grande diferença para o grupo-controle (TALIH; FATTAL; MALONE, 2007).

1.3.4 Envolvimento do Sistema Imunológico na Esquizofrenia

Um dos principais mecanismos de etiopatogenia na esquizofrenia é a desregulação dos processos imunológicos no SNC. Existe uma forte associação entre a ação do complexo maior de histocompatibilidade em regiões específicas do cromossomo 6 e o desencadeamento da esquizofrenia, particularmente o fator 4 de complemento (STEFANSSON et al., 2009/ RIPKE et al., 2013/SEKAR et al., 2016).

Processos imunes e inflamatórios já foram descritos dentro de anormalidades na neurotransmissão. Células em particular, como as células presentes na micróglia, liberam citocinas que se ligam a receptores específicos levando a alterações no humor, comportamento e cognição, e desta forma, predispondo o indivíduo ao adoecimento mental (CALCIA et al., 2016). Então, é expandido o conceito de imunomodulação focado em duas hipóteses diretamente associadas: [1] que um evento estressor nos estágios iniciais da vida não interfere no neurodesenvolvimento e [2] que a nova ocorrência de um evento estressor em um momento mais avançado da vida pode ser o suficiente para ocasionar disfunção cerebral e o desenvolvimento da esquizofrenia, considerando assim, as respostas do sistema imune e suas irregularidades como fatores muito importantes no desenvolvimento e severidade do transtorno mental (FEIGENSON; KUSNECOV; SILVERSTEIN, 2014).

1.3.5 Teorias Psicanalíticas

Sigmund Freud foi um dos primeiros postulantes de uma teoria para os, até então, “psicóticos”, como eram conhecidos. Sigmund Freud concluiu, após análises baseadas em sua prática clínica, que a esquizofrenia era produto de fixações precoces do desenvolvimento, as quais geravam prejuízos no desenvolvimento do ego, e posteriormente desencadeavam os sintomas do transtorno. A desintegração do ego representa um retorno ao momento em que este ainda não estava desenvolvido, ou tinha acabado de ser estabelecido. Entendendo que o ego afeta a interpretação da realidade e o controle de impulsos internos, como sexo e agressividade, essas funções se tornam comprometidas e, desta maneira, o conflito intrapsíquico que tem origem nas fixações precoces e de fragilidade do ego, que pode ser proveniente de relações objetais iniciais pobres, transforma-se no combustível para os sintomas psicóticos (KAPLAN et al., 2017).

Harry Stack Sullivan, por sua vez, via a esquizofrenia como um “distúrbio das relações interpessoais”, e através do desenvolvimento desta abordagem chamada de “interpessoal”, explorou de forma intensa as maneiras pelas quais um esquizofrênico se relaciona, em especial, com seu terapeuta (SULLIVAN, 1953; SULLIVAN, 1962).

Durante o século XX, surgiu a hipótese que construções defeituosas nas funções do ego permitem que a hostilidade e a agressividade distorçam o relacionamento entre a mãe e o bebê, ocasionando uma formação da estrutura de personalidade mais vulnerável ao estresse. Durante a adolescência, os primeiros sintomas podem ocorrer quando o jovem precisa de um ego mais robusto para funcionar de forma independente, emancipar-se dos seus pais, realizar tarefas e controlar impulsos internos mais intensos, tendo que ao mesmo tempo, lidar com a estimulação externa (FEDERN, 1952).

1.4 NEUROPATOLOGIA

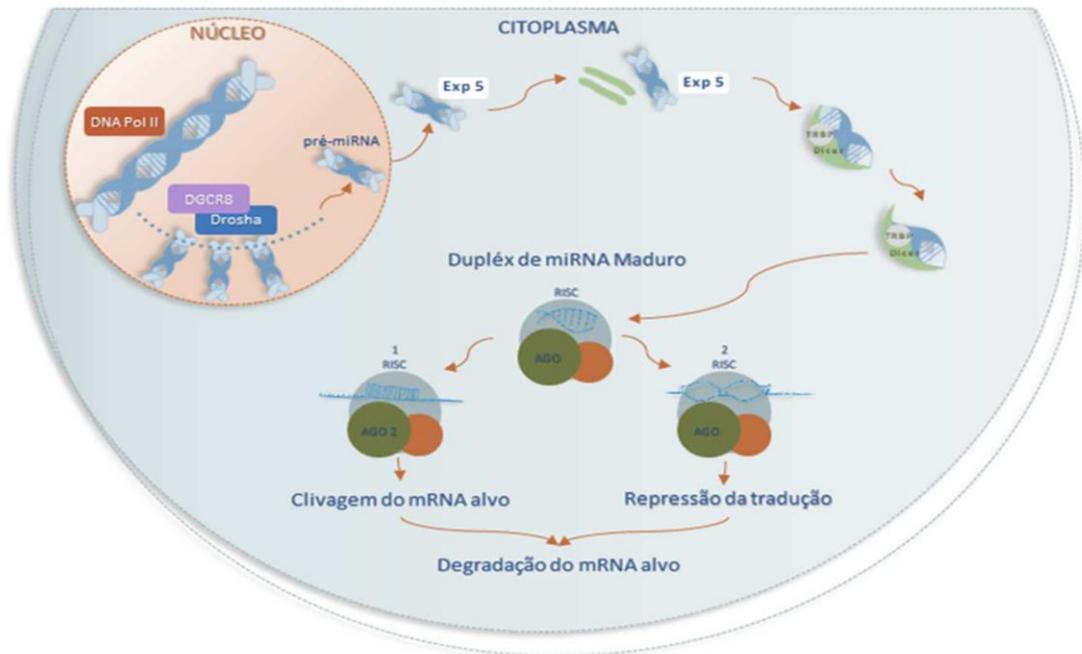
A base neuropatológica da esquizofrenia careceu por muitos anos de elucidação, porém, sabe-se que, do ponto de vista anatômico, as anormalidades neuroquímicas e estruturais ocorrem com maior frequência nos componentes do sistema límbico e gânglios da base, além de ação em regiões como o tálamo, ventrículos laterais e redução volumétrica global do encéfalo (CLEMENTZ et al., 2016; OKADA et al., 2016).

Atualmente, tem sido cogitados dois principais subtipos neuroanatômicos de esquizofrenia. O Subtipo 1, que apresenta uma diminuição na densidade da substância cinzenta e o subtipo 2 que consiste em um alargamento do gânglio basal e cápsula interna, porém, sem alterações corticais (GANESH et al., 2020), enquanto os estudos mais antigos indicavam alterações na substância cinzenta, especialmente em lobos frontal e temporal (SCHNACK et al., 2016). Os estudos mais recentes têm explorado, através de exames de imagem como a ressonância magnética funcional difusional, a substância branca e suas conexões (OHTANI et al., 2015). Estes estudos revelaram que existem alterações de padrão difuso na substância branca, além de alterações na estrutura cerebral e consequente falha nas suas conexões, o que influencia diretamente na manifestação clínica e sintomas cognitivos (FRISTON et al., 2016). De acordo com a perspectiva do neurodesenvolvimento na esquizofrenia, entende-se que a alteração funcional na substância branca ocorre precocemente e desencadeia também um prejuízo na sua maturação (CETIN-KARAYUMAK et al., 2019).

1.5 microRNA'S

Os miRNA's consistem em pequenas espécies de RNA não codificante, tendo ação na expressão genética e em nível pós-transcricional. Nesse processo complexo, o miRNA se liga ao alvo específico mRNA em região 3' UTR, que desencadeia mecanismos de supressão ou degradação do mRNA-alvo, além de ativar a transdução do mRNA em alguns casos. Sua biogênese envolve a transcrição de genes de miRNA na intenção de formar um transcripto primário chamado pri-miRNA, com sua estrutura semelhante a um grampo. O pri-miRNA, por sua vez, é processado por duas enzimas, a DROSHA e DGCR8 (do inglês *Di George syndrome critical region gene 8*) para formar o precursor do miRNA, chamado pre-miRNA, com aproximadamente 70 nucleotídeos e uma estrutura espiralada. Depois de sua formação, o pre-miRNA é transportado do núcleo ao citoplasma pela exportina5 (proteína de exportação nuclear que utiliza Ran-GTP como co-fator), clivado em 22 nucleotídeos em formato de fita dupla, onde uma das fitas é carregada por um complexo multimérico conhecido como RISC (do inglês *RNA-induced silence complex*), transativando a proteína de ligação de RNA induzida e a proteína Argonata 2. O RISC junto com seu miRNA específico se liga ao seu mRNA-alvo e desta forma ocorre a modulação da expressão genética (BARTEL et al., 2004). Este processo está melhor ilustrado na Figura 2.

Figura 2 – Biogênese do microRNA e suas vias regulatórias



Fonte: Próprio autor.

1.6 microRNA's E ESQUIZOFRENIA

Alguns miRNA's já foram previamente identificados como potenciais biomarcadores para a esquizofrenia em amostras periféricas, como o miR-34a, miR-449a, miR-564, miR-432, miR-548d, miR-572 e miR-652 (LAI et al., 2016; HE et al, 2019), sendo o miR-34a mais frequente nas amostras de sangue periférico, dado que corrobora com a sua influência no desenvolvimento da esquizofrenia, visto que sua presença já havia sido comprovada no córtex pré-frontal dorsolateral (área 46 de Brodmann) de pessoas com esta patologia (KIM et al., 2010), assim como sua presença no plasma (SONG et al., 2014).

Atualmente, outros miRNA's também tem sido intensamente investigados e afirmados como bons biomarcadores, como o miR-4711-3p, miR-199a-3p, miR-22-5p, miR-542-5p, miR-3615, miR-373-5p e miR-3157-3p (PALA; DENKÇEKEN, 2020). Já existem também outros modelos buscando não somente o miRNA envolvido no processo do adoecimento como seu alvo de expressão ou supressão, por exemplo, a relação do miR-137 com o gene SHANK2 (CORTABITARTE et al., 2018) e a redução do gene DGCR8, ligado diretamente a biossíntese dos miRNA's, podendo levar a depleção dos miR-382-3p e miR-674-3p, causando alargamento dos ventrículos laterais, alteração comum em esquizofrênicos.

2 HIPÓTESES

Assim, as principais hipóteses a serem testadas no estudo são:

- a) O perfil dos miRNA's miR-34a, miR-449a, miR-564, miR-432, miR-548d, miR-572 e miR-652 do sangue periférico de pacientes portadores de esquizofrenia difere de indivíduos sem o transtorno;
- b) O gênero, a presença de história familiar positiva e o *status* de fumo e álcool influencia no perfil dos miRNA's miR-34a, miR-449a, miR-564, miR-432, miR-548d, miR-572 e miR-652 entre pacientes portadores de esquizofrenia difere de indivíduos sem o transtorno;
- c) A refratariedade da doença, a presença de história familiar e os subtipos de esquizofrenia influenciam no perfil dos miRNA's miR-34a, miR-449a, miR-564, miR-432, miR-548d, miR-572 e miR-652 entre pacientes portadores de esquizofrenia.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o perfil de parâmetros epigenéticos em pacientes portadores de esquizofrenia através da análise de miRNA's circulantes específicos (miR-34a, miR-449a, miR-564, miR-432, miR-548d, miR-572 e miR-652).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Determinar se o perfil dos miRNA's miR-34a, miR-449a, miR-564, miR-432, miR-548d, miR-572 e miR-652 do sangue periférico de pacientes portadores de esquizofrenia difere de indivíduos sem o transtorno;
- b) Avaliar se algum genótipo específico está associado ao diagnóstico de esquizofrenia e seus subtipos, ao gênero, à faixa etária, à presença de história familiar positiva, à refratariedade da doença, ao status de fumo e status de álcool.

4 MÉTODOS

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O Recrutamento, atendimento e acompanhamento dos pacientes foi realizado na Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna (FHCGV), e a coleta de dados foi iniciada somente após a sua aprovação. A coleta foi realizada entre os períodos de julho de 2005 a junho de 2015 e os dados extraídos para este trabalho foram provenientes de amostras de material biológico armazenadas em biorrepositório para as seguintes teses: “Estudo Citogenético em pacientes portadores de Esquizofrenia do Estado do Pará” e “Análise de Variações genômicas em genes da Região cromossômica 22q11.2 em Pacientes Esquizofrênicos do Estado do Pará”, e foi devidamente esclarecido em Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), aplicado na ocasião, que o restante do material não utilizado seria armazenado para novos exames, se necessário. Foi informado adequadamente aos voluntários admitidos na pesquisa que haveria a necessidade da remoção de material biológico e que parte do material retirado seria encaminhado para exames laboratoriais, necessários para a investigação. Os voluntários foram previamente informados que a obtenção da amostra de sangue para a pesquisa não implicaria em riscos adicionais para sua saúde. A amostra de material biológico foi identificada no laboratório por um código que preserva sua privacidade e identidade. A inclusão dos resultados em publicação científica garantirá o anonimato do voluntário. Também foi esclarecido que não existiram benefícios ou direitos financeiros a receber sobre os eventuais resultados decorrentes da pesquisa. Por fim, foi informado ao voluntário que, se o mesmo não concordasse em doar o material para pesquisa, sua decisão não influenciaria, de nenhum modo, no seu atendimento ou tratamento. Foram repassados os contatos dos pesquisadores para possíveis esclarecimentos e dúvidas sobre este documento ou em relação à pesquisa, e que uma cópia deste documento iria ser arquivada em seu prontuário e, se desejasse, uma cópia lhe será fornecida.

É importante ressaltar que em todos os momentos da pesquisa os pesquisadores e seus colaboradores comprometeram-se a manter o total sigilo sobre dados pessoais confidenciais, comprometimento que precede a própria prática e ética médica. Ratifica-se que tais dados serão utilizados apenas para fins de pesquisa científica sobre esquizofrenia, respeitando a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Os pacientes somente fizeram parte do estudo após total esclarecimento sobre o mesmo e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) em suas duas vias, ficando com uma cópia para lhe resguardar, e os pesquisadores se comprometeram a manter o sigilo dos dados coletados em prontuários e banco de dados através do termo de compromisso para utilização de dados e prontuários (TCUD).

4.2 MODELO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo analítico, de caso-controle, transversal.

4.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram estudados pacientes diagnosticados com Esquizofrenia (N = 650), sendo 300 pacientes do sexo feminino e 350 pacientes do sexo masculino, a partir de uma amostra selecionada no Hospital de Clínicas Gaspar Vianna (Belém-PA/Brasil) em um período de Julho/2005 a Junho/2015. A apresentação clínica foi colhida e registrada e o consenso diagnóstico baseado nos critérios atualmente vigentes de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) e a categorização das patologias baseadas na Classificação Internacional de Doenças (CID-10). A coleta de dados foi realizada por dois psiquiatras em momentos diferentes, utilizando os registros em prontuário e entrevista clínica.

Também foram avaliados e selecionados indivíduos sem história prévia de transtorno psicótico prévio e atual ou qualquer outro distúrbio psiquiátrico, pareados para idade e sexo, para representar o grupo de controles (N = 924), sendo 489 indivíduos do sexo feminino e 440 pacientes do sexo masculino.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico prévio de Esquizofrenia, de ambos os sexos, com idades entre 21 e 75 anos, confirmados por avaliação clínica psiquiátrica e utilização de escalas de avaliação para Esquizofrenia, como a Escala PANSS (Anexo A) e Escala BPRS (Anexo B), tendo como principal parâmetro para o diagnóstico, as diretrizes diagnósticas da 10ª

Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) e os critérios diagnósticos da 5ª Edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5).

Foi utilizada como recurso metodológico a aplicação de uma entrevista semiestruturada, realizada individualmente nos pacientes, pelos pesquisadores, nas dependências da instituição (FHCGV) no setor da psiquiatria, em sala disponível na emergência ou setor de internação breve (SIB), mediante a anuência de cada um dos participantes, com o claro esclarecimento sobre a pesquisa e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do grupo de casos os pacientes portadores de depressão bipolar ou qualquer outro transtorno psiquiátrico que não a esquizofrenia, através da aplicação de *Checklist* de sintomas do CID-10 para transtornos mentais (Anexo C). Também foram excluídos todos aqueles que apresentaram ou tenham tido comorbidades clínicas agudas em até 3 meses antes da avaliação; que estivessem apresentando febre maior ou igual a 37,8° C e/ou que tenham sofrido imunizações nas últimas 4 semanas, bem como pacientes portadores de doenças de curso crônico-inflamatório, tais como, hepatites, câncer, diabetes, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), doenças autoimunes, infecções agudas, ou em processo de gestação ou lactação. E ainda, os que estivessem em uso de medicamentos, como corticosteroides (oral, venoso ou tópico), antioxidantes, imunoterapia, anti-inflamatórios e antibióticos. Para isso, os pacientes foram avaliados em entrevista psiquiátrica e foram colhidos exames laboratoriais tais como: hemograma, eletrólitos, provas de função renal, hepática e tireoidiana; glicemia jejum, Beta-HCG, dosagem de cortisol, hormônio adrenocorticotrófico e aos que consentiram, foram colhidos Anti-HIV e sorologias para hepatites B e C.

4.6 EXTRAÇÃO DE RNA

Foi realizada a extração de RNA total por meio do kit *AllPrep Tri-Reagent* (Sigma-Aldrich, Missouri/EUA), conforme protocolo do fabricante.

4.7 QUANTIFICAÇÃO

As concentrações de miRNA serão determinadas pelo equipamento *Qubit® 2.0 Fluorometer (Invitrogen)* para concentração padrão final de 5ng/μL.

4.8 REAÇÃO DE TRANSCRIPTASE REVERSA

Por meio desta técnica, foi obtido o DNA complementar (cDNA) já específico à região de interesse, a partir do RNA, utilizando-se um primer de Transcriptase Reversa (RT) de miRNA. Foi utilizado o kit *TaqMan® MicroRNA Reverse Transcription (Applied Biosystems)*, segundo o protocolo do fabricante. O cDNA obtido foi estocado a -20°C para análise.

