

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – UFPR

MARCELO ALVES CARRIELLO

TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA DE RETINA E INFLAMAÇÃO NA
ESQUIZOFRENIA

CURITIBA-PR

2022

MARCELO ALVES CARRIELLO

TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA DE RETINA E INFLAMAÇÃO NA
ESQUIZOFRENIA

Dissertação apresentada à Universidade
Federal do Paraná, como parte das exigências do
Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna,
Setor de Ciências da Saúde, para a obtenção do
título de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Raffael Massuda
Coorientador: Prof. Dr. Mario Teruo Sato

CURITIBA-PR
2022

C316 Carriello, Marcelo Alves
Tomografia de coerência óptica de retina e inflamação na esquizofrenia [recurso eletrônico] / Marcelo Alves Carriello. – Curitiba, 2022.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
Orientador: Prof. Dr. Raffael Massuda
Coorientador: Prof. Dr. Mario Teruo Sato

1. Tomografia de coerência óptica. 2. Retina – Lesões.
3. Proteína C-Reativa. 4. Inflamação. 5. Esquizofrenia.
I. Massuda, Raffael. II. Sato, Mario Teruo. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.
NLN: WN 206



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001015012P1

ATA nº018

ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

No dia vinte e nove de julho de dois mil e vinte e dois às 09:45 horas, na sala <https://bit.ly/3tjDcG7>, MICROSOFT TEAMS, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação do mestrando **MARCELO ALVES CARRIELLO**, intitulada: **"TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA DE RETINA E INFLAMAÇÃO NA ESQUIZOFRENIA."**, sob orientação do Prof. Dr. RAFFAEL MASSUDA. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: RAFFAEL MASSUDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), DIRCEU ZORZETTO FILHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestre está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, RAFFAEL MASSUDA, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

Curitiba, 29 de Julho de 2022.

Assinatura Eletrônica

30/07/2022 10:26:11.0

RAFFAEL MASSUDA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

16/08/2022 14:22:10.0

DIRCEU ZORZETTO FILHO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

03/08/2022 08:40:54.0

PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - Curitiba - Paraná - Brasil
CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 210627

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.pppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>
e insira o código 210627



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **MARCELO ALVES CARRIELLO** intitulada: **"TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA DE RETINA E INFLAMAÇÃO NA ESQUIZOFRENIA."**, sob orientação do Prof. Dr. RAFFAEL MASSUDA, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 29 de Julho de 2022.

Assinatura Eletrônica

30/07/2022 10:26:11.0

RAFFAEL MASSUDA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

16/08/2022 14:22:10.0

DIRCEU ZORZETTO FILHO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

03/08/2022 08:40:54.0

PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente aos participantes da pesquisa, em especial aos pacientes com esquizofrenia, que apesar do grande prejuízo e da grande dificuldade que enfrentam diariamente toparam fazer parte da pesquisa. Sem eles nada disso seria possível. Agradeço ao meu orientador Prof. Dr Raffael Massuda pelos ensinamentos, pela disponibilidade e por ter confiado a mim a realização deste projeto. Agradeço também Dr. Mario Teruo Sato e o Dr. Naoye Shiokawa que foram essenciais na realização dos exames e forneceram a estrutura necessária para nossa pesquisa. Finalmente agradeço às melhores coisas da vida, minha esposa Gabriela e meu filho Caetano, pelo apoio, companheirismo e amor durante toda esta jornada.

Deixe-me ir
Preciso andar
Vou por aí a procurar
Sorrir pra não chorar

Quero assistir ao sol nascer
Ver as águas dos rios correr
Ouvir os pássaros cantar
Eu quero nascer
Quero viver

Deixe-me ir
Preciso andar
Vou por aí a procurar
Rir pra não chorar

Se alguém por mim perguntar
Diga que eu só vou voltar
Depois que me encontrar

Candeia

RESUMO

A esquizofrenia está relacionada com alterações do funcionamento e da estrutura cerebral. Existem evidências de que alterações nas camadas da retina estão correlacionadas com alterações do córtex cerebral. O objetivo deste estudo é identificar se há alterações nas camadas da retina (através do uso de tomografia de coerência óptica) de pacientes com esquizofrenia quando comparados ao grupo controle. Realizamos coleta de sangue periférico para o processamento dos níveis de Proteína-C Reativa (PCR), para avaliar se há diferença nos níveis séricos entre os grupos e para avaliar se a concentração de PCR sérica está associada com alterações nas camadas da retina. Foram incluídos pacientes com esquizofrenia e indivíduos controle entre 18 e 65 anos. Serão excluídos aqueles com comorbidades clínicas descontroladas, miopia grave (maior que -6D), morbidade oftalmológica que possa alterar a espessura da retina, diagnóstico de retardo mental grave, transtorno por uso de álcool ou substâncias ilícitas, doenças clínicas descompensadas como doenças reumatológicas, hipertensão e diabetes. A pesquisa é considerada de risco mínimo. Espera-se contribuir para o entendimento da fisiopatologia da esquizofrenia, bem como para seu diagnóstico e tratamento precoces, possibilitando no futuro um melhor tratamento de pessoas que sofrem com esta condição.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Tomografia de Coerência Óptica; Inflamação; Marcadores Inflamatórios;

ABSTRACT

Schizophrenia is related to changes in brain function and structure. There is evidence that changes in the retinal layers correlate with changes in the cerebral cortex. The purpose of this study is to identify whether there are changes in the retinal layers (using optical coherence tomography) of patients with schizophrenia when compared to the control group. We performed peripheral blood collection for analysis of Reactive Protein-C (CRP) levels to assess whether there is a difference in serum levels between the groups and to assess whether the concentration of serum CRP is associated with changes in the retinal layers. Patients with schizophrenia and control subjects between the ages of 18 and 65 were included. Those with uncontrolled clinical comorbidities, severe myopia (greater than -6D), ophthalmic morbidity that may alter retinal thickness, diagnosis of severe mental retardation, alcohol or illicit substance use disorder, decompensated clinical diseases such as rheumatological diseases, hypertension and diabetes will be excluded. The research is considered to be of minimal risk. It is hoped to contribute to the understanding of the pathophysiology of schizophrenia, as well as to its early diagnosis and treatment, making it possible in the future to better treat people suffering from this condition.