4.9 REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE QUANTITATIVA EM TEMPO REAL (QPCR)

A reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (qRT-PCR) foi realizada utilizando o kit *TaqMan Universal PCR Master Mix (Thermo Fisher Scientific)*, conforme protocolo do fabricante e os equipamentos *QuantStudio 5 Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts-EUA)*. Os resultados de PCR quantitativos de miRNA foram normalizados para o RNA nuclear pequeno U6 (snRNA; ID: 001973) como níveis de controle endógeno. As reações foram realizadas em triplicata para cada paciente, de acordo com o método de Gallelli et al. (2019) e incubado em placas de reação óticas de 96 poços. As condições de termociclagem foram as seguintes: 95 °C por 10 min e 40 ciclos de 15 s a 95 °C, seguidos por 1 min a 60 °C. Após a finalização dos experimentos de qRT-PCR, foram determinados os valores médios do limiar do ciclo (*Cycle Threshold - Ct*) das reações em triplicata. O método Ct comparativo foi adotado, e como citado anteriormente, o RNA U6 foi usado como controle endógeno. A estabilidade do controle endógeno U6 foi avaliada utilizando o algoritmo do programa de computador *geNorm*. A expressão relativa dos miRNA's testados foi normalizada pelos valores médios de CtU6 e do miR-alvo $Ct - CtU6$. A diferença foi traçada diretamente como $1 / \Delta Ct \times 10$.

4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram analisados por meio do programa estatístico IBM SPSS22 (Microsoft, Redmond, Washington-EUA) avaliando as características aritméticas, como média, média geométrica, desvio padrão (DP), etc. Os parâmetros dos dados foram verificados quanto à normalidade usando os testes de normalidade de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov. O método de análise estatística para microRNA's foi realizado utilizando o teste *t de student* com correção de Welch. Os gráficos e tabelas foram feitos utilizando o software *OriginPro 9.1*. (*OriginPro 9.1*. Software, *Origin Lab Corporation*, Northampton, Massachusetts-EUA). As diferenças foram consideradas significativas para valores de $p < 0,05$ (5%). Em algumas análises, por conta de alguns valores encontrados serem muito pequenos, foram utilizados logaritmos associados ao p-valor de 0,05.

5 RESULTADOS

O Modelo de análise dos miRNA's em sangue periférico, levando em consideração os grupos caso e controle, assim como as variáveis anteriormente descritas, mostrou-se bastante eficiente, após a obtenção dos resultados.

Inicialmente, após fazer uma comparação geral entre os grupos caso (n = 650) e controle (n= 924), independentemente do gênero e outras variáveis, a prova estatística demonstrou que todos sete miRNA's (miR-43a, miR-449a, miR-564, miR432-5p, miR-548d, miR-572 e miR-652) apresentaram p-valor menor que 0,05 (5%), demonstrando que são estatisticamente significantes, como pode ser observado no Gráfico 1.

Gráfico 1 – Gráfico geral do grupo-caso e grupo-controle em relação ao “p-valor” e miRNA

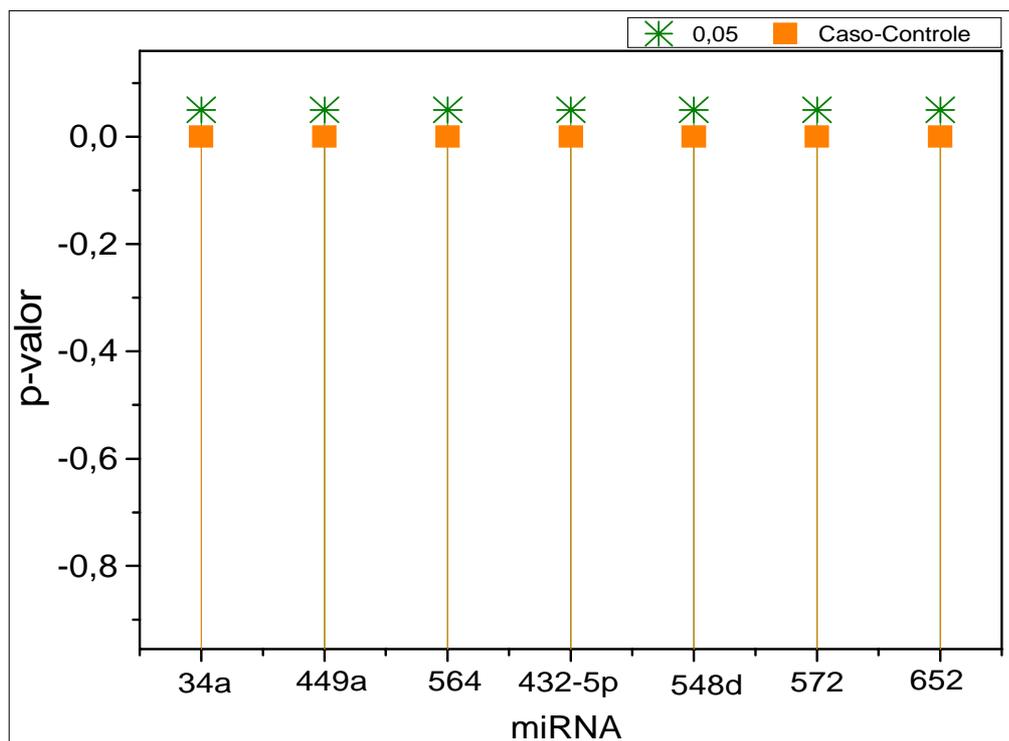


Gráfico geral do grupo-caso e grupo-controle em relação ao “p-valor” e miRNA – Confrontamento dos dados de grupos caso e controle. Análise estatística realizada pelo software IBM SPSS22 e o gráfico pelo software OriginPro 9.1. Os parâmetros dos dados foram verificados quanto à normalidade usando o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e o método de análise estatística para miRNA's foi realizado utilizando teste t de student com duas amostras em variâncias diferentes, com correção de Welch. As diferenças estatísticas apresentadas são entre os grupos caso e controle, sendo o $p\text{-valor} < 0,05$ para todos os miRNA's.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Dentro da variável “gênero”, foram feitas as comparações entre os grupos caso (n = 350) e controle (n = 435) de pacientes do gênero masculino e comparações entre os grupos caso (n = 300) e controle (n = 489) de pacientes do gênero feminino separadamente. Com respeito à comparação de grupos dos pacientes masculinos, todos os sete miRNA’s apresentaram p-valor menor que 0,05 (5%), demonstrando que são estatisticamente significantes, como pode ser observado no Gráfico 2.

Gráfico 2 – Gráfico do grupo-caso e grupo-controle de indivíduos do gênero masculino em relação ao “log(p-valor)” e miRNA

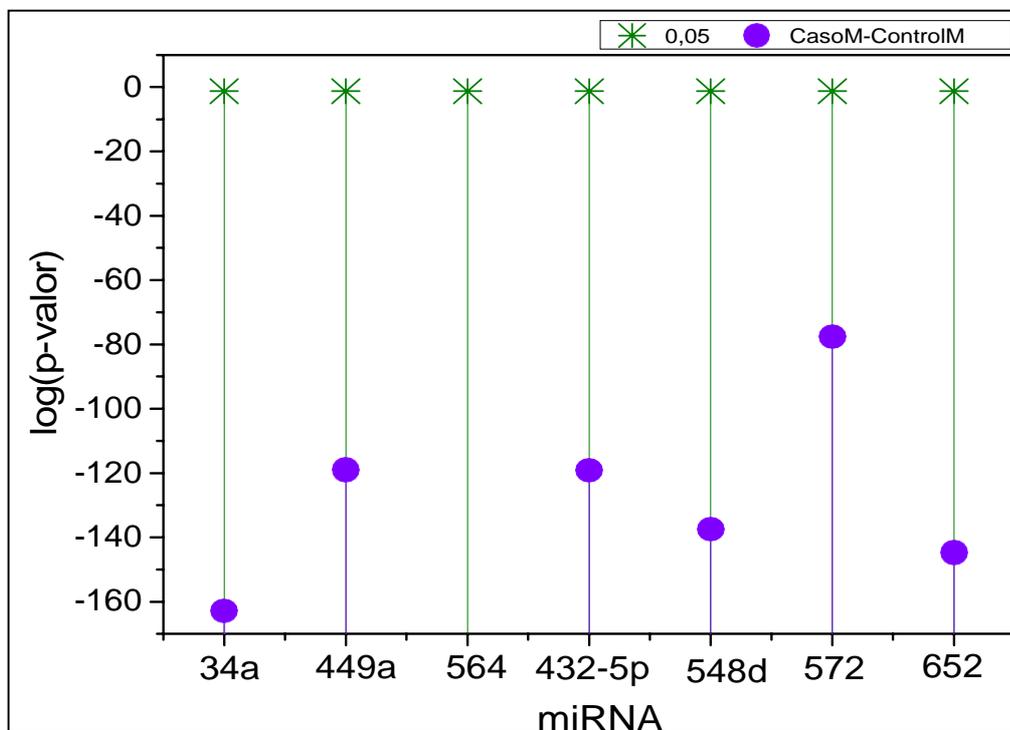


Gráfico do grupo-caso e grupo-controle em indivíduos do gênero masculino em relação ao “log(p-valor)” e miRNA – Confrontamento dos dados de grupos caso e controle de indivíduos do gênero masculino. Análise estatística realizada pelo software IBM SPSS22 e o gráfico pelo software OriginPro 9.1. Os parâmetros dos dados foram verificados quanto à normalidade usando o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e o método de análise estatística para miRNA’s foi realizado utilizando teste t de student com duas amostras em variâncias diferentes, com correção de Welch. As diferenças estatísticas apresentadas são entre os grupos caso e controle, sendo o *p-valor* < 0,05 para todos os miRNA’s.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Quanto ao gênero feminino, utilizando a mesma relação entre os grupos, observou-se que as comparações entre os grupos caso (n = 300) e controle (n = 489) de todos os sete miRNA’s

apresentaram p-valor menor que 0,05 (5%), demonstrando que são estatisticamente significantes, como pode ser observado na Gráfico 3.

Gráfico 3 – Gráfico do grupo-caso e grupo-controle de indivíduos do gênero feminino em relação ao “log(p-valor)” e miRNA

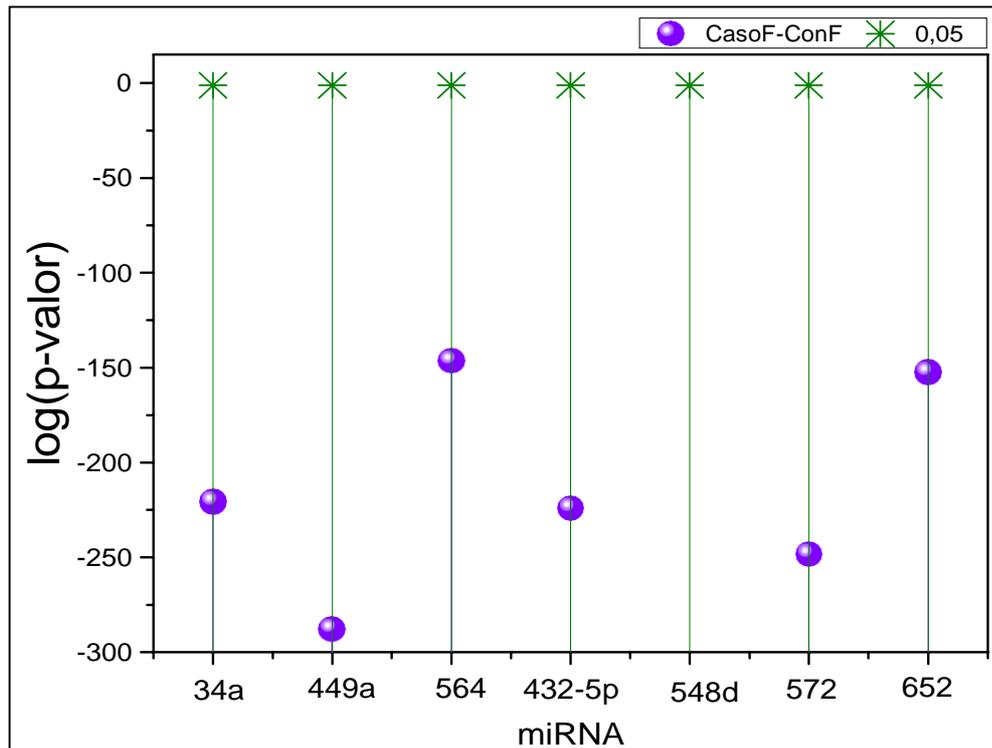


Gráfico do grupo-caso e grupo-controle em indivíduos do gênero feminino em relação ao “log(p-valor)” e miRNA – Confrontamento dos dados de grupos caso e controle de indivíduos do gênero feminino. Análise estatística realizada pelo software IBM SPSS22 e o gráfico pelo software OriginPro 9.1. Os parâmetros dos dados foram verificados quanto à normalidade usando o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e o método de análise estatística para miRNA’s foi realizado utilizando teste t de student com duas amostras em variâncias diferentes, com correção de Welch. As diferenças estatísticas apresentadas são entre os grupos caso e controle, sendo o *p-valor* < 0,05 para todos os miRNA’s.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Ao avaliar o *status* de fumo dentro do grupo-caso (n = 650), 13,85% dos indivíduos era fumante e 86,15% dos indivíduos era não-fumante. Dentro do grupo-controle (n = 924), 21,11% dos indivíduos era fumante e 78,89% dos indivíduos era não-fumante. Foram confrontados então todos os indivíduos com *status* de fumo positivo com os de *status* negativo, afim de verificar a influência do fumo na expressão dos sete miRNA’s. A análise demonstrou que todos os sete miRNA’s apresentaram p-valor menor que 0,05 (5%), demonstrando que são estatisticamente significantes, como pode ser observado no Gráfico 4.

Gráfico 4 – Gráfico de indivíduos fumantes e não-fumantes em relação ao “log(p-valor)” e miRNA

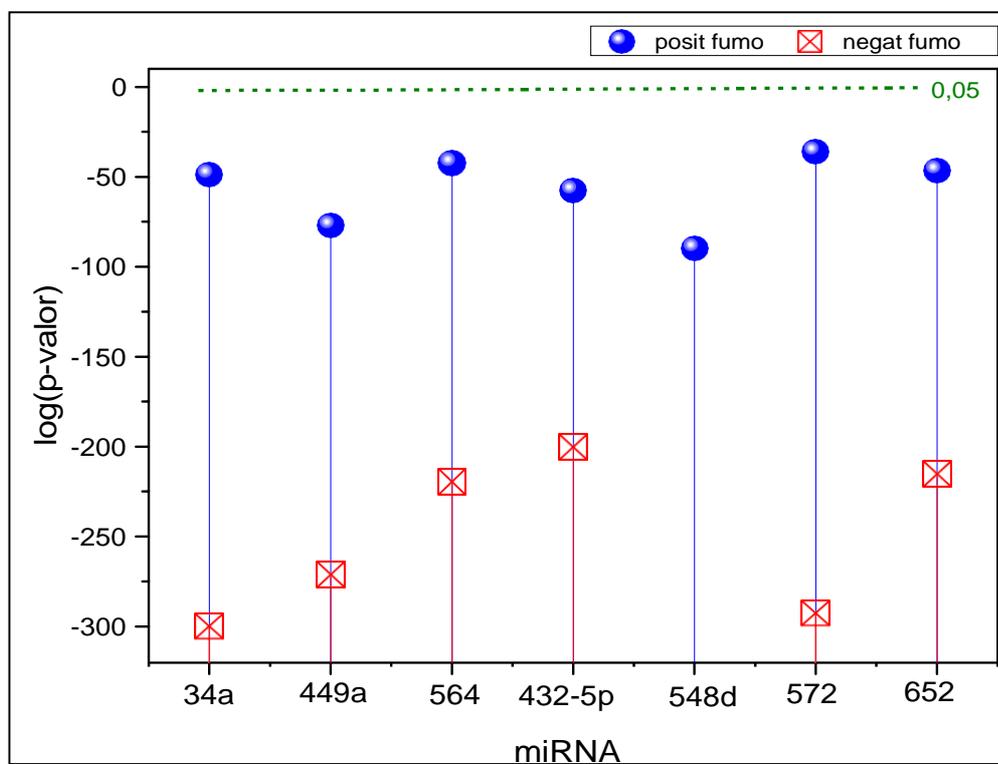


Gráfico de indivíduos fumantes e não-fumantes em relação ao “log(p-valor)” e miRNA – Confrontamento dos dados de indivíduos fumantes e não-fumantes. Análise estatística realizada pelo software IBM SPSS22 e o gráfico pelo software OriginPro 9.1. Os parâmetros dos dados foram verificados quanto à normalidade usando o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e o método de análise estatística para miRNA's foi realizado utilizando teste t de student com duas amostras em variâncias diferentes, com correção de Welch. As diferenças estatísticas apresentadas são entre os grupos caso e controle, sendo o $p\text{-valor} < 0,05$ para todos os miRNA's.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Ainda em relação aos hábitos de vida, também foi analisado o *status* de álcool. Ao avaliar o *status* de álcool dentro do grupo-caso ($n = 650$), 34,61% dos indivíduos fazia uso regular de álcool e 65,38% dos indivíduos não fazia uso de bebida alcoólica. Dentro do grupo-controle ($n = 924$), 16,24% dos indivíduos fazia uso regular de álcool e 83,76% dos indivíduos não fazia uso de bebida alcoólica. Foram confrontados então todos os indivíduos com *status* de álcool positivo com os de *status* negativo, afim de verificar a influência do álcool na expressão dos sete miRNA's. A análise demonstrou que todos os sete miRNA's apresentaram p-valor menor que 0,05 (5%), demonstrando que são estatisticamente significantes, como pode ser observado no Gráfico 5.

Gráfico 5 – Gráfico de indivíduos usuários e não-usuários de álcool em relação ao “log(p-valor)” e miRNA

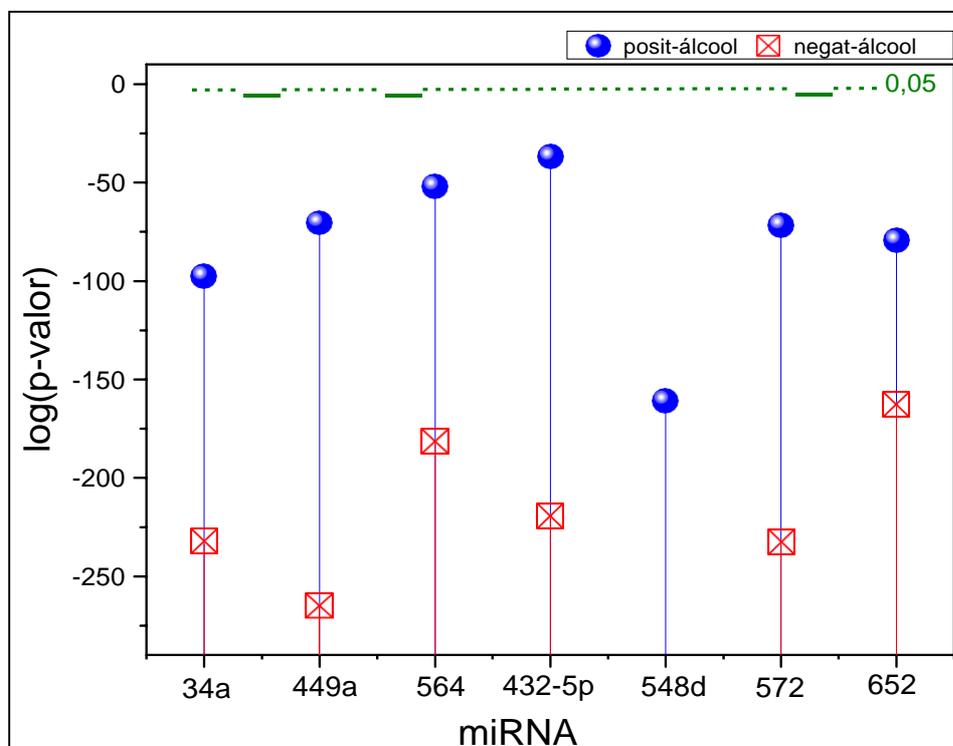


Gráfico de indivíduos usuários e não-usuários de álcool em relação ao “log(p-valor)” e miRNA – Confrontamento dos dados de indivíduos usuários e não-usuários de álcool. Análise estatística realizada pelo software IBM SPSS22 e o gráfico pelo software OriginPro 9.1. Os parâmetros dos dados foram verificados quanto à normalidade usando o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e o método de análise estatística para miRNA's foi realizado utilizando teste t de student com duas amostras em variâncias diferentes, com correção de Welch. As diferenças estatísticas apresentadas são entre os grupos caso e controle, sendo o $p\text{-valor} < 0,05$ para todos os miRNA's.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Dentro da avaliação de história familiar para esquizofrenia, o grupo-controle ($n = 924$) apresentou 0% de indivíduos com história familiar positiva para o transtorno (quando há diagnóstico prévio de esquizofrenia na família). Desta forma, a análise foi realizada dentro do grupo-caso ($n = 650$), sendo 20,77% dos indivíduos com história familiar positiva e 79,23% de indivíduos com história familiar negativa para esquizofrenia. A análise demonstrou que o miR-449a, miR-564, miR-432-5p, miR-548d e miR-572 demonstraram que são estatisticamente significantes, como pode ser visto no Gráfico 6.

Gráfico 6– Gráfico de indivíduos do grupo-caso quanto à história familiar para esquizofrenia em relação ao “log(p-valor)” e miRNA

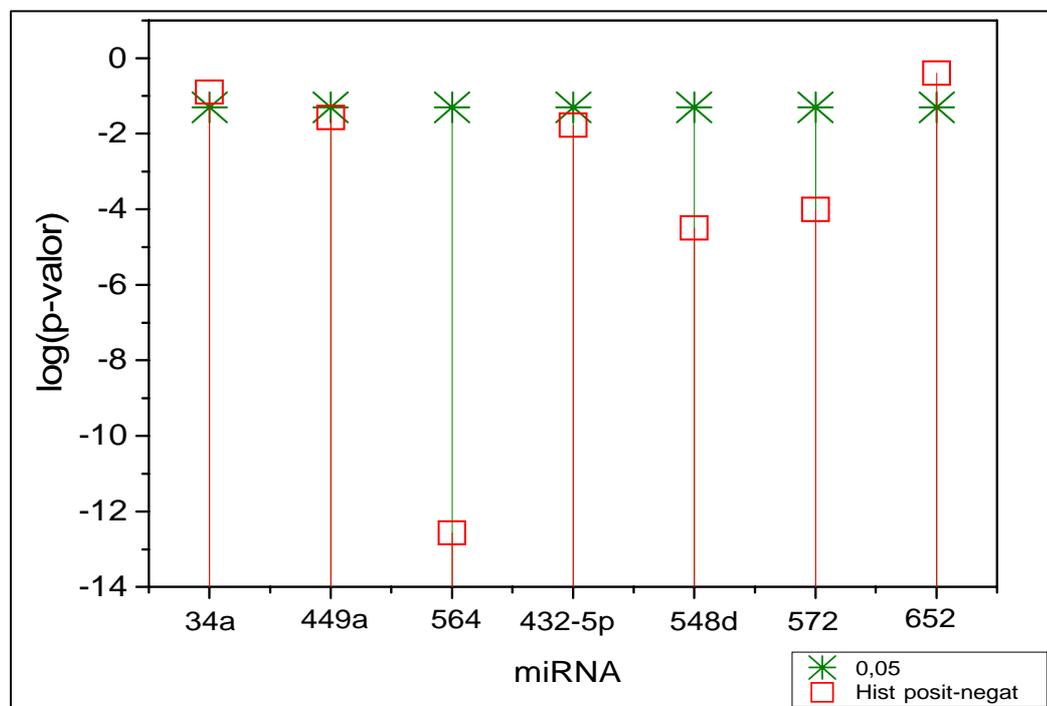


Gráfico de indivíduos do grupo-caso quanto à história familiar para esquizofrenia em relação ao “valor-p” e miRNA – Confrontamento de indivíduos do grupo-caso quanto à história familiar para esquizofrenia. Análise estatística realizada pelo software IBM SPSS22 e o gráfico pelo software OriginPro 9.1. Os parâmetros dos dados foram verificados quanto à normalidade usando o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e o método de análise estatística para miRNA’s foi realizado utilizando teste t de student com duas amostras em variâncias diferentes, com correção de Welch. As diferenças estatísticas apresentadas são entre os indivíduos do grupo-caso, sendo o *p-valor* < 0,05 para os miRNA’s 449a, 564, 432-5p, 548d e 572.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Permanecendo as análises agora dentro do grupo-caso ($n = 650$), foi avaliada a refratariedade do transtorno nos indivíduos, sendo positiva em 21,54% dos esquizofrênicos e negativa em 78,46% destes. De forma semelhante à variável “história familiar”, o miR-449a, miR-564, miR-432-5p, miR-548d e miR-572 também demonstraram que são estatisticamente significantes, como pode ser visto no Gráfico 7.

Gráfico 7– Gráfico de indivíduos do grupo-caso quanto à refratariedade para esquizofrenia em relação ao “log(p-valor)” e miRNA

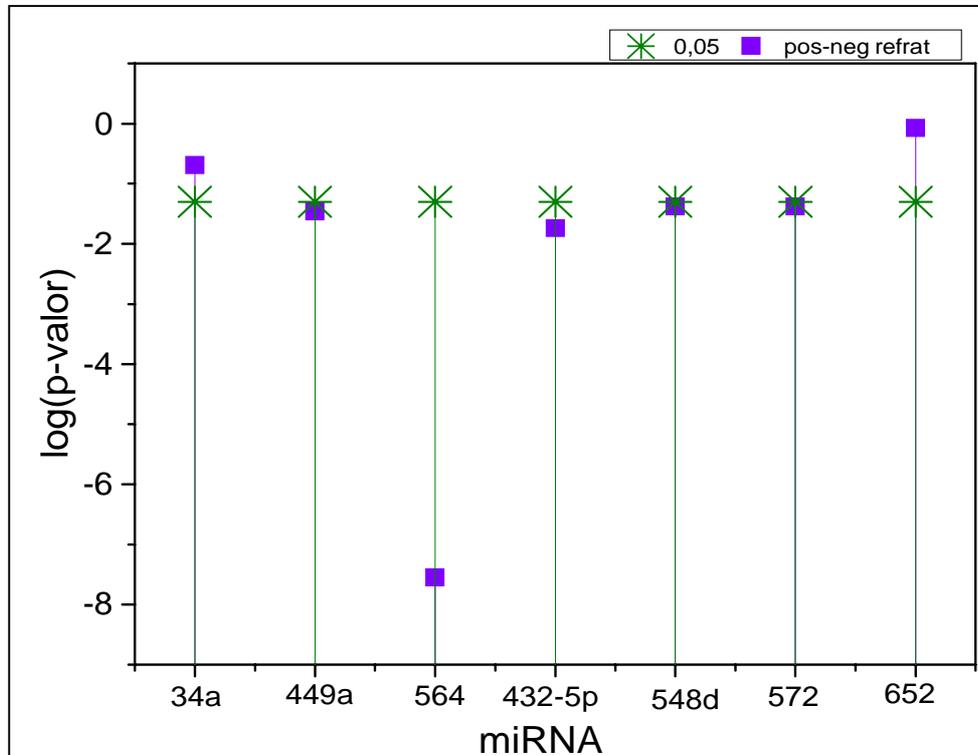


Gráfico de indivíduos do grupo-caso quanto à refratariedade para esquizofrenia em relação ao “log(p-valor)” e miRNA – Confrontamento de indivíduos do grupo-caso quanto à refratariedade para esquizofrenia. Análise estatística realizada pelo software IBM SPSS22 e o gráfico pelo software OriginPro 9.1. Os parâmetros dos dados foram verificados quanto à normalidade usando o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e o método de análise estatística para miRNA’s foi realizado utilizando teste t de student com duas amostras em variâncias diferentes, com correção de Welch. As diferenças estatísticas apresentadas são entre os indivíduos do grupo-caso, sendo o p -valor < 0,05 para os miRNA’s 449a, 564, 432-5p, 548d e 572.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Dentre os subtipos de esquizofrenia, foram feitas análises tendo como base a esquizofrenia paranoide, por ser a mais frequente, e a esquizofrenia catatônica, por ser a mais grave e de pior prognóstico, relacionando-as com os outros subtipos de esquizofrenia pesquisados neste estudo (residual, desorganizado e indiferenciado). Dentro do grupo-caso ($n = 650$), 42,31% dos pacientes pertenciam ao subtipo paranoide e 13,08% ao subtipo catatônico. Considerando o subtipo paranoide em comparação com os outros quatro subtipos coletivamente (catatônico, residual, indiferenciado e desorganizado), apenas o miR-449a demonstrou diferença estatisticamente significativa para todos os outros subtipos ($p < 0,05$), como pode ser visualizado no Gráfico 8.

Gráfico 8 – Gráfico do grupo-caso de indivíduos paranoides X outros subtipos, em relação ao “log(p-valor)” e miRNA

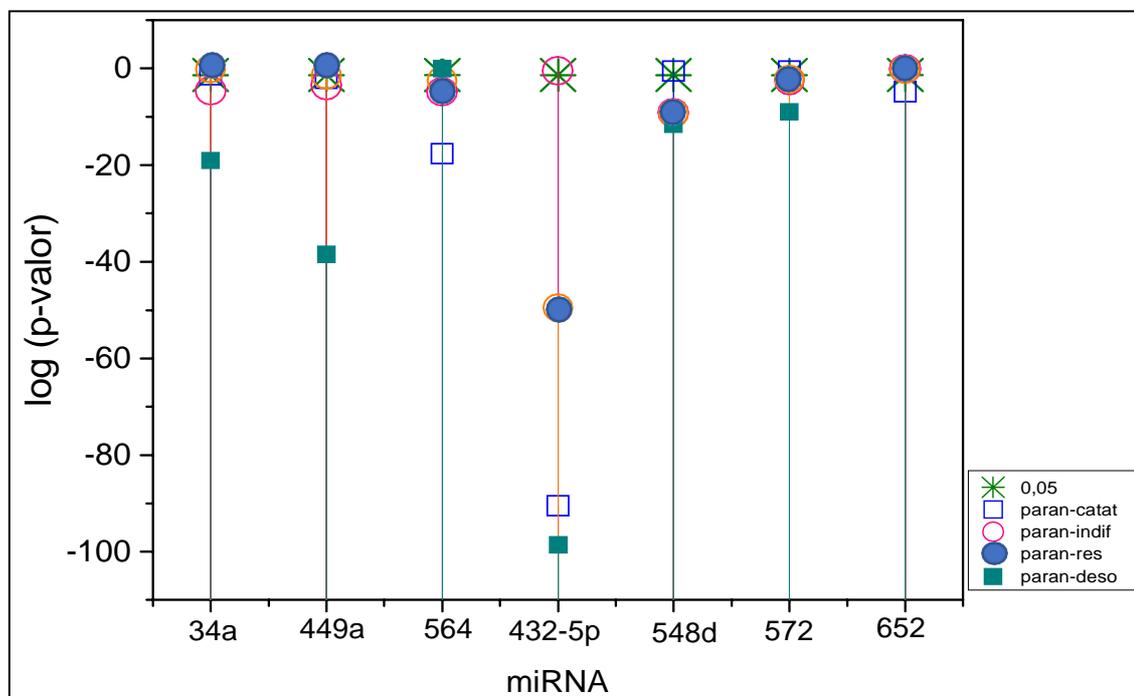


Gráfico de indivíduos do grupo-caso quanto ao subtipo paranoide e outros subtipos para esquizofrenia em relação ao “log(p-valor)” e miRNA – Confrontamento de indivíduos do grupo-caso quanto ao subtipo paranoide e outros subtipos para esquizofrenia. Análise estatística realizada pelo software IBM SPSS22 e o gráfico pelo software OriginPro 9.1. Os parâmetros dos dados foram verificados quanto à normalidade usando o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e o método de análise estatística para miRNA’s foi realizado utilizando teste t de student com duas amostras em variâncias diferentes, com correção de Welch. As diferenças estatísticas apresentadas são entre os indivíduos do grupo-caso, sendo o *p-valor* < 0,05 apenas para o miRNA 34a.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Já em relação aos catatônicos, os miR-449a, mir-548d e miR-652 foram os que demonstraram diferença estatisticamente significativa para todos os outros subtipos (paranoide, residual, indiferenciado e desorganizado) com *p-valor* menor que 5% ($p < 0,05$), como pode ser visualizado no Gráfico 9.

Gráfico 9– Gráfico do grupo-caso de indivíduos catatônicos X outros subtipos, em relação ao “log(p-valor)” e miRNA

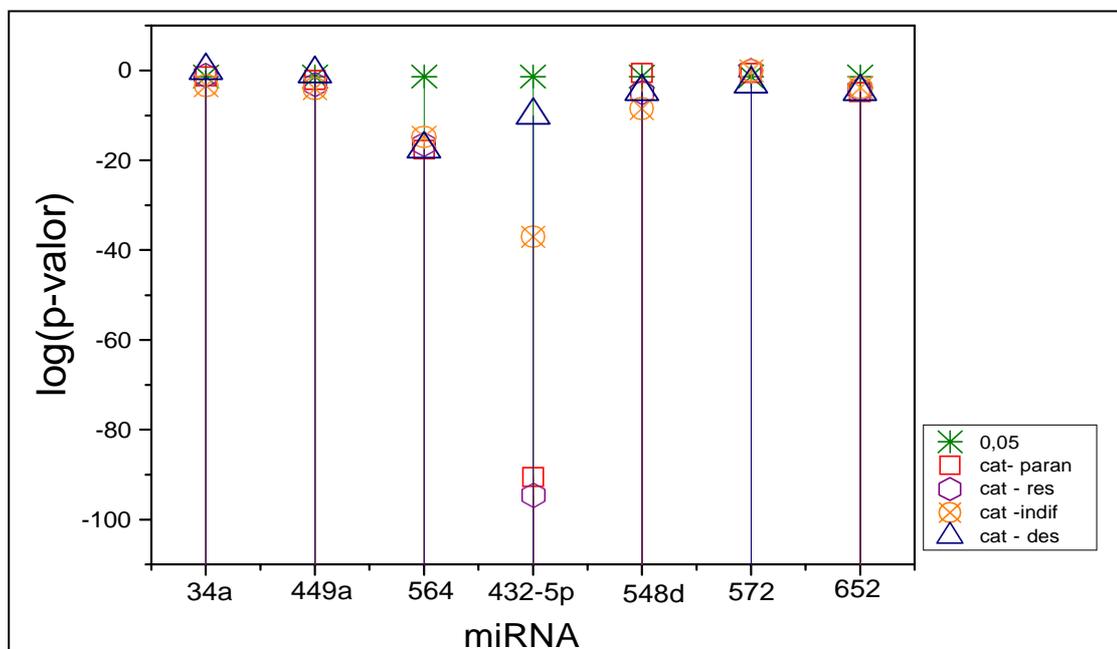
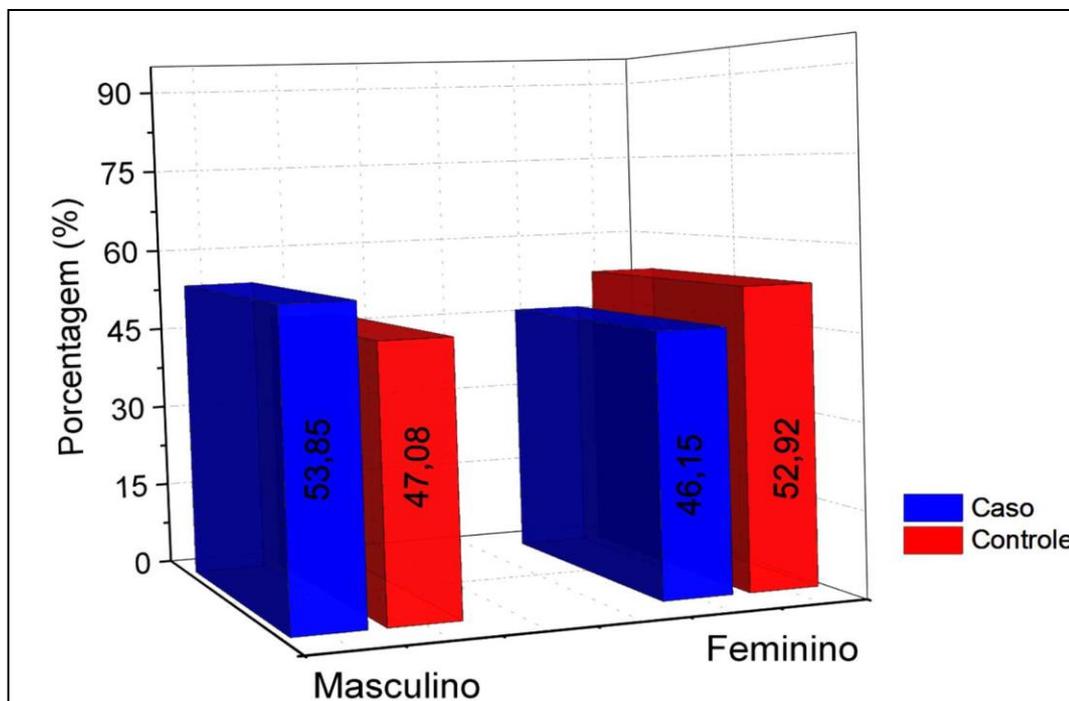


Gráfico de indivíduos do grupo-caso quanto ao subtipo catatônico e outros subtipos para esquizofrenia em relação ao “log(p-valor)” e miRNA – Confrontamento de indivíduos do grupo-caso quanto ao subtipo catatônico e outros subtipos para esquizofrenia. Análise estatística realizada pelo software IBM SPSS22 e o gráfico pelo software OriginPro 9.1. Os parâmetros dos dados foram verificados quanto à normalidade usando o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e o método de análise estatística para miRNA’s foi realizado utilizando teste t de student com duas amostras em variâncias diferentes, com correção de Welch. As diferenças estatísticas apresentadas são entre os indivíduos do grupo-caso, sendo o $p\text{-valor} < 0,05$ para os miR-449a, mir-548d e miR-652.