Keywords: Schizophrenia; Optical Coherence Tomography; Inflammation; Inflammatory Markers.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | | |
|---------|---|--|
| BPR | - | <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> (Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica) |
| CCG | - | Camada de células ganglionares |
| CIR | - | Camada interna da retina |
| CFNR | - | Camada de fibras nervosas da retina |
| CID-10 | - | Classificação internacional das doenças versão 10 |
| CID-11 | - | Classificação internacional das doenças versão 11 |
| CNI | - | Camada nuclear interna |
| CNE | - | Camada nuclear externa |
| CPE | - | Camada plexiforme externa |
| CPI | - | Camada plexiforme interna |
| CRE | - | Camada retiniana externa |
| DSM-IV | - | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 4 (Manual diagnóstico e estatístico de Transtornos Mentais versão 4) |
| DSM 5 | - | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 5 (Manual diagnóstico e estatístico de Transtornos Mentais versão 5) |
| ERG | - | Eletrorretinografia |
| EPR | - | Epitélio pigmentar da retina |
| FNT | - | Fator de Necrose Tumoral |
| HC-UFPR | - | Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná |
| IL-1 | - | Interleucina 1 |
| IL-6 | - | Interleucinas 6 |
| IL-10 | - | Interleucinas 10 |
| MB | - | Membrana de Bruch |
| MLE | - | Membrana limitante externa |
| MLI | - | Membrana limitante interna |
| NGL | - | Núcleo Geniculado Lateral |
| PANSS | - | <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> (escala de síndrome negativa e positiva) |

| | | |
|--------|---|---|
| PCR | - | Proteína C-reativa |
| RNM | - | Ressonância Nuclear Magnética |
| SD-OCT | - | <i>Spectral domain Optical Coherence Tomography</i> (Tomografia de Coerência Óptica <i>Spectral Domain</i>) |
| SNC | - | Sistema nervoso central |
| TCO | - | Tomografia de Coerência Óptica |
| TEE | - | Transtorno do espectro da esquizofrenia |

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|--------------------------------------|
| Figura 1 Neurocircuitos da retina | 11 |
| Figura 2 Representação esquemática das vias aferentes visuais..... | 14 |
| Figura 3 Tomografia de coerência de região macular da retina | 17 |
| Figura 4 Imagem de ressonância magnética e resultados de tomografia de coerência óptica para três pacientes com esclerose múltipla retratando a relação entre estas duas medidas..... | 19 |
| Figura 5 TCO da região papilar | 20 |
| Figura 6 TCO da região macular | 21 |
| Figura 7 Representação esquemática das camadas da retina..... | 22 |
| Figura 8 Ativação da Micróglia..... | 30 |
| Figura 9 Inflamação e diátese-stress neural | Erro! Indicador não definido. |

ÍNDICE DE QUADROS

| | |
|---|---|
| Quadro 1 Fases da esquizofrenia | 7 |
| Quadro 2 Critérios diagnósticos de esquizofrenia de acordo com o DSM-5 | 8 |
| Quadro 3 . Critérios diagnósticos de esquizofrenia segundo o CID-11 | 9 |

SUMÁRIO

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 | ESQUIZOFRENIA | 4 |
| 2.1 | HISTÓRIA DO CONCEITO DE ESQUIZOFRENIA | 4 |
| 2.2 | EPIDEMIOLOGIA..... | 5 |
| 2.3 | PSICOPATOLOGIA | 5 |
| 2.4 | CURSO DA ESQUIZOFRENIA..... | 6 |
| 2.5 | CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA ESQUIZOFRENIA..... | 8 |
| 3 | ANATOMIA DA RETINA E VIAS AFERENTES VISUAIS | 10 |
| 3.1 | A RETINA..... | 10 |
| 3.1.1 | Camadas Externas da Retina (CER)..... | 11 |
| 3.1.2 | Epitélio Pigmentar da Retina (EPR) | 11 |
| 3.1.3 | Camada Nuclear Externa (CNE) | 12 |
| 3.1.4 | Camada Plexiforme Externa (CPE)..... | 12 |
| 3.1.5 | Camada Nuclear Interna (CNI)..... | 12 |
| 3.1.6 | Camada Plexiforme Interna (CPI) | 13 |
| 3.1.7 | Camada de Células Ganglionares (CCG) | 13 |
| 3.1.8 | Camada de Fibras Nervosas da Retina (CFNR)..... | 13 |
| 3.2 | AS VIAS AFERENTES..... | 13 |
| 3.3 | VASCULARIZAÇÃO E BARREIRA HEMATO-OCULAR..... | 14 |
| 4 | TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA | 16 |
| 5 | A ESQUIZOFRENIA E O OLHO | 23 |
| 6 | TCO e ESQUIZOFRENIA | 25 |
| 7 | ESQUIZOFRENIA E A INFLAMAÇÃO | 29 |
| 8 | A INFLAMAÇÃO E O OLHO | 33 |
| 9 | ARTIGO | 34 |

| | | |
|----|--|----|
| 10 | CONCLUSÃO..... | 54 |
| 11 | REFERÊNCIAS | 56 |
| 12 | ANEXO 1. PROTOCOLO DE PESQUISA DO PROAP | 65 |
| 13 | ANEXO 2 - PARECER CONSUBSTANCIADO – CEP | 93 |

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia afeta cerca de 0,7% da população global. É uma condição psiquiátrica altamente incapacitante caracterizada por sintomas psicóticos, como delírios e alucinações (sintomas positivos); hipobulia e hipopragmatismo (sintomas negativos); e sintomas cognitivos (MCGRATH et al., 2008)(JABLENSKY et al., 2017). A maioria das pessoas com esquizofrenia são afetadas quando adolescentes ou no início da vida adulta e apresentam grande prejuízo nas áreas laboral, educacional e social ao longo dos anos (JABLENSKY et al., 2017). Apoiando estas observações clínicas, vários estudos de neuroimagem têm demonstrado uma diminuição do córtex cerebral em substância branca e cinzenta com o tempo de evolução da doença, principalmente redução do volume do hipocampo, tálamo, amígdala, núcleo accumbens e alargamento dos ventrículos laterais (KESHAVAN et al., 2020) (HAIJMA et al., 2013)(ELLISON-WRIGHT; BULLMORE, 2010) (VAN ERP et al., 2016). Alterações das funções cognitivas, principalmente relacionadas à cognição social, podem ser em grande parte responsáveis pelo impacto negativo da doença nas atividades de vida diária e socialização (GREEN; HORAN; LEE, 2015). Atualmente a esquizofrenia é reconhecida por apresentar características de um doença do neurodesenvolvimento e também neurodegenerativa, em que ocorre o envelhecimento acelerado do sistema nervoso central (SNC) (STONE et al., 2022)(SCHNACK et al., 2016) . No momento não há qualquer marcador biológico que possa prever o curso da doença, nem estratégias de tratamento que possam prevenir a neurodegeneração.