Fonte: Elaborada pelo autor.

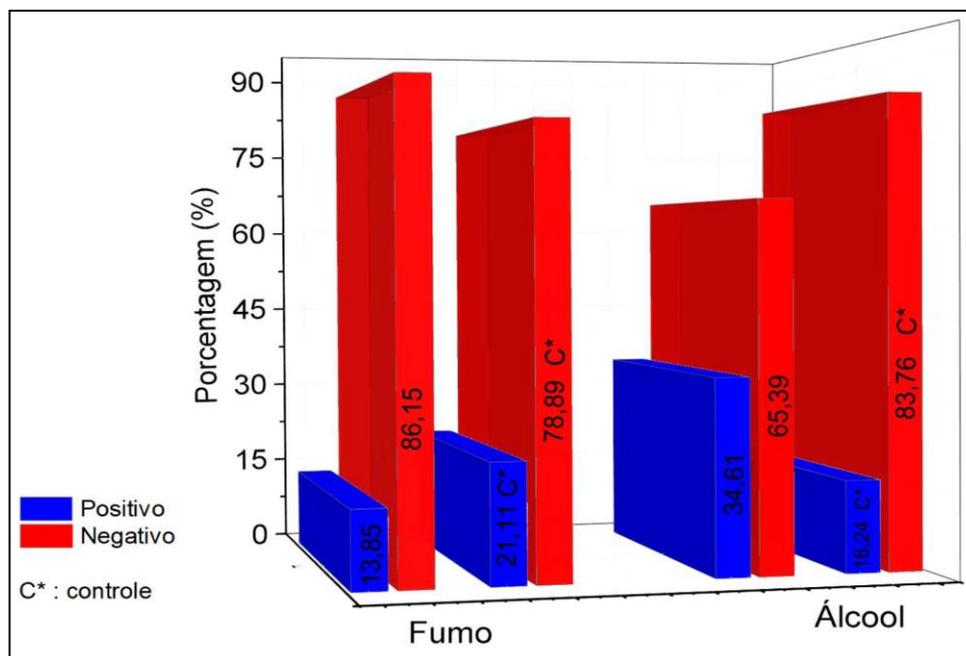
O presente estudo selecionou 650 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e 924 indivíduos saudáveis, e analisou, através de amostras de sangue periférico, a expressão de determinados subtipos de miRNA com a intenção de explorar seu valor diagnóstico na esquizofrenia e sua correlação com variáveis como gênero (Gráfico 10), uso de álcool e fumo (Gráfico 11), história familiar (Gráfico 12), refratariedade (Gráfico 13) e os subtipos de esquizofrenia (Gráfico 14) Também estão ilustradas nos gráficos 15 e 16 a frequência por idade dos subtipos de esquizofrenia e a faixa etária do grupo-caso ($n = 650$), respectivamente.

Gráfico 10 – Porcentagem dos gêneros presentes no grupo-caso e grupo-controle



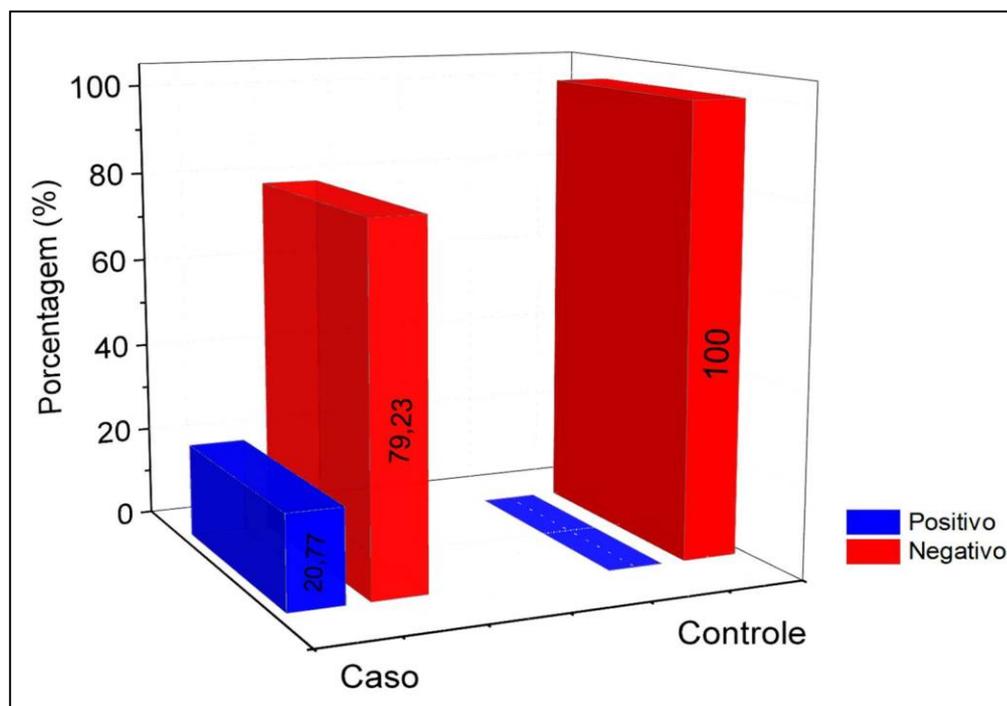
Fonte: Elaborada pelo autor

Gráfico 11– Porcentagem do uso de fumo e álcool presentes no grupo-caso e grupo-controle



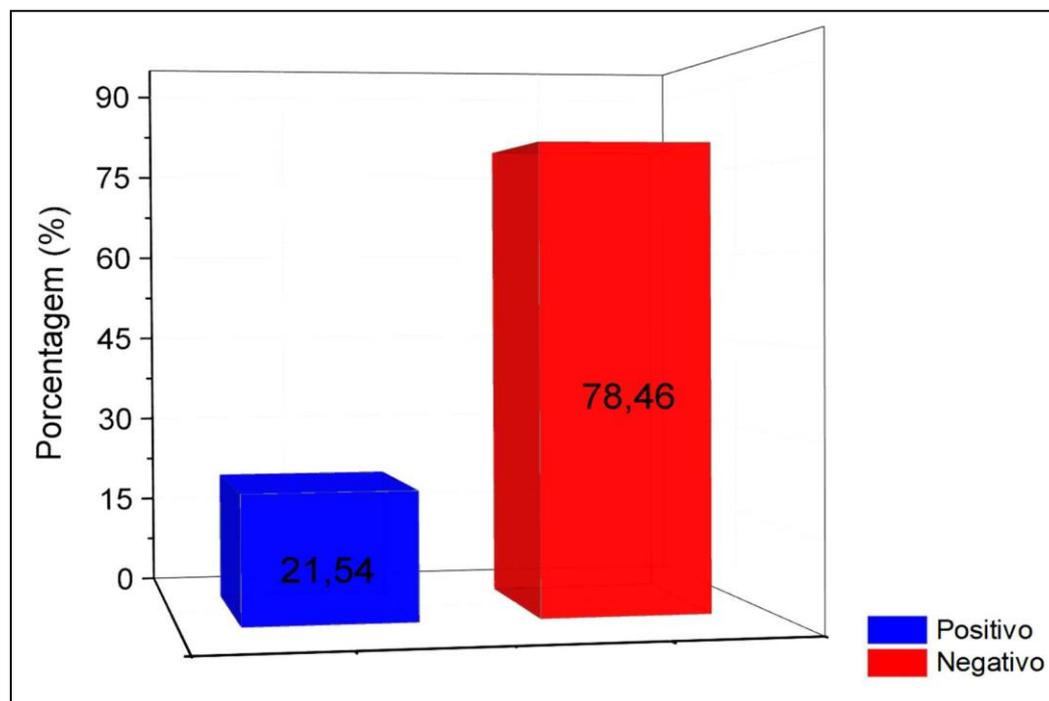
Fonte: Elaborada pelo autor

Gráfico 11 – Porcentagem da história familiar no grupo-caso e grupo-controle



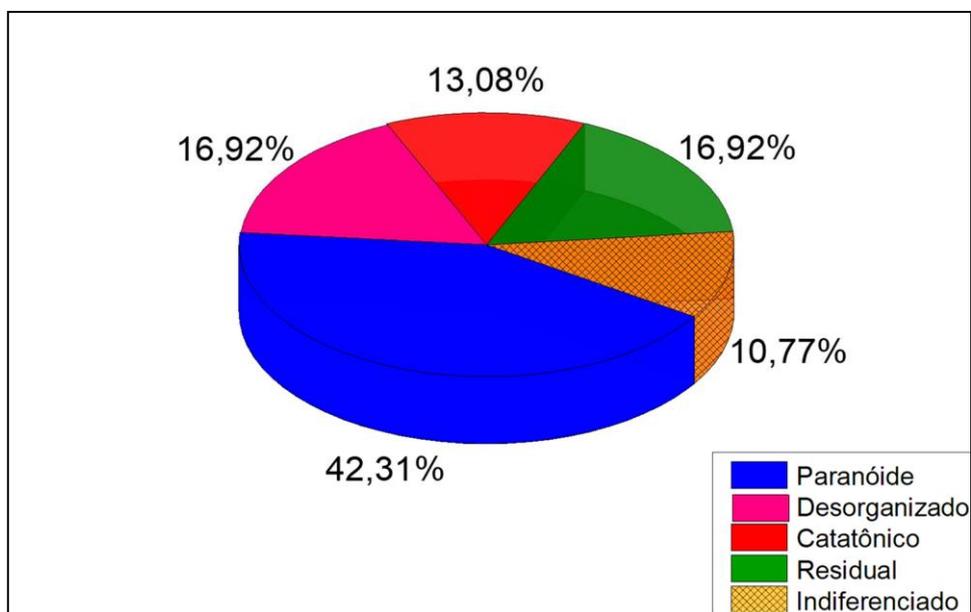
Fonte: Elaborada pelo autor.

Gráfico 12 – Porcentagem da refratariedade no grupo-caso



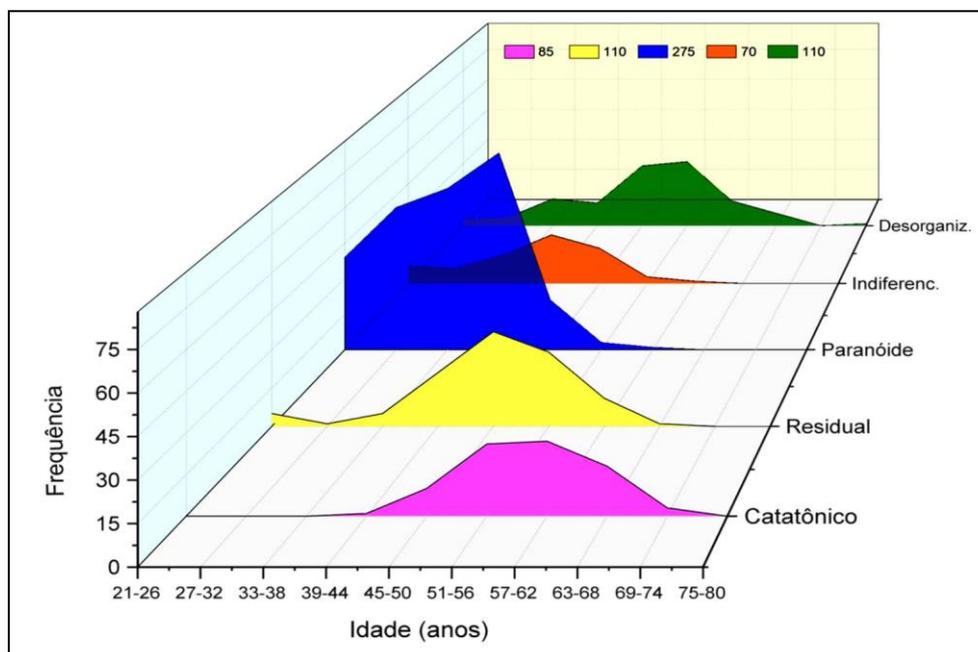
Fonte: Elaborada pelo autor.

Gráfico 14– Gráfico de subtipos de esquizofrenia no grupo-caso



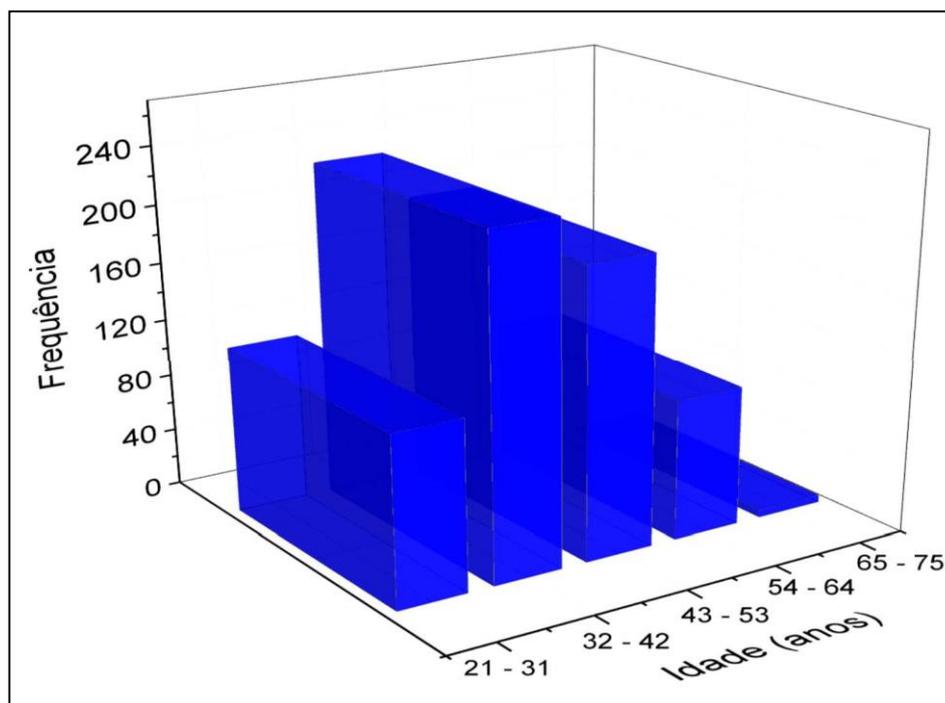
Fonte: Elaborada pelo autor.

Gráfico 15– Gráfico dos subtipos de esquizofrenia no grupo-caso em relação à idade



Fonte: Elaborada pelo autor

Gráfico 16 – Frequência de idades de ambos os grupos



Fonte: Elaborada pelo autor.

Os modelos de investigação dos miRNA's descritos em literatura são diversos e foram inicialmente baseados em análises teciduais através do tecido cerebral *post-mortem* (MOREAU, 2011) e posteriormente em camundongos, avaliando a resposta da prole exposta a indutores de ativação imunológica durante a gestação e a posterior regulação de determinados miRNA's (HOLLINS, 2014).

Neste estudo, o modelo utilizado foi a análise de sangue periférico em humanos, baseado em estudos como o de Lai et al. (2016) e He et al. (2019). Este modelo é descrito atualmente na literatura como uma possibilidade mais prática, simples e direta de acessar o indivíduo, buscando um ou mais biomarcadores presentes através de um método pouquíssimo invasivo e agregando valor diagnóstico complementar a uma hipótese previamente traçada pelo médico avaliador. Tendo em vista a necessidade de intervir precocemente no curso da doença, este modelo se faz bastante relevante por sua praticidade e possibilidade de ser realizado em um momento inicial dentro de um transtorno mental, pois quanto mais precoce a intervenção terapêutica após o diagnóstico, melhor o prognóstico.

Os resultados obtidos demonstraram que a expressão dos miRNA's 34a, 449a, 564, 432-5p, 548d, 572 e 652 estava aumentada de forma significativa ao comparar os pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e indivíduos saudáveis, inicialmente de uma forma geral, com todos os indivíduos do grupo-caso e grupo-controle, e posteriormente levando em consideração ambos os gêneros separadamente, havendo então significância estatística ($p < 0,05$), indicando assim, que os mesmos podem funcionar como possíveis biomarcadores, de forma isolada ou combinada. Quanto à comparação entre o grupo-caso dos gêneros feminino e masculino, apenas os miR-432-5p e miR-572 não demonstraram significância estatística ($p > 0,05$), sendo os outros cinco miRNA's possibilidades a serem exploradas no campo de biomarcadores, ao relacionar o gênero em pacientes esquizofrênicos.