Até o momento, pouco se conhece sobre as bases neurológicas e a fisiopatologia do desenvolvimento e do curso da esquizofrenia. Avaliações de neuroimagem têm contribuído para uma melhor compreensão do processo de desenvolvimento e de manutenção da patologia, no entanto, os procedimentos regulares de neuroimagem, tais como tomografia computadorizada, ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética funcional ainda são dispendiosos e pouco acessíveis na prática clínica. Além disso a realização

destes exames requer grandes equipes especializadas e muita cooperação por parte dos pacientes, o que pode inviabilizar a realização do exame.

Neste contexto muitos estudos tem explorado a retina como uma “janela” para o sistema nervoso central: uma vez que têm a mesma origem embriológica, possui semelhanças morfológicas e funcionais com cérebro. Desta forma a retina poderia ser considerada uma extensão visível do cérebro (LONDON; BENHAR; SCHWARTZ, 2013). Existem estudos que demonstram que a espessura da camada de fibras nervosas da retina se correlaciona com a estruturas do córtex cerebral (GORDON-LIPKIN et al., 2007) (MEJIA-VERGARA; KARANJIA; SADUN, 2021).

A Tomografia de Coerência Óptica (TCO) da retina possibilita avaliar a espessura e volume de estruturas da retina à “beira do leito”. Para a realização deste exame é necessário somente a presença de um médico oftalmologista com experiência e há ainda a conveniência de ser um exame não invasivo, rápido e indolor. Cada olho pode ser avaliado em poucos minutos. O dispositivo de OCT mede a penetração e o tempo de retorno da luz nos vários materiais e, utilizando um algoritmo informático, forma imagens 2D das diferentes camadas da retina (HEE et al., 1995b). Atualmente essa tecnologia tem sido usada não só na avaliação de patologias oculares mas também em doenças neurodegenerativas como a esclerose múltipla, demência de Alzheimer e Parkinson (LONDON; BENHAR; SCHWARTZ, 2013). Entretanto, estudos de Tomografia de Coerência Óptica em pessoas com esquizofrenia ainda são preliminares.

Além do uso de neuroimagem, os marcadores inflamatórios também têm sido usados para mensurar processos neurodegenerativos e de envelhecimento cerebral. Um estado de inflamação aumentada tem sido associado a transtornos mentais, porém esta relação ainda é pouco compreendida. Por exemplo: na esquizofrenia um aumento dos níveis séricos de citocinas pró inflamatórias, como a interleucinas-6 e TNF-alfa, já foi descrito como um possível marcador de crise psicótica, assim como aumento de interleucinas-10 (anti-inflamatória) já foi descrita após resolução de quadro psicótico (MILLER et al., 2014). A proteína C reativa pode estar aumentada tanto nas crises psicóticas como também pode estar cronicamente aumentada, sendo desta forma um marcador de estado e traço respectivamente (JACOMB et al., 2018).

Alguns estudos já relacionaram um estado de inflamação aumentado com alterações de volume e de córtex cerebral (KOSE et al., 2021).

O nosso principal objetivo é avaliar se há na esquizofrenia: anormalidades da arquitetura da retina e aumento de estado inflamatório, assim como verificar as possíveis associações entre o estado inflamatório, alterações retinianas e sintomatologia da doença.

2 ESQUIZOFRENIA

2.1 HISTÓRIA DO CONCEITO DE ESQUIZOFRENIA

Quadros psicóticos que acometiam jovens e levavam a deterioração cognitiva começaram a ser descritos no final do século XIX por psiquiatras como Kalhbaum e Hecker. Na segunda metade do século XIX, para melhor descrever estes quadros, o belga Benoit Morel cunhou o termo *démence precoce*, que foi posteriormente retomado por Kraepelin em 1893 como *dementia praecox*. Kraepelin classificou os transtornos psiquiátricos conforme o curso do quadro clínico, caracterizada principalmente pela dicotomia entre a *dementia praecox*, caracterizada por sintomas psicóticos e curso deteriorante, da psicose maníaco depressiva, com cursos ciclóides e sem deterioração cognitiva. Em 1911 o suíço Eugler Bleuler passou a descrever a doença com o nome de esquizofrenia, levando em conta não somente o curso mas também a qualidade dos sintomas. Ele descreveu os conhecidos 6 “A” de Bleuler: dificuldade nas associações do pensamento, autismo, ambivalência, embotamento afetivo, distúrbios da atenção e avolição. Bleuler considerou sintomas positivos como delírios e alucinações como parte secundária do quadro. Retomando Bleuler, o alemão Kurt Schneider em 1939, através do que chamou de sintomas de primeira ordem, tentou estabelecer alguns sintomas que seriam de alta suspeição de esquizofrenia. Schneider priorizou sintomas positivos como: a percepção delirante, alucinações auditivas, sonorização do pensamento, roubo do pensamento, vivências de influência, difusão do pensamento (ELKIS, 2000) (LIEBERMAN, 2015) (FMUSP et al., 2021).

Atualmente, para o diagnóstico da esquizofrenia, são usados os conceitos de curso de doença, anteriormente mencionados por Kraepelin, como também é considerada a qualidade dos sintomas no momento da avaliação, como os conceitos descritos por Bleuler e Schneider. Enquanto na Europa os conceitos de esquizofrenia se mantiveram mais próximos dos conceitos de Kraepelin, nos Estados Unidos houve uma expansão do conceito de esquizofrenia na primeira metade do século XX, principalmente por influência da psicanálise. Foram descritos vários tipos de esquizofrenia, houve a abolição da dicotomia kraepeliniana e aproximação do conceito

de esquizofrenia com o que seriam os diagnósticos atuais de transtornos de humos e transtornos de personalidade. Essa expansão foi refletida no DSM-2 (1968), que apresentava critérios diagnósticos muito amplos.

A retração do conceito foi observada na década de 70, quando foram criadas avaliações mais específicas, como a da escala de gravidade de doença BPRS e posteriormente a PANSS, e quando os conceitos de Bleuler, Schneider e Kraepelin foram unidos. Com isso, o DSM-3 apresentou critérios diagnósticos mais claros, em que levava em conta a qualidade dos sintomas e também o curso do quadro clínico – que deveria durar mais de 6 meses. (ELKIS, 2000) (LIEBERMAN, 2015) (FMUSP et al., 2021).