Segundo Sun et al. (2014), o miR-34a também mostrou aumento importante em esquizofrênicos ao comparar os grupos caso e controle, porém não identificou diferença estatisticamente relevante ao analisar o miR-432-5p nos mesmos grupos. O miR-34a, dentre os miRNA's analisados, é possivelmente o que mais tem documentação disponível e aceita pela comunidade científica, quanto a sua importância na neurogênese (JAUHARI et al. 2018) e processos que envolvem a diferenciação neural (CHUA; TANG, 2019), além da sua expressão estar modificada em portadores de transtornos psiquiátricos como a esquizofrenia (KIM et al. 2010), transtorno afetivo bipolar e depressão maior (AZEVEDO et al. 2016). O miR-652 já foi previamente identificado no córtex pré-frontal dorsolateral de esquizofrênicos (SANTARELLI et al, 2013) e os miR- 34a e miR-548d presentes em análises envolvendo testes neurocognitivos em esquizofrênicos, além dos mesmos sete miRNA's apresentarem padrões aberrantes em sua expressão ao comparar esquizofrênicos com indivíduos saudáveis (LAI et al. 2011). Posteriormente, um novo recorte do mesmo estudo demonstrou que seis dos sete miRNA's (miR-34a, miR-449a, miR-564, miR-432-5p, miR-548d e miR-572) estavam expressos de maneira consistente desde a infância, podendo indicar que funcionam como biomarcadores no processo do neurodesenvolvimento (LAI et al. 2014).

Novamente, o relato de Lai et al. (2016) identificou que, em amostras de sangue periférico, os níveis de miR-34a e miR-449a estavam aumentados em pacientes esquizofrênicos ao comparar os dois grupos, também levando em consideração o gênero, e os níveis de miR-564 e miR-548d sofreram *up-regulation* em valores limítrofes, porém significantes.

Ao relacionar a esquizofrenia com os hábitos de vida, sabe-se que pacientes que fazem uso crônico de álcool e que já apresentaram sintomas psicóticos, especialmente alucinações, tem maior probabilidade de desenvolver esquizofrenia, tendo chances maiores em torno de 5-30% (MOGGI, 2018). Sobre o hábito de fumar, existe uma relação complexa entre a nicotina e esquizofrenia, a qual parece demonstrar melhora discreta nos níveis de vigiância em fumantes com esquizofrenia. No entanto, trata-se de um benefício muito restrito, tendo em vista as consequências do tabagismo para a saúde física e mental (SAGUD et al. 2018).

Quanto à relação entre o miRNA em pacientes esquizofrênicos levando em consideração estes hábitos nocivos, não foram encontrados na literatura atual, estudos correlacionando a expressão dos sete miRNA's analisados aqui em esquizofrênicos que faziam uso destas substâncias ou em pessoas previamente saudáveis e que tenham desenvolvido esquizofrenia. Observou-se, no entanto, no presente estudo, que houve significância estatística ($p < 0,05$) entre os grupos caso e controle, ao analisar a variável "fumo", demonstrando aumento na expressão dos sete tipos de miRNA's. Também foram comparadas as duas populações dentro do grupo-caso (fumantes e não-fumantes), e o resultado foi o mesmo, com os sete miRNA's estando mais expressos em fumantes, com significância estatística ($p < 0,05$). De forma muito semelhante, a variável "álcool" também demonstrou entre os grupos caso e controle, um aumento na expressão dos sete miRNA's analisados. Quanto à comparação entre as populações dentro do grupo-caso (usuários e não-usuários de álcool), apenas o miR-449a teve significância estatística comprovada quanto à sua expressão estar alterada ($p < 0,05$), podendo este miRNA ter uma ligação mais forte com o hábito de ingerir bebida alcoólica em esquizofrênicos, considerando o achado.

Sabe-se que a presença da história familiar na esquizofrenia é um fator de risco altíssimo, especialmente quando os parentes de 1º grau apresentam esta condição. Existem vários estudos demonstrando as variantes genéticas de risco previamente herdadas por um paciente com esquizofrenia e diretamente correlacionadas com os miRNA's, como o estudo conduzido por Bigdeli et al. (2020), que avaliou 33.422 indivíduos divididos entre esquizofrênicos e pessoas saudáveis, e analisou os polimorfismos presentes no genótipo dos mesmos. Porém, não foram encontrados na literatura estudos que correlacionem especificamente os sete miRNA's avaliados neste estudo, e que correlacionassem a sua expressão com o histórico familiar do indivíduo.

No entanto, este estudo se propôs a verificar, dentro do grupo-caso, a possível relação entre os sete miRNA's e a história familiar. Ao comparar esquizofrênicos com história familiar positiva

e negativa da doença, o miR-449a, miR-564, miR-432-5p, miR-48d e miR-572 demonstraram significância estatística entre os grupos ($p < 0,05$), podendo ser uma alternativa interessante a se explorar precocemente em indivíduos saudáveis ou em um primeiro surto psicótico, que tenham história familiar positiva para esquizofrenia.

Com o intuito de avaliar a refratariedade ao tratamento com antipsicóticos (resposta não adequada a um primeiro antipsicótico), uma nuance importante e que atinge cerca de 30% dos pacientes esquizofrênicos (MELTZER, 1997), os miRNA's também foram correlacionados ao grupo-caso a partir da análise desta variável. Dentro do grupo-caso ($n=650$), 140 indivíduos apresentaram refratariedade ao tratamento. Dentre os sete miRNA's avaliados, os mesmos cinco miRNA's (miR-449a, miR-564, miR-432-5p, miR-548d e miR-572) que se apresentaram diferentes quanto à história familiar também demonstraram significância estatística entre os grupos de refratários e não-refratários ($p < 0,05$). No estudo de You et al. (2020), o modelo proposto também foi a avaliação dos miRNA's em pacientes esquizofrênicos refratários através da análise de sangue periférico. Dentre os 34 miRNA's avaliados dentro dos grupos caso e controle, apenas o miR-432-5p é comum ao presente estudo. No estudo de You et al., o miR-432-5p demonstrou um aumento em sua expressão (*up-regulation*) dentro do grupo de pacientes refratários.

A avaliação baseada na atual Classificação Internacional de Doenças (CID-10) também permitiu que houvesse uma ampliação das variáveis dentro do grupo-caso, estudando assim a diferença estatística entre os cinco subtipos de esquizofrenia mais prevalentes: paranoide, desorganizado (também conhecido como hebefrênico), catatônico, residual e indiferenciado. O maior foco das análises entre os subtipos foi para o paranoide, por ser o mais prevalente e incidente, e o catatônico, por ser o mais grave e de pior prognóstico.

A maioria dos estudos que cruzam dados epigenéticos e esquizofrenia consolidam seu grupo-caso com pacientes do subtipo paranoide. Ghazaryan et al. (2019) avaliou outros subtipos de miRNA em pacientes com esquizofrenia paranoide, como o miR-31, miR-146a, miR-181c e miR-155, tendo como resultado a maior expressão dos mesmos entre paranoides, em comparação com o grupo-controle de indivíduos saudáveis. Já Santarelli et al. (2019) buscou diretamente no córtex pré-frontal dorsolateral as interações entre miRNA e genes-alvo em pacientes com esquizofrenia paranoide. Não foram encontrados estudos levando em consideração os outros subtipos de esquizofrenia e os miRNA's analisados neste estudo e nem estudos que confrontassem os subtipos entre si.

Neste estudo, considerando o subtipo paranoide em comparação com os outros quatro subtipos coletivamente, apenas o miR-449a demonstrou diferença estatisticamente significativa para todos ($p < 0,05$).

A catatonia também é analisada como sintoma dentro das patologias neuropsiquiátricas, podendo estar presente em diversas etiologias. Sua relação com os miRNA's ainda carece de investigação, especialmente em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia. Peter-Ross (2018)

investigou as possíveis hipóteses moleculares para a apresentação clínica de catatonia, independente da etiologia e dentro do grupo de miRNA's analisou o miR-22 dentro de uma das possíveis etiologias, a síndrome serotoninérgica, condição distante do que buscamos neste estudo.

O subtipo catatônico, analisado aqui correlacionado aos outros subtipos dentro do grupo-caso, identificou os miR-449a, mir-548d e miR-652 com significância estatística para todos os outros subtipos ($p < 0,05$).

6 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo permitiram determinar que houve uma expressão aumentada dos miRNA's 34a, 449a, 564, 432-5p, 548d, 572 e 652 em vários cenários analisados, de acordo com as variáveis, demonstrando seus potenciais valores no diagnóstico de esquizofrenia e demonstrando a possibilidade de utilizá-los como biomarcadores. Após gerar hipóteses diagnósticas e considerando a esquizofrenia como uma delas, o investigador poderá decidir quais miRNA's irá pesquisar, tendo como base, além dos critérios diagnósticos, as variáveis disponíveis, como gênero, uso de fumo e álcool, história familiar de esquizofrenia e refratariedade. Também poderá, após ter realizado o diagnóstico, utilizar-se dos exames complementares laboratoriais baseados nestes possíveis biomarcadores para esclarecer melhor o subtipo do transtorno, e assim, direcionar melhor o tratamento adequado.

REFERÊNCIAS

- AGHAJANIAN, G. **Serotonin model of schizophrenia: Emerging role of glutamate mechanisms.** *Brain Research Reviews*, v.31, p. 302–312, 2000.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.).** Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
- AZEVEDO, J. A. et al. **The microRNA network is altered in anterior cingulate cortex of patients with unipolar and bipolar depression.** *Journal of psychiatric research*, v.82, p. 58–67, 2016.
- BARTEL, D.P. et al. **MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function.** *Cell*, V.116, p. 281–297, 2004.
- BECKER, A.E.; KLEINMAN, A. **Mental health and the global agenda.** *New England Journal of Medicine*, v.369, p. 66-73, 2013.
- BENES, F.M. **The GABA system in schizophrenia: Cells, molecules and microcircuitry.** *Schizophrenia Research*, v.167, p. 1–3, 2015.
- BRZEZINSKI-SINAI, N. A.; BRZEZINSKI, A. **Schizophrenia and Sex Hormones: What Is the Link?** *Frontiers in psychiatry*, v.11, p. 693, 2020.
- CALCIA, M.A.; BONSALE, D.R.; BLOOMFIELD, P.S. et al: **Stress and neuroinflammation: a systemic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness.** *Psychopharmacology (Berl)*; v.233, p. 1637–1650, 2016.
- CERSOSIMO, M.G.; BENARROCH, E.E. **Estrogen actions in the nervous system: Complexity and clinical implications.** *Neurology* v.85, p. 263–73, 2015.
- CETIN-KARAYUMAK, S. et al. **White matter abnormalities across the lifespan of schizophrenia: a harmonized multi-site diffusion MRI study.** *Molecular psychiatry*, 2015.
- CHAND, G.B. et al. **Two distinct neuroanatomical subtypes of schizophrenia revealed using machine learning,** *Brain*, v.143, Issue 3, p; 1027- 1038, 2020.
- CHUA C.; TANG, B.L. **miR-34a in neurophysiology and neuropathology.** *Journal of Molecular Neuroscience*, v.67, p. 235–46, 2019.
- CLEMENTZ, B.A. et al. **Identification of distinct psychosis biotypes using brain based biomarkers.** *American Journal of Psychiatry*, v.173, p. 373–84, 2016.

- CORTABITARTE, A.S.; BERKEL, S.; CRISTIAN, F.B. et al. **A direct regulatory link between microRNA-137 and SHANK2: implications for neuropsychiatric disorders.** *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, v.10, p. 15, 2018.
- DAVIS, K.L. et al. **Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization.** *American Journal of Psychiatry*, v.148, p. 1474-1486, 1991.
- DELAY, J.; DENIKER, P; HARL, J.M. **Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de l'hibernothérapie.** *Annales Médico-Psychologiques*, v.110, p. 267–273, 1952.
- DUPONT, C; ARMANT, D.R; BRENNER, C.A. **Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective.** *Seminars in Reproductive Medicine*, v.27, p. 351-7, 2009.
- FEDERN, P. **Ego Psychology and the Psychoses.** New York: Basic Book, 1952
- FEIGENSON, K.A.; KUSNECOV, A.W.; SILVERSTEIN, S.M. **Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia.** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v.38, p. 72–93, 2014.
- FRISTON, K. et al. **The dysconnection hypothesis.** *Schizophrenia Research*, v.176, p. 83–94, 2016.
- FRYEA, C.A.; SORAB, I. **Progesterone reduces hyperactivity of female and male dopamine transporter knockout mice.** *Behavioral Brain Research* v. 209, p. 59–65, 2010.
- GALLELLI, L. ET AL. **Hsa-MiR-34a-5p and Hsa-MiR-375 as Biomarkers for Monitoring the Effects of Drug Treatment for Migraine Pain in Children and Adolescents: A Pilot Study.** *Journal of Clinical Medicine*, v.8, p. 928, 2019.
- GBD 2016. **Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study** *Lancet*. v.390, p. 1211-1259, 2017.
- GEAGHAN, M; CAIRNS, M.J. **MicroRNA and Posttranscriptional Dysregulation in Psychiatry.** *Biological Psychiatry*, v.78, p. 231-9, 2015.
- GHAZARYAN, H. et al. **Expression of micro-RNAs miR-31, miR-146a, miR-181c and miR-155 and their target gene IL-2 are altered in schizophrenia: a case-control study** [version 1; peer review: 1 approved, 1 approved with reservations]. *F1000Research* 8:2077, 2019.
- GHOSHAL, A. et al. **Potentiation of M1 Muscarinic Receptor Reverses Plasticity Deficits and Negative and Cognitive Symptoms in a Schizophrenia Mouse Model.** *Neuropsychopharmacology*, v.41, p. 598–610, 2016.

GOGOS, A. et al. **Sex differences in schizophrenia, bipolar disorder, and post-traumatic stress disorder: Are gonadal hormones the link?** *British Journal of Pharmacology*, v.176, p. 4119–35, 2019.

HE, K.; GUO, C.; GUO, M. et al. **Identification of serum microRNAs as diagnostic biomarkers for schizophrenia.** *Hereditas*, v.156, p.23, 2019.

HOLLINS, S.L. et al. **Alteration of imprinted Dlk1-Dio3 miRNA cluster expression in the entorhinal cortex induced by maternal immune activation and adolescent cannabinoid exposure.** *Translational Psychiatry*, v.4, e452, 2014.

JAASKELAINEN, E. et al. **A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia.** *Schizophrenia Bull.* v.39, p. 1296–306, 2013.

JAUHARI, A. et al. **Regulation of miR-34 family in neuronal development.** *Molecular Neurobiology*, v.55, p. 936–45, 2018.

JI, E. et al. **Adjunctive selective estrogen receptor modulator increases neural activity in the hippocampus and inferior frontal gyrus during emotional face recognition in schizophrenia.** *Translational Psychiatry*, 2016.

KAPLAN, H.I; SADOCK, B.J. **Compêndio de. Psiquiatria- Ciências do Comportamento e. Psiquiatria Clínica.** 11^a ed. Editora Artes Médicas, Porto Alegre, 2017.

KAY, S.R.; FISZBEIN, A.; OPLEN, L.A. **The positive and negative syndrome scale for schizophrenia.** *Schizophrenia Bulletin*, v.13, p. 261-76, 1987.

KIM, A.H. et al. **MicroRNA expression profiling in the prefrontal cortex of individuals affected with schizophrenia and bipolar disorders.** *Schizophrenia Research*, v.124, p. 183–191, 2010.

KO, Y.H. et al. **Effect of hormone replacement therapy on cognitive function in women with chronic schizophrenia.** *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, v.10, p. 97–104, 2006.

KULAR, L; KULAR, S. **Epigenetics applied to psychiatry: Clinical opportunities and future challenges.** *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, v.72, p. 195-211, 2018.

KUSUMI, I.; BOKU, S.; TAKAHASHI, Y. **Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis.** *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, v.69, p. 243–258, 2015.

LAI, C.Y. et al. **Aberrant expression of microRNAs as biomarker for schizophrenia: from acute state to partial remission, and from peripheral blood to cortical tissue.** *Translational Psychiatry*, v.6, e717, 2016.

- LAI, C.Y. et al. **Aberrant expression of microRNAs as biomarker for schizophrenia: from acute state to partial remission, and from peripheral blood to cortical tissue.** *Translational Psychiatry*, v.6, e717, 2016.
- LAI, C.Y. et al. **MicroRNA expression. aberration as potential peripheral blood biomarkers for schizophrenia.** *PLoS One*, v.6, e21635, 2011.
- LAI, C.Y. et al. **Modulated expression of human peripheral blood microRNAs from infancy to adulthood and its role in aging.** *Aging Cell*, v.13, p. 679–689, 2014.
- LAI, C.Y.; et al. **MicroRNA expression. aberration as potential peripheral blood biomarkers for schizophrenia.** *PLoS One*, v.6, e21635, 2011.
- LARUELLE, M. **Schizophrenia: From dopaminergic to glutamatergic interventions.** *Current Opinion in Pharmacology*, v.14, p. 97–102, 2014.
- LAURSEN, T.M; NORDENTOFT, M; MORTENSEN, P.B. **Excess early mortality in schizophrenia.** *Annual Review of Clinical Psychology*, v.10, 425–48, 2014.
- LICHTERMANN, D.; KARBE, E.; MAIER, W. **The genetic epidemiology of schizophrenia and of schizophrenia spectrum disorders.** *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, v.250, p. 304–310, 2000.
- MALETIC, V.; ERAMO, A.; GWIN, K.; OFFORD, S.J.; DUFFY, R.A. **The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review.** *Frontiers in Psychiatry*, v.8, p. 42, 2017.
- MARKHAM, J.A. **Sex steroids and schizophrenia.** *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, v.13, p. 187–207, 2012.
- MCEWEN, B.S; MILNER, T.A. **Understanding the Broad Influence of Sex Hormones and Sex Differences in the Brain.** *Journal of Neuroscience Research*, v.95, p. 24–39, 2017.
- MELTZER, H.Y: **Treatment - resistant schizophrenia - the role of clozapine.** *Current Opinion in Pharmacology*, v.14, p. 1- 20, 1997.
- MOGGI, F. **Epidemiology, etiology and treatment of patients with psychosis and co-morbid substance use disorder.** *Therapeutische Umschau*, v.75, p. 37-43, 2018.
- NIKIFORUK, A.; HOŁUJ, M.; KOS, T.; POPIK, P. **The effects of a 5-HT_{5A} receptor antagonist in a ketamine-based rat model of cognitive dysfunction and the negative symptoms of schizophrenia.** *Neuropharmacology*, v.105, p. 351–360, 2016.
- OHTANI, T. et al. **Abnormal white matter connections between medial frontal regions predict symptoms in patients with first episode schizophrenia.** *Cortex*. V. 71, p. 264–76, 2015.