Atualmente os critérios para o diagnóstico de esquizofrenia pelo DMS-5 segue semelhante aos critérios do DSM-3, porém levam mais em consideração as dimensões de sintomas da esquizofrenia, que podem ser avaliada pela PANSS, em detrimento de um diagnóstico categorial dividido em subtipos como era presente manuais diagnósticos do passado como no DSM-IV e CID-10 (ELKIS, 2000) (LIEBERMAN, 2015) (FMUSP et al., 2021).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência aproximada de esquizofrenia é de 0,87%, em uma proporção aproximada entre homens e mulheres de 1,4:1 (MCGRATH et al., 2004). Há uma incidência maior de esquizofrenia em regiões urbanas que em regiões rurais, em migrantes e regiões de latitudes mais elevadas. Pessoas com esquizofrenia tem um risco de morrer aumentado em 2 ou 3 vezes quando comparadas à população geral (MCGRATH et al., 2008).

2.3 PSICOPATOLOGIA

Os sintomas na esquizofrenia atualmente são classificados segundo as seguinte dimensões: sintomas positivos, desorganização do pensamento e da conduta, sintomas negativos, sintomas de humor, sintomas cognitivos. Sintomas positivos são compreendidos principalmente como delírios e alucinações e

juntamente com os sintomas de desorganização como o comportamento bizarro, catatonia, pensamento desagregado, afrouxamento dos nexos associativos, estão mais presentes nas crises psicóticas. Alterações de humor e ansiedade podem ser muitas vezes comórbidas ou secundárias à piora dos sintomas psicóticos. Já as dimensões de sintomas negativos, como embotamento afetivo, hipolia, e sintomas cognitivos, como pensamento concreto, prejuízo da atenção e da memória, estão mais presentes em pacientes crônicos (JABLENSKY et al., 2017)(MCCUTCHEON; REIS MARQUES; HOWES, 2020).

2.4 CURSO DA ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é uma doença que acomete principalmente indivíduos jovens, com abertura do quadro geralmente entre os 18 e 25 anos, comprometendo a funcionalidade social e funções cognitivas de forma importante e progressiva (INSEL, 2010). Apesar de ter um curso progressivo e deteriorante, até o momento não foi encontrada base neuropatológica ou alteração histopatológica que explique esta deterioração, ao contrário de outras demências, como a demência de Alzheimer (emaranhados neurofibrilares e placas senis). Com isso formulou-se a hipótese de doença de neurodesenvolvimento, em que pessoas com suscetibilidade genética para psicose através de um gatilho ambiental podem desenvolver o transtorno. As pessoas com esquizofrenia seriam acometidas muito antes do desenvolvimento de sintomas psicóticos, como pode ser observado através de alterações precoces do neurodesenvolvimento, como atraso psicomotor, atraso na fala, dificuldade de aprendizado escolar, redução do QI já na infância. Desregulação no processo de poda neuronal levando a dificuldade de maturação do córtex cerebral (principalmente evidenciado no córtex pré-frontal), e lesões cerebrais precoces – como nas complicações obstétricas, poderiam estar envolvidos na gênese do transtorno (INSEL, 2010).

Pesquisas recentes têm tentado retomar a discussão sobre o modelo degenerativo da esquizofrenia. O envelhecimento cerebral precoce, comprometimento cognitivo progressivo – mais observável em pacientes mais velhos, alterações corticais em substância branca e cinzenta seriam mais bem explicadas por

um modelo neurodegenerativo do que por um modelo de neurodesenvolvimento. Apesar de não haver base histopatológica que evidencie morte cerebral, alterações mais dinâmicas do funcionamento cerebral, como a redução de sinapses e de conectividade em consequência da perda das espinhas e da arborização dos dendritos neuronais podem ser reconhecidas como degeneração. Além disso o fato de os antipsicóticos terem alguma função de retardar o envelhecimento cerebral precoce falaria a favor de um processo neurodegenerativo que pode de alguma forma ser interrompido (STONE et al., 2022).

O curso da esquizofrenia pode ser dividida em fase pré mórbida, prodrômica, progressiva e crônica (TABELA 1)

Quadro 1 Fases da esquizofrenia

| | Pré-mórbida | Prodrômica | Progressiva | Crônica |
|-----------------|--|--|---|---|
| Características | Vulnerabilidade genética Exposição a fatores ambientais | Deficiências cognitivas, comportamentais e sociais | Anormalidade nas áreas do pensamento, afetos, e comportamento Curso da doença com remissões e recaídas | Perdas das funções cognitivas Complicações clínicas |
| Diagnóstico | Sequenciamento genético História familiar | Escala para rastreamento do pródromo Avaliação cognitiva Neuroimagem | Anamnese Exame psíquico Perda de insight | Anamnese e exame psíquico Avaliação da disfunção sócio ocupacional |
| Disfunção | Pequeno ou nenhum comprometimento cognitivo | Mudanças de comportamento social e escolar | Perda de funções sócio ocupacionais Impacto sobre a família | Alterações funcionais crônicas Desemprego Morar na rua |
| Intervenção | Desconhecida | Treino cognitivo? Ácidos graxos poli-insaturados? | Antipsicóticos Intervenções psicossociais | Antipsicóticos Intervenções psicossociais |

| | |
|-----------------|--------------|
| Apoio familiar? | Programas de |
| Antipsicóticos? | reabilitação |

Adaptado de (INSEL, 2010)

2.5 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA ESQUIZOFRENIA

Nos quadros 2. E 3. São apresentados os critérios diagnóstico para esquizofrenia segundo o DSM-5 e o CID-11 respectivamente. É possível observar que a CID-11 é mais inclusiva no diagnóstico e não requer a presença de sintomatologia por um período de 6 meses .

Quadro 2 Critérios diagnósticos de esquizofrenia de acordo com o DSM-5

| |
|--|
| <p>A. No mínimo dois dos seguintes sintomas, cada qual presentes por um a porção significativa de tempo durante o período de 1 mês (ou menos, se tratado com sucesso). Ao menos um destes deve ser (1), (2) ou (3):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Delírios 2. Alucinações 3. Discurso desorganizado ou incoerente (descarrilamento ou incoerência) 4. Comportamento desorganizado ou catatônico 5. Sintomas negativos (diminuição da expressão emocional ou avolição) |
| <p>B. Disfunção social/ocupacional: uma porção significativa do tempo desde o início do transtorno, uma ou mais áreas, tais como trabalho, relações interpessoais ou cuidados pessoais, relações interpessoais estão acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início do transtorno (quando o início se dá na infância ou na adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de realização interpessoal, acadêmica ou profissional)</p> |
| <p>C. Sinais contínuos pelo período de 6 meses. Este período deve incluir 1 mês (ou menos, se tratado com sucesso) de sintomas do critério A, podendo incluir sintomas prodrômicos ou residuais. Sintomas prodrômicos ou residuais podem incluir sintomas negativos ou dois ou mais sintomas presentes no critério "A" de forma atenuada (por ex., crenças estranhas, experiências perceptuais incomuns)</p> |
| <p>D. Transtorno esquizoafetivo ou transtorno de humor depressivo ou bipolar psicótico devem ser excluídos devido a: (1): nenhum episódio depressivo maior, maníaco ou misto ocorreu durante a fase ativa ("A"); (2) se os episódios de humor ocorreram durante a fase ativa (sintomas "A"), a duração foi breve com relação à duração dos períodos ativo e residual</p> |
| <p>E. O transtorno não pode ser atribuído aos efeitos fisiológicos de substâncias (abuso de drogas, medicações) ou qualquer outra condição médica. Se</p> |

existir história de transtorno do espectro do autismo ou de transtorno de comunicação de início na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia pode ser feito somente se houver alucinações ou delírios proeminentes e se os outros sintomas requeridos para o diagnóstico de esquizofrenia estiverem presentes há pelo menos um mês (ou menos se tratado com sucesso)

Adaptado de (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013)

Quadro 3 . Critérios diagnósticos de esquizofrenia segundo o CID-11

Pelo menos 2 dos seguintes 7 sintomas devem estar presentes pelo período de um mês, sendo que, necessariamente, um deles deve situar-se entre os itens a-d

- a. Delírios persistentes
- b. Alucinações persistentes
- c. Pensamento desorganizado
- d. Experiência de influência, passividade e controle
- e. Sintomas negativos
- f. Comportamento desorganizado ou bizarro
- g. Distúrbios psicomotores (agitação, inquietação catatônica, negativismo, flexibilidade cérea, negativismo, mutismo ou estupor)

Adaptado de (ORGANIZATION, 2018)

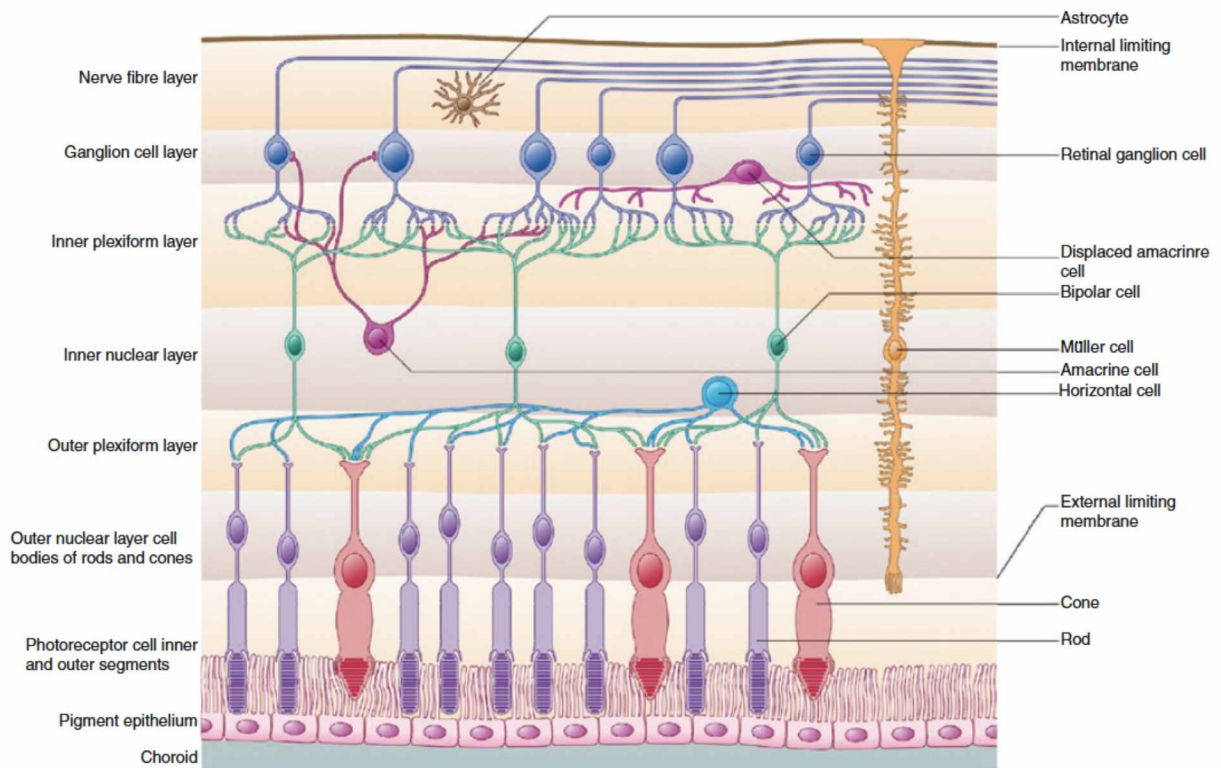
3 ANATOMIA DA RETINA E VIAS AFERENTES VISUAIS

3.1 A RETINA

O olho tem origem embriológica do neuroectoderma do prosencéfalo e forma-se nas primeiras semanas de vida, durante a organogênese (entre a terceira e a nona semana). Segue em formação até mesmo após o nascimento. Estruturas maculares próximas da fóvea (centro de maior acuidade visual) só estão maturadas aos 4 meses de vida (HOAR, 1982).

A retina é formada por 7 camadas com funções especializadas, onde se inicia a captação de estímulos luminosos (pelos fotorreceptores), que são transmitidos por impulsos nervosos até o córtex visual para a formação das imagens. A figura 1 apresenta de forma simplificada os neurocircuitos da retina. Em seguida serão abordadas de forma sucinta as características de cada camada da retina, iniciando pela região mais externa da retina, que é o local onde estão localizados os fotorreceptores (local onde se inicia o estímulo elétrico) até a região mais interna da retina por onde são transmitidos os sinais nervosos por meio da camada de fibras nervosas da retina (HILDEBRAND; FIELDER, 2011).

Figura 1 Neurocircuitos da retina



ADAPTADO DE GREY'S ANATOMY (DRAKE; VOGL; MITCHELL, 2009)

3.1.1 Camadas Externas da Retina (CER)

Localizada entre a membrana limitante externa e a membrana de Bruch. Engloba o Epitélio Pigmentar da retina e parte mais externa dos fotorreceptores onde está localizado o fotopigmento (HILDEBRAND; FIELDER, 2011).