OKADA, N. et al. **Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia.** *Molecular Psychiatry*, v.21, p. 1460–6, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde.** 10a rev. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997.

PALA, E.; DENKÇEKEN, T. **Evaluation of miRNA Expression Profiles in Schizophrenia Using Principal-Component Analysis-Based Unsupervised Feature Extraction Method.** *Journal of computational biology: a journal of computational molecular cell biology*, v.27, p. 1253–1263, 2020.

PEÑA, C.J; BAGOT, R.C; LABONTÉ, B; NESTLER E.J. **Epigenetic signaling in psychiatric disorders.** *Journal of Molecular Biology*, v.426, p. 3389-412, 2014.

PETER-ROSS, E.M. **Molecular hypotheses to explain the shared pathways and underlying pathobiological causes in catatonia and in catatonic presentations in neuropsychiatric disorders.** *Medical Hypotheses*, 2018.

QURESHI, I.A; MEHLER, M.F. **Emerging roles of non-coding RNAs in brain evolution, development, plasticity and disease.** *Nature Reviews Neuroscience*, v.13, p. 528–541, 2012.

REMLINGTON, G. **Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia.** *American Journal of Psychiatry*, v.153, p. 466–476, 1996.

RIPKE, S. et al. **Genome wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia.** *Nature Genetics*, v.45, p. 1150–1159, 2013.

SAGUD, M. et al. **Smoking in Schizophrenia: An Updated Review.** *Psychiatria Danubina*, v.30, p. 216-223, 2018.

SAHA, S; CHANT, D; MCGRATH, J. **A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time?** *Archives in General Psychiatry*, v.64, p. 1123-31, 2007.

SANTARELLI D.M. et al. **Gene-microRNA interactions associated with antipsychotic mechanisms and the metabolic side effects of olanzapine.** *Psychopharmacology*, v.227, p. 67–78, 2013.

SCHNACK, H.G. et al. **Accelerated Brain Aging in Schizophrenia: A Longitudinal Pattern Recognition Study.** *American Journal of Psychiatry*, v.173, p. 607–16, 2016.

SCHNEIDER, K. **Clinical Psychopathology.** New York, NY: Grune & Stratton; 1959.

SEKAR, A. et al. **Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4.** *Nature*, v.530, p. 177–183, 2016.

SONG, H.T. et al. **A preliminary analysis of association between the down-regulation of microRNA-181b expression and symptomatology improvement in schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment.** *Journal of Psychiatry Research*, v.54, p. 134–140, 2014.

STEFANSSON, H. et al. **Common variants conferring risk of schizophrenia.** *Nature*, v.460, p. 744–747, 2016.

STAHL, S. M. **Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications.** 4th ed. Cambridge University Press, 2013.

SULLIVAN, H.S. **Conceptions of Modern Psychiatry: The First William Alanson White Memorial Lectures,** W. W. Norton & Co, New York, 1953.

SULLIVAN, H.S. **Schizophrenia as a Human Process.** W. W. Norton & Co., New York, 1962.

SUN, J. et al. **Progesterone: The neglected hormone in schizophrenia? A focus on progesterone-dopamine interactions.** *Psychoneuroendocrinology*, v.74, p. 126–40, 2016.

TALIH, F.; FATTAL, O.; MALONE, D.J. **Anabolic steroid abuse: psychiatric and physical costs.** *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v.74, p. 341–4, 2007.

TSO, I.F.; FANG, Y.; PHAN, K.L.; WELSH, R.C.; TAYLOR, S.F. **Abnormal GABAergic function and face processing in schizophrenia: A pharmacologic-fMRI study.** *Schizophrenia Research*, v.168, p. 338–344, 2015.

VAN DER LEEUW, C. et al. **Testing the Estrogen Hypothesis of Schizophrenia: Associations Between Cumulative Estrogen Exposure and Cerebral Structural Measures.** *Schizophrenia Research*, v.150, p. 114–20, 2013.

VAN, O.J; KENIS, G; RUTTEN, B.P. **The environment and schizophrenia.** *Nature*, v.468, p. 203–212, 2010.

VOS, T., et al. **Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study.** *Lancet*. v.2012, p. 2163-96, 2010.

WEICKERT, T.W. et al. **Potential role of estrogen modulation in the treatment of neurocognitive deficits in schizophrenia.** *CNS Drugs*, v.30, p. 125–33, 2016.

WEINBERGER, D.R. **Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia.** *Archives in General Psychiatry*, v.44 p. 660-669, 1987.

WHO, MENTAL HEALTH GAP ACTION PROGRAMME (mhGAP) - **4th meeting of the mhGAP Forum - Special Focus on the draft Global Mental Health Action Plan,** S. Saxena, Editor, p. 8, 2012.

WHO. mhGAP Intervention Guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings. 2010

WONG, M.L; LICINIO J. From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression. Nature Reviews Drug Discovery, v.3, p. 36-51, 2004.

YOU, X. et al. Investigating aberrantly expressed microRNAs in peripheral blood mononuclear cells from patients with treatment-resistant schizophrenia using miRNA sequencing and integrated bioinformatics. Molecular Medicine Reports, v.22, 4340-4350, 2020.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar, como voluntário, da pesquisa: “Avaliação de microRNA’s circulantes na Esquizofrenia: da desregulação epigenômica à potenciais biomarcadores”. Após ser esclarecido sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável.

Informações sobre a pesquisa

Título do Projeto: “Avaliação de microRNA’s circulantes na Esquizofrenia: da desregulação epigenômica à potenciais biomarcadores”

Pesquisadores Responsáveis: André Luiz de Souza Rodrigues e Rommel Mario Rodriguez Burbano

Entidade Proponente: Universidade Federal do Pará (UFPA)

A Universidade Federal do Pará está desenvolvendo uma pesquisa que permitirá avaliar possíveis alterações genéticas em pacientes acometidos de Esquizofrenia, internados na Clínica Psiquiátrica da Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna no Estado do Pará. Esta pesquisa será realizada através do monitoramento dos pacientes, analisando e identificando possíveis alterações genéticas em amostra de sangue periférico.

Você está sendo admitido(a) nesta pesquisa, e para tal, há a necessidade da remoção de material biológico (sangue periférico). Parte do material retirado será encaminhado para exames laboratoriais, necessários para a investigação. O restante do material não-utilizado será armazenado para novos exames, se necessário. A obtenção da amostra de sangue para a pesquisa não implicará em riscos adicionais para sua saúde. A amostra de material biológico será identificada no laboratório por um código que preserva sua privacidade e identidade. A inclusão dos resultados em publicação científica garantirá o anonimato do voluntário. É necessário esclarecê-lo (a) que não existem benefícios ou direitos financeiros a receber sobre os eventuais resultados decorrentes da pesquisa. Se você não concordar em doar o material para pesquisa, sua decisão não influenciará, de nenhum modo, no seu atendimento ou tratamento. Caso você tenha alguma dúvida sobre este

documento ou em relação à pesquisa, por gentileza, entre em contato com o Prof. Rommel Burbano, pelo telefone 3211-1727 ou 98836-4667. Uma cópia deste documento será arquivada em seu prontuário e, se desejar, uma cópia lhe será fornecida.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, RG/ CPF/ n.º de prontuário _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Avaliação de microRNA’s circulantes na Esquizofrenia: da desregulação epigenômica à potenciais biomarcadores” como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador _____ sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu tratamento.

Belém, ___/___/___

Assinatura do paciente (ou responsável legal)

Assinatura do(s) pesquisador(es) responsável(eis)

ANEXO A – POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE (PANSS)

POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE (PANSS)¹

ESCALA POSITIVA

P1 – Delírios	1	2	3	4	5	6	7
P2 – Desorganização conceitual	1	2	3	4	5	6	7
P3 – Comportamento Alucinatório	1	2	3	4	5	6	7
P4 – Excitação	1	2	3	4	5	6	7
P5 – Grandeza	1	2	3	4	5	6	7
P6 – Desconfiança	1	2	3	4	5	6	7
P7 – Hostilidade	1	2	3	4	5	6	7

TOTAL P = _____

ESCALA NEGATIVA

N1 – Afetividade embotada	1	2	3	4	5	6	7
N2 – Retraimento emocional	1	2	3	4	5	6	7
N3 – Contato pobre	1	2	3	4	5	6	7
N4 – Retraimento social passivo/apático	1	2	3	4	5	6	7
N5 – Dificuldade de pensamento abstrato	1	2	3	4	5	6	7
N6 – Falta de espontaneidade e fluência	1	2	3	4	5	6	7
N7 – Pensamento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7

TOTAL N = _____

ESCALA DE PSICOPATOLOGIA GERAL

G1 – Preocupação somática	1	2	3	4	5	6	7
G2 - Ansiedade	1	2	3	4	5	6	7
G3 - Culpa	1	2	3	4	5	6	7
G4 - Tensão	1	2	3	4	5	6	7
G5 – Maneirismo/postura	1	2	3	4	5	6	7
G6 - Depressão	1	2	3	4	5	6	7
G7 – Retardo motor	1	2	3	4	5	6	7
G8 – Falta de cooperação	1	2	3	4	5	6	7
G9 – Conteúdo incomum	1	2	3	4	5	6	7
G10 - Desorientação	1	2	3	4	5	6	7
G11 – Déficit de atenção	1	2	3	4	5	6	7

¹Fonte: KAY SR, FISZBEIN A, OPLER LA. *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophrenia Bulletin 1987; 13:261 – 76

G12 – Juízo e Crítica	1	2	3	4	5	6	7
G13 – Distúrbio da volição	1	2	3	4	5	6	7
G14 – Mau controle do impulso	1	2	3	4	5	6	7
G15- Preocupação	1	2	3	4	5	6	7
G16 – Esquiva social ativa	1	2	3	4	5	6	7

TOTAL G = _____

PONTUAÇÃO TOTAL = _____

TIPO SINTOMATOLÓGICO = _____

Interpretação:

- a) Subtipo positivo: pontuação igual ou maior que 4 em 3 ou mais itens da escala positiva, mas, menor que 3 itens da escala negativa.
- b) Subtipo negativo: pontuação igual ou maior que 4 em 3 ou mais itens da escala negativa, mas, menor que 3 itens da escala positiva.
- c) Subtipo misto: pontuação igual ou maior que 4 em 3 em ambas as escalas.

¹Fonte: KAY SR, FISZBEIN A, OPLER LA. *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophrenia Bulletin 1987; 13:261 – 76

**ANEXO B – ESCALA BREVE DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA - BPRS ANCORADA
COM SUGESTÃO DE PERGUNTAS (BPRS)**

Versão Ancorada - BPRS-A (Woerner, 1998, trad. Romano e Elkis, 1996) mais Entrevista
Clínica Estruturada

Paciente:	Registro:	Data:
Entrevistador:	Fase:	
<p>Instruções: A Escala é composta de 18 itens a serem avaliados. Os itens assinalados com OBSERVAÇÃO (3, 4, 7, 13, 14, 16, 17, 18) devem ser avaliados tomando por base OBSERVAÇÕES feitas durante a entrevista. Os itens assinalados com RELATO DO PACIENTE devem ser avaliados a partir de informação RELATADA (ou seja, SUBJETIVA) referente ao período escolhido (em geral 1 semana). As perguntas-guia em <i>itálico</i> devem ser formuladas diretamente nos itens em que se avalia o relato do paciente.</p>		
<p>Início da entrevista: Comece com estas perguntas e utilize as mesmas para completar o item 18 (Orientação):</p> <p><i>Qual seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?) Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)?</i></p>		

1	RELATO DO PACIENTE	<p>PREOCUPAÇÃO SOMÁTICA: Grau de preocupação com a saúde física. Avaliar o grau no qual a saúde física é percebida como um problema pelo paciente, quer as queixas sejam baseadas na realidade ou não. Não pontuar o simples relato de sintomas físicos. Avaliar apenas apreensão (ou preocupação) sobre problemas físicos (reais ou imaginários).</p>
Pergunta-guia	<p><i>Como costuma ser sua saúde física (do corpo)? Como esteve sua saúde no último ano? Você está preocupado com algum problema de saúde agora? Você sente que tem alguma coisa incomum acontecendo com seu corpo ou cabeça?</i></p>	
0	Não relatado.	
1	Muito leve: Ocasionalmente fica levemente preocupado com o corpo, sintomas ou doenças físicas.	
2	Leve: Ocasionalmente fica preocupado com o corpo de forma moderada ou frequentemente fica levemente apreensivo.	
3	Moderado: Ocasionalmente fica muito preocupado ou moderadamente preocupado com frequência.	
4	Moderadamente grave: Frequentemente fica muito preocupado.	
5	Grave: Fica muito preocupado a maior parte do tempo.	
6	Muito grave: Fica muito preocupado praticamente o tempo todo.	
2	RELATO DO PACIENTE	<p>ANSIEDADE: Preocupação, medo ou preocupação excessiva acerca do presente ou futuro. Pontuar somente a partir de relato verbal das experiências subjetivas do paciente. Não inferir ansiedade a partir de sinais físicos ou mecanismos de defesa neuróticos. Não pontuar se restrito a preocupação somática.</p>
0	Não relatado.	
1	Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente ansioso.	
2	Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente ansioso ou frequentemente se sente levemente ansioso.	

3 4 5 6		<p>Moderado: Ocasionalmente se sente muito ansioso ou frequentemente se sente moderadamente ansioso.</p> <p>Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito ansioso</p> <p>Grave: Sente-se muito ansioso a maior parte do tempo.</p> <p>Muito grave: Fica muito preocupado praticamente o tempo todo.</p>
3	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	<p>RETRAIMENTOAFETIVO: Deficiência no relacionamento com o entrevistador e na situação da entrevista. Manifestações evidentes dessa deficiência incluem: falta de contato visual (troca de olhares); o paciente não se aproxima do entrevistador; apresenta uma falta de envolvimento e compromisso com a entrevista. Diferenciar de AFETO EMBOTADO, no qual são pontuadas deficiências na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.</p>
0 1 2 3 4 5 6		<p>Não observado.</p> <p>Muito leve: Ocasionalmente deixa de encarar o entrevistador.</p> <p>Leve: Como acima, porém mais frequente.</p> <p>Moderado: Demonstra dificuldade em encarar o entrevistador, mas ainda parece engajado na entrevista e responde apropriadamente a todas as questões.</p> <p>Moderadamente grave: Olha fixamente o chão e afasta-se do entrevistador, mas ainda parece moderadamente engajado na entrevista.</p> <p>Grave: Como acima, porém mais persistente e disseminado.</p> <p>Muito grave: Parece estar “aéreo”, “nas nuvens” ou “viajando” (total ausência de vínculo emocional) e desproporcionalmente não envolvido ou não comprometido com a situação da entrevista. (Não pontuar se explicado pela desorientação.)</p>
4	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	<p>DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL: Grau de incompreensibilidade da fala. Incluir qualquer tipo de desordem formal de pensamento (por exemplo, associações frouxas, incoerência, fuga de ideias, neologismos). NÃO incluir mera Circunstancialidade ou fala maníaca, mesmo que acentuada. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente (por exemplo, “meus pensamentos estão voando”, “não consigo manter o pensamento”, “meus pensamentos se misturam todos”). Pontuar SOMENTE a partir de observações feitas durante a entrevista.</p>
0 1 2 3 4 5 6		<p>Não observado.</p> <p>Muito leve: Levemente vago, todavia de significação clínica duvidosa.</p> <p>Leve: Frequentemente vago, mas é possível prosseguir a entrevista. Moderado: Ocasionalmente faz afirmações irrelevantes, uso infrequente de neologismos ou associações moderadamente frouxas.</p> <p>Moderadamente grave: Como acima, porém mais frequente.</p> <p>Grave: Desordem formal do pensamento presente a maior parte da entrevista, tornando-a muito difícil.</p> <p>Muito grave: Muito pouca informação coerente pode ser obtida.</p>
5	RELATO DO PACIENTE	<p>SENTIMENTOS DE CULPA: Preocupação ou remorso desproporcional pelo passado. Pontuar a partir das experiências subjetivas de culpa evidenciadas por meio de relato verbal. Não inferir sentimento de culpa a partir de depressão, ansiedade ou defesas neuróticas.</p>

Pergunta-guia	<i>Nos últimos dias você tem se sentido um peso para sua família ou colegas? Você tem se sentido culpado por alguma coisa feita no passado? Você acha que o que está passando agora é um tipo de castigo? (Por que você acha isso?)</i>	
0 1 2 3 4 5 6	<p>Não relatado.</p> <p>Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente culpado.</p> <p>Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente culpado ou frequentemente se sente levemente culpado.</p> <p>Moderado: Ocasionalmente se sente muito culpado ou frequentemente se sente moderadamente culpado.</p> <p>Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito culpado.</p> <p>Grave: Sente-se muito culpado a maior parte do tempo ou apresenta delírio de culpa encapsulado.</p> <p>Muito grave: Apresenta sentimento de culpa angustiante e constante ou delírios de culpa disseminados</p>	
6	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	TENSÃO: Avaliar inquietação motora (agitação) observada durante a entrevista. Não pontuar a partir de experiências subjetivas relatadas pelo paciente. Desconsiderar patogênese presumida (por exemplo, discinesia tardia).
0 1 2 3 4 5 6	<p>Não observado.</p> <p>Muito leve: Fica ocasionalmente agitado.</p> <p>Leve: Fica frequentemente agitado.</p> <p>Moderado: Agita-se constantemente ou frequentemente; torce as mãos e puxa a roupa.</p> <p>Moderadamente grave: Agita-se constantemente; torce as mãos e puxa a roupa.</p> <p>Grave: Não consegue ficar sentado, isto é, precisa andar.</p> <p>Muito grave: Anda de maneira frenética</p>	
7	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	MANEIRISMOSEPOSTURA: Comportamento motor incomum ou não natural. Pontuar apenas anormalidade de movimento. NÃO pontuar aqui simples aumento da atividade motora. Considerar frequência, duração e grau do caráter bizarro. Desconsiderar patogênese presumida.
0 1 2 3 4 5 6	<p>Não observado.</p> <p>Muito leve: Comportamento estranho, mas de significação clínica duvidosa (por exemplo, um riso imotivado ocasional, movimentos de lábio infrequentes).</p> <p>Leve: Comportamento estranho, mas não obviamente bizarro (por exemplo, às vezes balança a cabeça ritmadamente de um lado para outro, movimenta os dedos de maneira anormal intermitentemente).</p> <p>Moderado: Adota posição de ioga por um breve período, às vezes põe a língua para fora, balança o corpo.</p> <p>Moderadamente grave: Como acima, porém mais frequente, intenso ou disseminado.</p> <p>Grave: Como acima, porém mais frequente, intenso ou disseminado.</p> <p>Muito grave: Postura bizarra durante a maior parte da entrevista, movimentos anormais constantes em várias áreas do corpo.</p>	
		IDEIAS DE GRANDEZA: Autoestima (autoconfiança) exagerada ou apreciação desmedida dos próprios talentos, poderes, habilidades, conquistas, conhecimento, importância ou identidade. NÃO pontuar mera qualidade grandiosa de alegações (por exemplo, “sou o pior pecador do mundo”, “todo o país está tentando me matar”) a menos que a culpa/persecutoriedade esteja