3.1.2 Epitélio Pigmentar da Retina (EPR)

É constituído por uma camada epitelial de células cubóides que têm junções estreitas (*tight junctions*) entre elas, formando uma barreira de proteção. Esta barreira é considerada uma barreira hemato ocular, que é seletiva e separa os vasos sanguíneos da coróide (presentes mais externamente) dos fotorreceptores (presente mais internamente). Além disso, apresenta um metabolismo elevado devido a grande

quantidade de mitocôndrias e ribossomos(CACERES; RODRIGUEZ-BOULAN, 2020)(LAKKARAJU et al., 2020)(HILDEBRAND; FIELDER, 2011)

3.1.3 Camada Nuclear Externa (CNE)

São representados pelos cones e bastonetes, e transformam a luz em impulso nervoso. Fotorreceptores têm seus corpos celulares localizados na camada nuclear interna, fazem contato externamente com a EPR (onde há grande quantidade de fotorreceptores) e realizam contato internamente com a camada plexiforme externa, onde realiza sinapses com as células bipolares e células horizontais. Têm como principal neurotransmissor o glutamato. Tem metabolismo elevado, é rico em mitocôndrias, ribossomos e microtúbulos. Há predomínio de cones na fóvea enquanto os bastonetes estão mais localizados na retina periférica (HILDEBRAND; FIELDER, 2011)(NILSSON et al., 2011).

3.1.4 Camada Plexiforme Externa (CPE)

Local de sinapses entre os axônios dos fotorreceptores e células bipolares (que posteriormente realizarão sinapses com as células ganglionares na camada plexiforme interna), e células horizontais. Nesta região estruturas especializadas de axônios de fotorreceptores também são chamadas de fibras nervosas de Henle (HILDEBRAND; FIELDER, 2011).

3.1.5 Camada Nuclear Interna (CNI)

Nesta camada são localizados os corpos celulares das células horizontais, células amácrinas, células bipolares, que são consideradas interneurônios por realizarem a transmissão e a modulação dos sinais elétricos entre os fotorreceptores e as células ganglionares. As células horizontais realizam sinapses principalmente na CPE com os fotorreceptores, as células amácrinas realizam sinapses principalmente na CPE com as células ganglionares e as células bipolares realizam sinapses na CPE com os fotorreceptores e CPE realizando sinapses com as células ganglionares. As células de Muller também estão presentes, se estendem por quase toda retina e formam a membrana limitante interna e membrana limitante externa. As células amácrinas são as principais secretoras de dopamina na retina (HILDEBRAND; FIELDER, 2011).

3.1.6 Camada Plexiforme Interna (CPI)

Representa a camada de conexões entre as células bipolares, amácrinas e ganglionares. Todas estas conexões de sinapses realiza em seis lâminas uma forma de processamento visual (HILDEBRAND; FIELDER, 2011).

3.1.7 Camada de Células Ganglionares (CCG)

Local onde estão localizados os corpos celulares das células ganglionares, que transmitirão o sinal nervoso da retina até o cérebro. Seus dendritos realizam sinapses com as células amácrinas e bipolares na CPI e seus axônios fazem sinapse no núcleo geniculado lateral (NGL) do córtex. Existem 2 tipos de células ganglionares, as células ganglionares anãs – que no CGL projeta cara a camada parvocelular e as células ganglionares guarda-sol – que no CGL projeta para a camada magnocelular. Há ainda nesta camada alguns outros poucos corpos celulares como astrócitos e células amácrinas. Esta camada é mais espessa na perifóvea (HILDEBRAND; FIELDER, 2011) (CALLAWAY, 2005).

3.1.8 Camada de Fibras Nervosas da Retina (CFNR)

Composta pelos axônios das células ganglionares, torna-se mais espessa na papila onde convergem para a formação do nervo óptico. Tem sua porção superior e inferior mais espessas e durante o trajeto são acompanhadas de astrócitos (HILDEBRAND; FIELDER, 2011).

3.2 AS VIAS AFERENTES

A camada de fibras nervosas converge no disco óptico e posteriormente se transforma nervo óptico. No disco óptico, o centro da cabeça do nervo óptico não possui fibras e é chamado de escavação fisiológica do disco óptico (*cup*). Quando aumentada (*cupping*) pode indicar lesão de fibras nervosas. Após deixar o disco óptico o nervo óptico passa a ser mielinizado. No quiasma óptico as fibras nervosas nasais cruzam para encontrar as fibras nervosas laterais e esta formação de fibras segue até o núcleo geniculado lateral (NGL), de lá seguem as radiações ópticas até o córtex visual primário, colículo superior e pulvinar, hipotálamo e outras regiões corticais (HILDEBRAND; FIELDER, 2011) (DRAKE; VOGL; MITCHELL, 2009) (FIGURA 2).

Figura 2 Representação esquemática das vias aferentes visuais

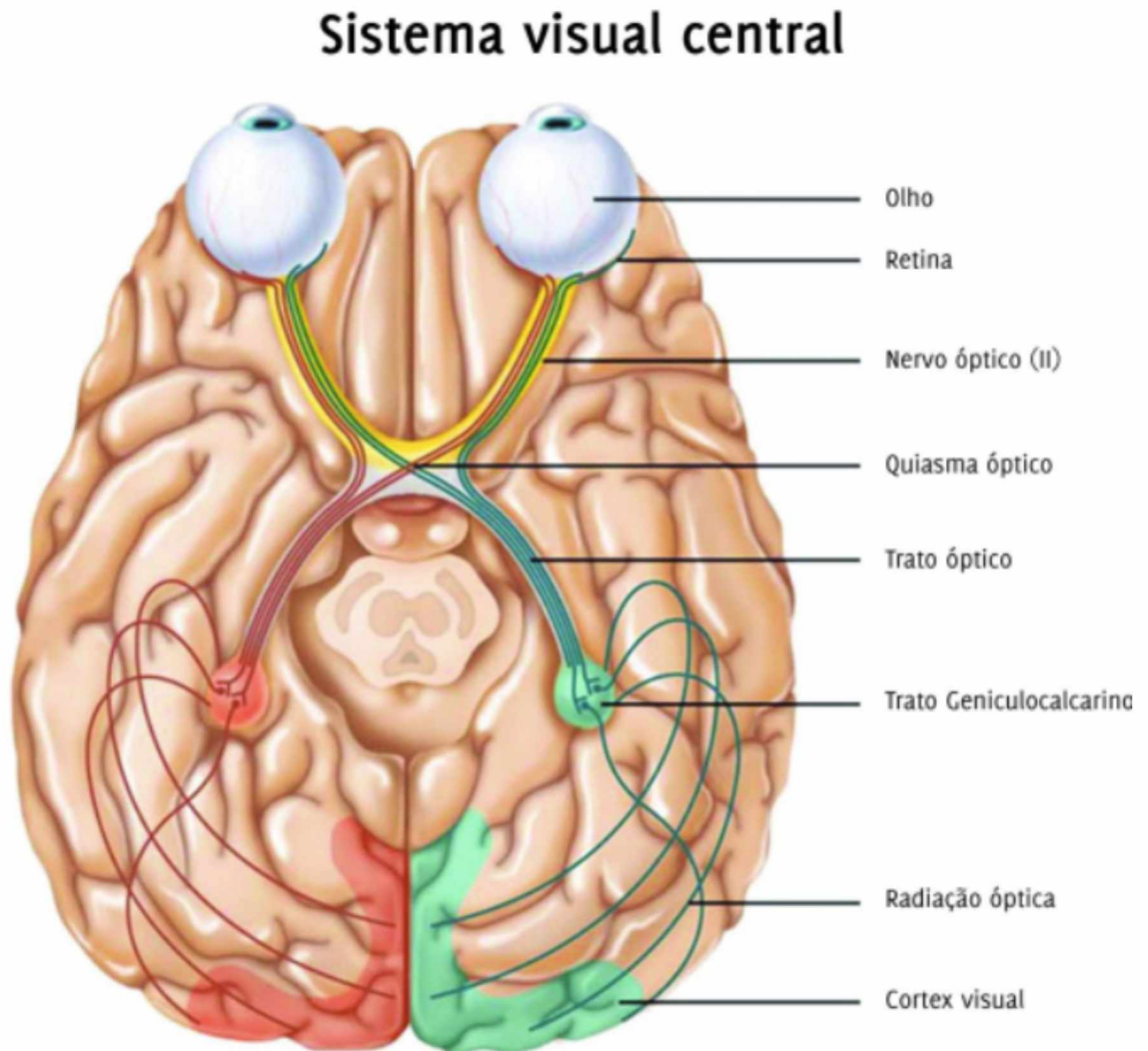


Imagem retirada do site - <https://edisciplinas.usp.br/mod/resource/view.php?id=3051499>

3.3 VASCULARIZAÇÃO E BARREIRA HEMATO-OCULAR

A coroide está localizada na região mais externa do olho e em contato direto com a Membrana de Bruch e Epitélio Pigmentar da retina. É responsável pela irrigação das camadas mais externas da retina e representa a maior parte da irrigação da retina,

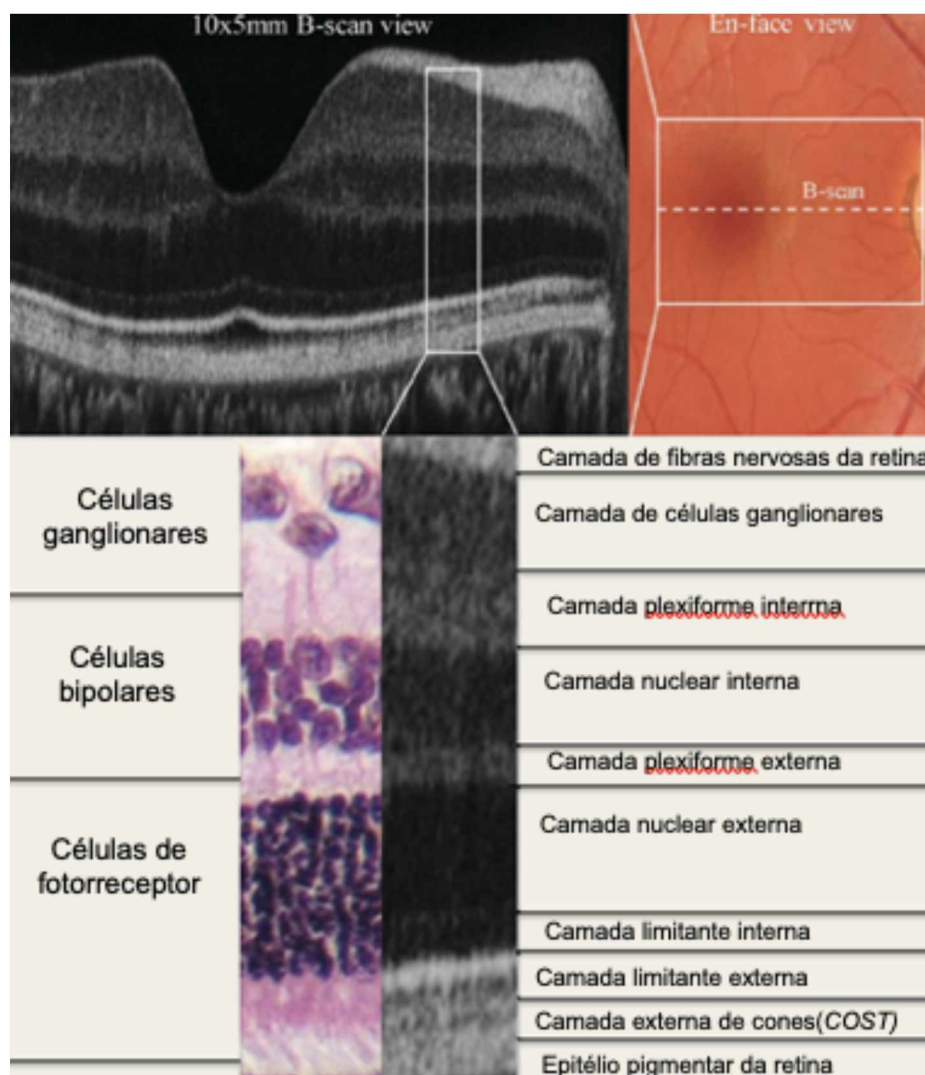
cerca de 4/5 da vascularização, enquanto as camadas mais superficiais da retina recebem apenas 1/20 da vascularização. São consideradas como barreira hemato ocular as *tight junctions* (junções estreitas) entre o endotélio dos vasos e as *tight junctions* presentes no EPR (BILL; SPERBER, 1990) (HILDEBRAND; FIELDER, 2011)(PROVIS, 2001)(A, 2001) .