8	RELATO DO PACIENTE	relacionada a algum atributo especial exagerado do indivíduo. O paciente deve declarar atributos exagerados; se negar talentos, poderes, etc., mesmo que afirme que outros digam que ele possui tais qualidades, este item não deve ser pontuado. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
Pergunta-guia	<i>Nos últimos dias você tem se sentido com algum talento ou habilidade que a maioria das pessoas não tem? (Como você sabe disso?) Você acha que as pessoas têm tido inveja de você? Você tem acreditado que tenha alguma coisa importante para fazer no mundo?</i>	
0 1 2 3 4 5 6	<p>Não relatado.</p> <p>Muito leve: É mais confiante do que a maioria, mas isso é apenas de possível significância clínica.</p> <p>Leve: Autoestima definitivamente aumentada ou talentos exagerados de modo levemente desproporcional às circunstâncias.</p> <p>Moderado: Autoestima aumentada de modo claramente desproporcional às circunstâncias, ou suspeita-se de delírio de grandeza.</p> <p>Moderadamente grave: Um único (e claramente definido) delírio de grandeza encasulado ou múltiplos delírios de grandeza fragmentários (claramente definidos).</p> <p>Grave: Um único e claro delírio / sistema delirante ou múltiplos e claros delírios de grandeza com os quais o paciente parece preocupado.</p> <p>Muito grave: Como acima, mas a quase totalidade da conversa é dirigida aos delírios de grandeza do paciente.</p>	
9	RELATO DO PACIENTE	HUMOR DEPRESSIVO: Relato subjetivo de sentimento de depressão, tristeza, “estar na fossa”, etc. Pontuar apenas o grau de depressão relatada. Não pontuar inferências de depressão feitas a partir de lentificação geral e queixas somáticas. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
Pergunta-guia	<i>Como tem estado seu humor (alegre, triste, irritável)? Você acredita que pode melhorar? (Como esse sentimento tem afetado seu dia a dia?)</i>	
0 1 2 3 4 5 6	<p>Não relatado.</p> <p>Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente deprimido.</p> <p>Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente deprimido ou frequentemente se sente levemente deprimido.</p> <p>Moderado: Ocasionalmente se sente muito deprimido ou frequentemente se sente moderadamente deprimido.</p> <p>Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito deprimido.</p> <p>Grave: Sente-se muito deprimido a maior parte do tempo.</p> <p>Muito grave: Sente-se muito deprimido quase todo o tempo</p>	
10	RELATO DO PACIENTE	HOSTILIDADE: Animosidade, desprezo, agressividade, desdém por outras pessoas fora da situação da entrevista. Pontuar somente a partir de relato verbal de sentimentos e atos do paciente em relação aos outros. Não inferir hostilidade a partir de defesas neuróticas, ansiedade ou queixas somáticas.
Pergunta-guia	<i>Nos últimos dias você tem estado impaciente ou irritável com as outras pessoas? (Conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou quebrar objetos?)</i>	
0 1 2 3	<p>Não relatado.</p> <p>Muito leve: Ocasionalmente sente um pouco de raiva.</p> <p>Leve: Frequentemente sente um pouco de raiva ou ocasionalmente sente raiva moderada.</p>	

4	Moderado: Ocasionalmente sente muita raiva ou frequentemente sente raiva moderada.	
5	Moderadamente grave: Frequentemente sente muita raiva.	
6	Grave: Expressou sua raiva tornando-se verbal ou fisicamente agressivo em uma ou duas ocasiões.	
6	Muito grave: Expressou sua raiva em várias ocasiões.	
11	RELATO DO PACIENTE	DESCONFIANÇA: Crença (delirante ou não) de que outros têm agora ou tiveram no passado intenções discriminatórias ou maldosas em relação ao paciente. Pontuar apenas se o paciente relatar verbalmente desconfianças atuais, quer elas se refiram a circunstâncias presentes ou passadas. Pontuar a partir da informação relatada, ou seja, subjetiva.
Pergunta-guia	<i>Você tem tido a impressão de que as outras pessoas estão falando ou rindo de você? (De que forma você percebe isso?) Você tem achado que tem alguém com más intenções contra você ou se esforçado para lhe causar problemas? (Quem? Por quê? Como você sabe disso?)</i>	
0	Não relatado.	
1	Muito leve: Raras circunstâncias de desconfiança que podem ou não corresponder à realidade.	
2	Leve: Situações de desconfiança ocasionais que definitivamente não correspondem à realidade.	
3	Moderado: Desconfiança mais frequente ou ideias de referência passageiras.	
4	Moderadamente grave: Desconfiança disseminada ou ideias de referência frequentes.	
5	Grave: Claros delírios de perseguição ou referência não totalmente disseminados (por exemplo, um delírio encapsulado).	
6	Muito grave: Como acima, porém mais abrangente, frequente ou intenso.	
12	RELATO DO PACIENTE	COMPORTAMENTOALUCINATÓRIO (ALUCINAÇÕES): Percepções (em qualquer modalidade dos sentidos) na ausência de um estímulo externo identificável. Pontuar apenas as experiências que ocorreram na última semana. NÃO pontuar “vozes na minha cabeça” ou “visões em minha mente” a menos que o paciente saiba diferenciar entre essas experiências e seus pensamentos.
Pergunta-guia	<i>Você tem tido experiências incomuns que a maioria das pessoas não tem? Você tem escutado coisas que as outras pessoas não podem ouvir? (Você estava acordado nesse momento? O que você ouvia - barulhos, cochichos, vozes conversando com você ou conversando entre si? Com que frequência? Interferem no seu dia a dia?) Você tem visto coisas que a maioria das pessoas não pode ver? (Você estava acordado nesse momento? O que você via - luzes, formas, imagens? Com que frequência? Interferem no seu dia a dia?)</i>	
0	Não relatado.	
1	Muito leve: Apenas se suspeita de alucinação.	
2	Leve: Alucinações definidas, porém insignificantes, infrequentes ou transitórias.	
3	Moderado: Como acima, porém mais frequentes (por exemplo, frequentemente vê a cara do diabo; duas vozes travam uma longa conversa).	
4	Moderadamente grave: Alucinações são vividas quase todo o dia ou são fontes de incômodo extremo.	

5	Grave: Como acima e exercem impacto moderado no comportamento do paciente (por exemplo, dificuldades de concentração que levam a um comprometimento no trabalho).	
6	Muito grave: Como acima, com grave impacto (por exemplo, tentativas de suicídio como resposta a ordens alucinatórias).	
13	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	RETARDAMENTOMOTOR: Redução do nível de energia evidenciada por movimentos mais lentos. Pontuar apenas a partir de comportamento observado no paciente. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente sobre seu próprio nível de energia.
0	Não observado.	
1	Muito leve: Significação clínica duvidosa.	
2	Leve: Conversa um pouco mais lentamente, movimentos levemente mais lentos.	
3	Moderado: Conversa notavelmente mais lenta, mas não arrastada.	
4	Moderadamente grave: Conversa arrastada, movimenta-se muito lentamente.	
5	Grave: É difícil manter a conversa, quase não se movimenta.	
6	Muito grave: Conversa quase impossível, não se move durante toda a entrevista.	
14	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	FALTA DE COOPERAÇÃO COM A ENTREVISTA: Evidência de resistência, indelicadeza, ressentimento e falta de prontidão para cooperar com os entrevistados. Pontuar exclusivamente a partir das atitudes do paciente e das reações ao entrevistador e à situação de entrevista. NÃO pontuar a partir de relato de ressentimento e recusa à cooperação fora de situação de entrevista
0	Não observado.	
1	Muito leve: Não parece motivado.	
2	Leve: Parece evasivo em certos assuntos.	
3	Moderado: Monossilábico, fracassa em cooperar espontaneamente.	
4	Moderadamente grave: Expressa ressentimento e é indelicado durante a entrevista.	
5	Grave: Recusa-se a responder a algumas questões.	
6	Muito grave: Recusa-se a responder à maior parte das questões.	
15	RELATO DO PACIENTE	ALTERAÇÃO DE CONTEÚDO DO PENSAMENTO (DELÍRIOS): Gravidade de qualquer tipo de delírio. Considerar convicção e seu efeito em ações. Pressupor convicção total se o paciente agiu baseado em suas crenças. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
Pergunta-guia	<i>Você tem acreditado que alguém ou alguma coisa fora de você esteja controlando seus pensamentos ou suas ações contra a sua vontade? Você tem a impressão de que o rádio ou a televisão mandam mensagens para você? Você sente que alguma coisa incomum esteja acontecendo ou está para acontecer?</i>	
0	Não relatado.	
1	Muito leve: Suspeita-se ou há probabilidade de delírio.	
2	Leve: Às vezes o paciente questiona suas crenças (delírios parciais). Moderado:	
3	Plena convicção delirante, porém delírios têm pouca ou nenhuma influência sobre o comportamento.	
4	Moderadamente grave: Plena convicção delirante, porém os delírios têm impacto apenas ocasional sobre o comportamento.	

5	Grave: Delírios têm efeito significativo (por exemplo, negligência responsabilidades por causa de preocupações com a crença de que é Deus).	
6	Muito grave: Delírios têm impacto marcante (por exemplo, para de comer porque acredita que a comida está envenenada).	
16	OBSERVA- ÇÃO DO PACIENTE	AFETOEMBOTADO: Responsividade afetiva diminuída, caracterizada por déficits na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Diferenciar de RETRAIMENTO AFETIVO no qual o foco está no comprometimento interpessoal mais do que no afetivo. Considerar grau e consistência no comprometimento. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
0	Não observado.	
1	Muito leve: Ocasionalmente parece indiferente a assuntos que são normalmente acompanhados por demonstração de emoção.	
2	Leve: Expressão facial levemente diminuída ou voz levemente monótona ou gestualidade levemente limitada.	
3	Moderado: Como acima, porém de forma mais intensa, prolongada ou frequente.	
4	Moderadamente grave: Achatamento de afeto, incluindo pelo menos duas ou três características (falta acentuada de expressão facial, voz monótona ou gestualidade limitada).	
5	Grave: Profundo achatamento de afeto.	
6	Muito grave: Voz totalmente monótona e total falta de gestualidade expressiva durante toda a avaliação.	
17	OBSERVA- ÇÃO DO PACIENTE	EXCITAÇÃO: Tom emocional aumentado, incluindo irritabilidade e expansividade (afeto hipomaníaco). Não inferir afeto de afirmações a partir de delírios de grandeza. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
0	Não observado.	
1	Muito leve: Significação clínica duvidosa.	
2	Leve: Às vezes irritadiço ou expansivo.	
3	Moderado: Frequentemente irritadiço ou expansivo.	
4	Moderadamente grave: Constantemente irritadiço ou expansivo, às vezes enfurecido ou eufórico.	
5	Grave: Enfurecido ou eufórico durante maior parte da entrevista.	
6	Muito grave: Como acima, porém de tal modo que a entrevista precisa ser interrompida prematuramente.	
18	OBSERVA- ÇÃO DO PACIENTE	DESORIENTAÇÃO: Confusão ou falta de orientação adequada em relação a pessoas, lugares e tempo. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
Pergunta- guia	<i>Qual seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?) Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)? Você tem conseguido se concentrar? Como está sua memória? (Caso necessário, faça exame específico.) Ré entrevista: Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)? Você pode me dizer o que tinha ontem no jantar?</i>	
0	Não observado.	
1	Muito leve: Parece um pouco confuso.	
2	Leve: Indica 2003 quando é na verdade 2004.	
3	Moderado: Indica 1992.	
4	Moderadamente grave: Não sabe ao certo onde está.	

5	Grave: Não faz ideia de onde está.
6	Muito grave: Não sabe quem é.

Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica – BPRS Folha de Respostas

Paciente:	Idade:	Sexo:
Escore: 0 (Não relatado), 1 (Muito leve), 2 (Leve), 3 (Moderado), 4 (Moderadamente grave), 5 (Grave), 6 (Muito grave)		

DATA	ESCORE						
1.Preocupação somática							
2. Ansiedade							
3.Retraimento afetivo							
4.Desorganização conceitual							
5.Sentimento de culpa							
6. Tensão							
7. Maneirismos e postura							
8.Ideias de grandeza							
9.Humor depressivo							
10. Hostilidade							
11. Desconfiança							
12.Comportamento alucinatório (alucinações)							
13.Retardamento psicomotor/motor							
14.Falta de cooperação com a entrevista							
15.Alteração de conteúdo do pensamento (delírios)							
16.Afeto embotado							
17. Excitação							
18. Desorientação							
Escore Total							

**ANEXO C - CHECKLIST DE SINTOMAS DO CID 10 PARA TRANSTORNOS
MENTAIS VERSÃO 1.1**

FOLHA DE ROSTO

Instituição: _____	Código	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Estudo: _____		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Clínico: _____		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Data: _/ _/ _					
Paciente: _____		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Idade:		<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Sexo:					
Masculino					<input type="checkbox"/>
Feminino					<input type="checkbox"/>
Diagnóstico CID 10 (categoria F):					
Principal		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Secundário		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Grau de confiança do diagnóstico:					
Alto					<input type="checkbox"/>
Moderado					<input type="checkbox"/>
Baixo					<input type="checkbox"/>

Anotações do Clínico:

TRIAGEM

Identificação do caso psiquiátrico

- Queixas psicológicas
- Queixas somáticas não explicadas medicamente
- Comportamento desviado das normas culturalmente aceitas
- Nenhum dos acima, mas é um caso

Explique:

SE TODOS NÃO,
PARAR.

- Comprometimento ou incapacidade social ou ocupacional
- Condição ou doença física coexistente
- Estressor psicossocial

Síndromes Mentais Orgânicas e de Uso de Substância Psicoativa

- Prejuízo da memória ou de outra habilidade intelectual
- Alteração da consciência
- Uso de substância psicoativa

SE ALGUM SIM,
USAR MÓDULO F0/F1
(PÁGINAS AMARELAS).

Síndromes Psicóticas e Afetivas

- Conduta catatônica
- Delírios ou alucinações
- Humor elevado, expansivo, irritável ou desconfiado
- Humor deprimido ou diminuído
- Retraimento social ou diminuição do desempenho social

SE ALGUM SIM,
USAR MÓDULO F2/F3
(PÁGINAS ROSAS).

Síndromes Neuróticas e Síndromes Comportamentais

- Fobia ou ansiedade (pânico)
- Obsessões ou compulsões
- Estados dissociativos (conversão)
- Somatização
- Anorexia ou bulimia
- Dissonias ou parassonias
- Disfunções sexuais

SE ALGUM SIM,
USAR MÓDULO F4/F5
(PÁGINAS AZUIS).

Transtornos de Personalidade

- Desvio prolongado de traços de personalidade ou padrões de comportamento

--

CASO SIM,
USAR MÓDULO F6
(PÁGINAS VERDES).

**MÓDULO F0/F1: SÍNDROMES MENTAIS ORGÂNICOS E DE USO DE SUBSTÂNCIA
PSICOATIVA**

TRANSTORNOS MENTAIS ORGÂNICOS

a) Quais dos sintomas a seguir estão presentes?

1. Prejuízo da memória
2. Prejuízo de outras habilidades intelectuais
3. Deterioração no controle emocional, comportamento social ou motivação
4. Comprometimento da consciência e atenção
5. Distúrbios de percepção ou desorientação
6. Distúrbios psicomotores
7. Distúrbio do ciclo sono-vigília
8. Início rápido e flutuações diurnas dos sintomas

b) Quão severa é a síndrome?

1. Leve
2. Moderada
3. Grave

c) Como foi o início da síndrome?

1. Agudo
2. Crônico

d) Qual é a duração da síndrome?

1. Em dias
2. Em meses
3. Em anos

e) Quais dos seguintes estados podem ser excluídos?

1. Retardo mental
2. Transtorno mental iatrogênico devido à medicação

f) Qual dos seguintes estados está associado?

1. Sintomas depressivos
2. Sintomas maníacos

SE ALGUM SIM,
TAMBÉM CONSIDERAR
SÍNDROME AFETIVA.

3. abuso de álcool ou drogas:
 - causando a síndrome
 - coexistindo com a síndrome

SE ALGUM SIM,
TAMBÉM CONSIDERAR
SÍNDROMES DECORRENTES
DO USO DE SUBSTÂNCIA PSICOATIVA.

4. Mudanças na personalidade ou no comportamento

--

CASO SIM,
CONSIDERAR
TRANSTORNO DE PERSONALIDADE.

5. Sintomas psicóticos agudos ou transitórios
6. Sintomas agudos de esquizofrenia

SE ALGUM SIM, CONSIDERAR
SÍNDROMES PSICÓTICAS.

g) Qual dos seguintes diagnósticos está presente?

1. Demência (F01-F03)
2. *Delirium* (F05)
3. Transtorno orgânico de personalidade (F07)

SE ALGUM SIM,
CODIFICAR A CATEGORIA F
NA FOLHA DE ROSTO.

4. outros transtornos mentais orgânicos:

- alucinação orgânica (F06.0)
- transtorno catatônico orgânico – estupor ou excitação (F06.1)
- transtorno delirante (esquizofreniforme) orgânico (F06.2)
- transtorno orgânico do humor (afetivo) (F06.3)
- transtorno orgânico de ansiedade (F06.4)
- transtorno dissociativo orgânico (F06.5)
- transtorno emocional orgânico lábil (F06.6)

SE ALGUM SIM,
CONSIDERAR TAMBÉM O MÓDULO APROPRIADO

APÓS CODIFICAR A CATEGORIA F
NA FOLHA DE ROSTO.

TRANSTORNOS DO USO DE SUBSTÂNCIA PSICOATIVA

a) Quais dos seguintes sintomas estão presentes?

- 1. forte desejo ou senso de compulsão em usar uma substância (*craving*)
- 2. capacidade prejudicada de controlar o uso de uma substância (“perda do controle”)
- 3. estado de abstinência
- 4. uso de uma substância para aliviar ou evitar sintomas de abstinência
- 5. tolerância (fisiológica, comportamental ou psicológica)
- 6. redução no repertório do padrão de uso de substâncias
- 7. abandono progressivo de divertimentos, comportamentos ou Interesses alternativos em favor do uso de uma substância
- 8. dano físico ou psicológico devido ao uso de uma substância (deve ser claramente especificado)
- 9. persistir com o uso de uma substância apesar de claras evidências de consequências danosas

b) Qual a duração do transtorno?

- 1. em meses
- 2. em anos

c) Quais das seguintes substâncias foram usadas?

Álcool
 Opióides
 Canabinóides
 Hipnóticos
 Cocaína
 Estimulantes (incluindo cafeína)
 Alucinógenos
 Tabaco
 Solventes voláteis
 Substâncias psicoativas ou múltiplas outras

d) Qual dos seguintes estados está associado?

1. *delirium*
 2. síndrome amnésica

SE ALGUM SIM,
TAMBÉM CONSIDERAR TRANSTORNOS
MENTAIS ORGÂNICOS.

3. sintomas psicóticos

--

CASO SIM, CONSIDERAR
SÍNDROME PSICÓTICA.

e) Quais dos seguintes diagnósticos está presente?

1. uso nocivo (F1x.1)

--

1. SE SIM, REGISTRAR A(S) SUBSTÂNCIA(S) PSICOATIVA

2. síndrome de dependência (F1x.2)

--

2. SE SIM, REGISTRAR A(S) SUBSTÂNCIA(S) PSICOATIVA

SE ALGUM SIM,
CODIFICAR A CATEGORIA F
NA FOLHA DE ROSTO.

MÓDULO F2/F3: SÍNDROMES PSICÓTICAS E AFETIVAS

TRANSTORNOS PSICÓTICOS

a) Quais dos seguintes sintomas estão presentes?

- | | |
|---|--------------------------|
| 1. eco do pensamento, inserção ou roubo do pensamento, ou irradiação do pensamento | <input type="checkbox"/> |
| 2. delírios ou percepção delirante | <input type="checkbox"/> |
| 3. vozes alucinatórias ou outras alucinações persistentes de qualquer tipo | <input type="checkbox"/> |
| 4. discurso incoerente ou irrelevante, neologismos | <input type="checkbox"/> |
| 5. comportamento catatônico | <input type="checkbox"/> |
| 6. "sintomas negativos" (apatia, pobreza de discurso, embotamento ou incongruência de respostas emocionais) | <input type="checkbox"/> |
| 7. comportamento sem objetivos ou desorganizado | <input type="checkbox"/> |
| 8. comunicação não-verbal pobre por expressão facial | <input type="checkbox"/> |
| 9. marcado declínio do desempenho social, escolar ou ocupacional, ou retraimento social | <input type="checkbox"/> |
| 10. aparência estranha, excêntrica ou peculiar, ou autocuidado deficiente | <input type="checkbox"/> |
| 11. experiências de despersonalização ou desrealização | <input type="checkbox"/> |
| 12. tempestade ou confusão emocional | <input type="checkbox"/> |
| 13. perplexidade ou identificação errônea de pessoas ou lugares | <input type="checkbox"/> |
| 14. motricidade aumentada ou diminuída | <input type="checkbox"/> |

b) Como foi o início do transtorno?

- | | |
|----------------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> Agudo | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Crônico | <input type="checkbox"/> |

c) Qual a duração do transtorno?

- | | | |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> em dias | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> em meses | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

d) Quais dos seguintes estados podem ser excluídos?

- | | |
|---|--------------------------|
| 1. doença mental orgânica | <input type="checkbox"/> |
| 2. transtorno de personalidade esquizoide | <input type="checkbox"/> |
| 3. modos de expressão influenciados (sub)culturalmente | <input type="checkbox"/> |
| 4. nível de inteligência abaixo do normal | <input type="checkbox"/> |
| 5. intoxicação relacionada com drogas ou álcool, ou abstinência causando a síndrome | <input type="checkbox"/> |

b) Quão grave é a síndrome?

- Hipomaníaca
 Maníaca

c) Qual a duração da síndrome?

- em dias

--	--

d) Quantos episódios houve?

--	--

e) Quais dos seguintes estados podem ser excluídos?

1. doença endócrina precipitante
2. tratamento medicamentoso precipitante
3. anorexia nervosa
4. esquizofrenia

f) Quais dos seguintes estados estão associados?

1. doença mental orgânica:
 - causando a síndrome
 - coexistindo com a síndrome

SE ALGUM SIM,
TAMBÉM CONSIDERAR SÍNDROMES
MENTAIS ORGÂNICAS.

2. sintomas depressivos

--

CASO SIM, CONSIDERAR
TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR.

3. instabilidade de humor persistente

--

CASO SIM,
CONSIDERAR CICLOTIMIA.

4. abuso de álcool ou drogas:
 - causando a síndrome
 - coexistindo com a síndrome

CASO SIM,
TAMBÉM CONSIDERAR
SÍNDROMES DE
USO DE SUBSTÂNCIA PSICOATIVA.

b) Quão severa é a síndrome?

1. Leve
2. Moderada
3. Grave

c) Qual a duração da síndrome?

- em semanas
- em meses

d) Quantos episódios houve neste período?

--	--

e) Qual dos seguintes estados pode ser excluído?

1. doença endócrina precipitante ou tratamento medicamentoso
2. esquizofrenia causando a síndrome

f) Quais dos seguintes estados estão associados?

1. doença mental orgânica

--

CASO SIM, CONSIDERAR
SÍNDROMES MENTAIS ORGÂNICAS.

2. esquizofrenia coexistindo com o transtorno

--

CASO SIM,
CONSIDERAR ESQUIZOFRENIA.

3. sintomas maníacos ou hipomaníacos

--

CASO SIM, CONSIDERAR
TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR.

4. instabilidade persistente de humor por dois anos ou mais

--

CASO SIM,
CONSIDERAR CICLOTIMIA.

5. menos de duas semanas de duração do transtorno

--

CASO SIM, CONSIDERAR
TRANSTORNO AFETIVO BREVE OU MISTO.

6. delírios ou alucinações
7. abuso de álcool ou drogas
- causando a síndrome
- coexistindo com a síndrome

SE ALGUM SIM, CONSIDERAR TAMBÉM
USO DE SUBSTÂNCIA PSICOATIVA.

g) Qual dos seguintes diagnósticos está presente?

1. episódio depressivo leve (F32.0)
2. episódio depressivo moderado (F32.1)
3. episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos (F32.2)
4. episódio depressivo grave com sintomas psicóticos (F32.3)
5. episódios depressivos recorrentes (F33)
6. ciclotimia (F34.0)
7. distimia (F34.1)
8. transtorno afetivo bipolar (F31)

SE ALGUM SIM,
CODIFICAR A CATEGORIA F

MÓDULO F4/F5: SÍNDROMES NEURÓTICAS E COMPORTAMENTAIS

TRANSTORNOS NEURÓTICOS

a) Quais dos seguintes sintomas estão presentes?

- | | |
|---|--------------------------|
| 1. medos | <input type="checkbox"/> |
| 2. ataques de pânico | <input type="checkbox"/> |
| 3. ansiedade, preocupações, apreensões | <input type="checkbox"/> |
| 4. sintomas autonômicos de ansiedade | <input type="checkbox"/> |
| 5. pensamentos obsessivos ou atos compulsivos | <input type="checkbox"/> |
| 6. exposição a um estressor mental, físico ou social excepcional | <input type="checkbox"/> |
| 7. relembrar ou reviver persistentemente o estressor | <input type="checkbox"/> |
| 8. evitação de circunstâncias associadas ao estressor | <input type="checkbox"/> |
| 9. sintomas de sensibilidade psicológica ou vigilância aumentadas | <input type="checkbox"/> |
| 10. sintomas ou estados dissociativos (conversivos) | <input type="checkbox"/> |
| 11. queixas físicas múltiplas e variáveis não explicadas por nenhuma doença física | <input type="checkbox"/> |
| 12. repetidas consultas médicas e recusas persistentes em aceitar orientação médica | <input type="checkbox"/> |
| 13. fadiga mental ou física persistente | <input type="checkbox"/> |

b) Qual a duração da síndrome?

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> em semanas | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> em meses | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> em anos | <input type="checkbox"/> |

c) Quais dos seguintes estados podem ser excluídos?

- | | |
|---|--------------------------|
| 1. sintomas ou transtorno psicótico | <input type="checkbox"/> |
| 2. consumo excessivo ou abstinência de drogas | <input type="checkbox"/> |
| 3. simulação intencional | <input type="checkbox"/> |

d) Quais dos seguintes estados estão associados?

- | | |
|----------------------|--------------------------|
| 1. sintomas afetivos | <input type="checkbox"/> |
|----------------------|--------------------------|

CASO SIM,
CONSIDERAR TAMBÉM
SÍNDROME AFETIVA.

2. experiências de despersonalização ou desrealização

CASO SIM,
CONSIDERAR TAMBÉM
SÍNDROME PSICÓTICA.

e) Qual dos seguintes diagnósticos está presente?

1. fobias (F40.0-F40.2)

2. transtorno de pânico (F41.0)

3. transtorno de ansiedade generalizada (F41.1)

4. transtornos de ansiedade e depressão mistos ou outros transtornos mistos de ansiedade (F41.2-F41.3)

5. transtorno obsessivo-compulsivo (F42)

6. reação aguda a estresse (F43.0)

7. transtorno de estresse pós-traumático (F43.1)

8. transtornos de ajustamento (F43.2)

9. transtornos dissociativos (ou conversivos) (F44)

10. transtornos somatoformes (F45.0-F45.4)

11. neurastenia (F48.0)

SE ALGUM SIM,
CODIFICAR A CATEGORIA F
NA FOLHA DE ROSTO.

SÍNDROMES COMPORTAMENTAIS

a) Quais dos seguintes sintomas estão presentes?

1. perda de peso significativa e autoinduzida

2. episódios de orgias alimentares

3. pavor de engordar

4. consequências endócrinas (amenorreia, impotência)

5. distúrbio da quantidade, qualidade ou horário do sono

6. episódios involuntários de levantar-se da cama durante o sono e caminhar

7. episódios de despertar do sono com gritos de pânico e manifestações de ansiedade

8. despertar de pesadelos com recordação vívida

9. distúrbio de sono causando incômodo marcante ou interferindo nas atividades ou na vida do paciente

10. incapacidade frequente de participar numa relação Sexual da maneira como gostaria

b) Qual a duração da síndrome?

- em meses
 em anos

c) Quantos episódios houve neste período?

--	--

d) Quais dos seguintes estados podem ser excluídos?

1. condição neurológica ou médica causando a síndrome
2. tratamento medicamentoso precedente ou atual causando a síndrome

e) Quais dos seguintes estados estão associados?

1. transtorno depressivo

CASO SIM, CONSIDERAR
TRANSTORNO AFETIVO.

2. abuso de álcool ou drogas

CASO SIM, CONSIDERAR
TRANSTORNOS DE
USO DE SUBSTÂNCIA PSICOATIVA.

3. doença mental orgânica

CASO SIM, CONSIDERAR
TRANSTORNO MENTAL ORGÂNICO

f) Qual dos seguintes diagnósticos está presente?

1. anorexia nervosa (F50.0)
2. bulimia nervosa (F50.2)
3. transtornos não-orgânicos de sono (F51)
4. disfunção sexual não causada por transtorno ou doença orgânica (F52)

SE ALGUM SIM,
CODIFICAR A CATEGORIA F
NA FOLHA DE ROSTO.

MÓDULO F6: TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE

a) Quais dos seguintes sintomas estão presentes?

- | | |
|---|--------------------------|
| 1. desvio consistente e estável de traços de personalidade ou comportamentos em relação às normas culturalmente aceitas de forma estável e permanente | <input type="checkbox"/> |
| 2. comportamento inflexível, desadaptado ou, sob outros aspectos, disfuncional numa ampla gama de situações pessoais e sociais | <input type="checkbox"/> |
| 3. desconforto pessoal ou impacto adverso sobre o ambiente social | <input type="checkbox"/> |

b) Quais das seguintes características e comportamentos estão presentes?

1. paranoide:

- | | |
|---|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> sensibilidade excessiva a contratempos e rejeições | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> incapacidade de perdoar ofensas e injúrias | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> desconfiança | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> combativo e obstinado no que se refere a direitos pessoais | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> propensão a ciúme patológico | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> tendência a experimentar excessiva autovalorização | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> preocupação com explicações “conspiratórias” não comprovadas sobre eventos | <input type="checkbox"/> |

2. esquizoide:

- | | |
|---|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> incapacidade de experimentar prazer (anedonia) | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> frieza emocional, distanciamento ou afetividade embotada | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> indiferença tanto para elogios quanto para críticas | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> pouco interesse em ter experiências sexuais | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> preferência por fantasias, atividades solitárias e introspecção | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> falta de amigos íntimos | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> dificuldade em reconhecer e aderir a convenções sociais (comportamento excêntrico) | <input type="checkbox"/> |

3. antissocial:

- | | |
|---|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> falta de capacidade de empatia | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> irresponsabilidade e desrespeito por normas sociais | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> incapacidade de manter relacionamentos persistentes | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> baixa tolerância à frustração e baixo limiar para descarga de Agressão | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> incapacidade de experimentar culpa | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> propensão para culpar os outros | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> irritabilidade persistente | <input type="checkbox"/> |

4. emocionalmente instável:

- | | | |
|--------------------------|---|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | tendência a agir inesperadamente e sem consideração das consequências | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | tendência a comportamento beligerante e a ter conflitos com os outros | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | facilidade para ter explosões de raiva ou violência | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | incapacidade evidente de planejar adiante ou prever acontecimentos futuros que têm grande chance de ocorrer | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | dificuldade em persistir em qualquer tarefa que não ofereça gratificação imediata | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | humor instável e caprichoso | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | perturbações e incerteza sobre autoimagem e preferências Internas (incluindo a sexual) | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | propensão a se envolver em relacionamentos intensos e instáveis | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | ameaças ou atos recorrentes de dano a si próprio | <input type="checkbox"/> |

5. histriônico:

- | | | |
|--------------------------|--|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | auto dramatização, teatralidade | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | sugestionabilidade | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | afetividade superficial e lábil | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | egocentricidade | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | busca contínua de apreciação | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | necessidade de excitação ou de ser o centro das atenções | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | comportamento manipulativo para adquirir necessidades próprias | <input type="checkbox"/> |

6. anancástico:

- | | | |
|--------------------------|--|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | indecisão | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | perfeccionismo | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | consciencioso, escrupuloso | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | pedantismo e convencional | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | rigidez e teimosia | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | intrusão de pensamentos ou impulsos insistentes e indesejáveis | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | planejamento a longo prazo de todas as atividades e com detalhes imutáveis | <input type="checkbox"/> |

7. ansioso (de evitação):

- sentimentos de tensão e apreensão
- autoconsciência e sentimento de insegurança e inferioridade
- desejo de ser querido a aceito
- hipersensibilidade a rejeição e críticas
- recusa em se envolver com pessoas, a não ser com garantias de aceitação sem críticas
- propensão habitual a exagerar o potencial de perigo ou riscos em situações cotidianas
- estilo de vida restrito devido à necessidade de certeza e segurança

8. dependente:

- permitir que outros assumam responsabilidades em áreas principais da vida
- subordinação de suas próprias necessidades àquelas dos outros dos quais é dependente
- relutância em fazer exigências, ainda que razoáveis, às pessoas das quais depende
- perceber a si mesmo como desamparado, incompetente e sem vigor
- medo de ser abandonado e necessidade constante de se assegurar contra isso
- sentimentos de ruína e desamparo quando um relacionamento íntimo termina
- transferir responsabilidades para outros

c) Qual a duração da síndrome?

- em anos

d) Qual dos seguintes estados pode ser excluído?

1. desvio resultante de outra doença mental adulta
2. desvio resultante de doença ou dano cerebral orgânico

e) Quais dos seguintes estados estão associados?

1. abuso de álcool ou drogas

CASO SIM, CONSIDERAR
SÍNDROMES DECORRENTES
DO USO DE SUBSTÂNCIA PSICOATIVA.

2. sintomas afetivos

CASO SIM, CONSIDERAR
SÍNDROME AFETIVA.

3. sintomas psicóticos

CASO SIM, CONSIDERAR
SÍNDROME PSICÓTICA.

4. sintomas neuróticos

CASO SIM, CONSIDERAR
SÍNDROME NEURÓTICA.

f) Qual dos seguintes diagnósticos está presente?

1. transtorno de personalidade paranoide (F60.0)
2. transtorno de personalidade esquizoide (F60.1)
3. transtorno de personalidade antissocial (F60.2)
4. transtorno de personalidade emocionalmente instável:
 - tipo impulsivo (F60.30)
 - tipo *borderline* (F60.31)
5. transtorno de personalidade histriônica (F60.4)
6. transtorno de personalidade anancástica (F60.5)
7. transtorno de personalidade ansiosa (de evitação) (F60.6)
8. transtorno de personalidade dependente (F60.7)
9. outros transtornos de personalidade especificados (F60.8)

SE ALGUM SIM, CODIFICAR A CATEGORIA F NA FOLHA DE ROSTO.