4 TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

A Tomografia de Coerência Óptica (TCO) foi desenvolvida no início dos anos 90, no intuito de gerar imagens de forma rápida e prática, sem a demanda de muitos aparatos (HUANG et al., 1991). Os princípios de formação de imagem através da TCO são semelhantes aos usados na ultrassonografia, porém em vez de ondas sonoras são usadas ondas de luz. Através do uso do interferômetro de Michelson o aparelho consegue medir o tempo de penetração e retorno da luz em distintos materiais e através de um algoritmo computacional formar imagens em 2D quase instantaneamente (HEE et al., 1995a). O comprimento de luz emitido pela TCO é próximo do infravermelho e tem grande capacidade de penetração, podendo ser usado para fins diversos, como a avaliação de materiais na construção civil, na indústria farmacêutica, eletrônica e na medicina (FARAH, 2006), (WALECKI et al., 2005) (GUSS et al., 2007; WALECKI; SZONDY, 2008)

A TCO é usada atualmente em diversas áreas da medicina, principalmente na gastroenterologia, cardiologia e oftalmologia (TEARNEY et al., 2010)(JANG et al., 2005). Na oftalmologia tem sido usada para o monitoramento de doenças que afetam a retina, como a degeneração macular, edema macular diabético e glaucoma (PANOZZO et al., 2003) (BUSSEL; WOLLSTEIN; SCHUMAN, 2014) (DE SISTERNES et al., 2014). O uso da TCO na oftalmologia é cada vez mais frequente, já que é um exame não invasivo, preciso, rápido, que não exige preparo específico, e obtém imagens de alta resolução, de fácil interpretação e replicabilidade. Permite a visualização in vivo das camadas da retina, da mácula e da cabeça do nervo óptico. (SAKATA et al., 2009). Devido ao desenvolvimento tecnológico, as imagens geradas por TCO podem até mesmo ser comparadas com cortes histopatológicos das mesmas áreas (figura 3). Aparelhos mais modernos que usam a tecnologia *Spectral Domain SD-TCO* ou superiores podem delimitar com precisão as camadas da retina e minimizar artefatos decorrentes movimentação involuntária dos olhos. (NASSIF et al., 2004). Pela facilidade de uso pode ser realizado no próprio consultório oftalmológico, como um exame de fundoscopia.

Figura 3 Tomografia de coerência de região macular da retina

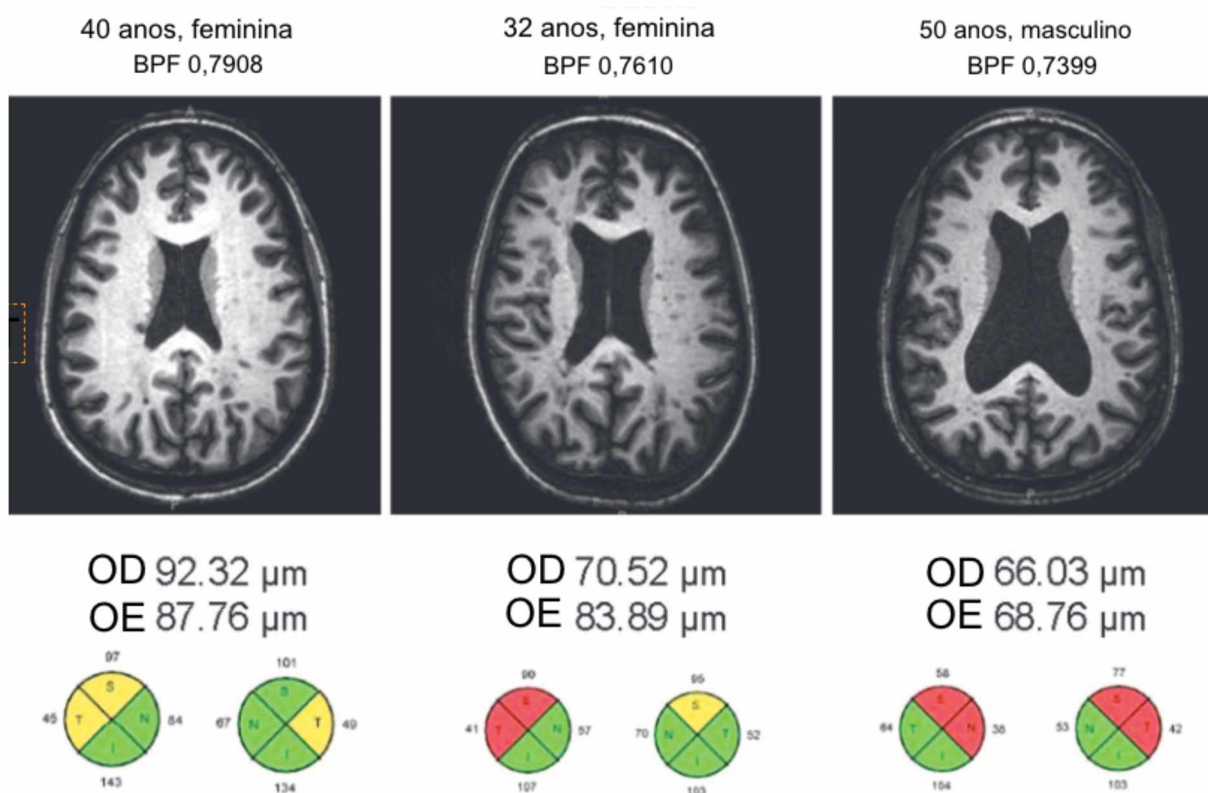


Camadas da retina com o corresponde histológico à esquerda. Adaptado de (SAMANI et al., 2017)

Somam-se evidências para o uso da TCO na avaliação da degeneração de doenças neurodegenerativas como a Doença de Parkinson, Esclerose Múltipla, Demência de Alzheimer e Esclerose Lateral Amiotrófica (BAMBO et al., 2014) (BEHBEHANI et al., 2017) (HÜBERS et al., 2016). Além disso têm se tentado avaliar a degeneração por TCO de retina em várias doenças clínicas sistêmicas como o HIV, diabetes mellitus e encefalopatia hipóxico-isquêmica (VUJOSEVIC et al., 2022). A avaliação da neurodegeneração através da retina se deve ao fato de ela ter a mesma origem embriológica do cérebro (neuroectoderma) e possuir características morfológicas e funcionais semelhantes, como a presença dos mesmos

neurotransmissores (HILDEBRAND; FIELDER, 2011). No âmbito de pesquisa tem se dado uma atenção especial à da camada de fibras nervosas da retina (CFNR), formada pelo axônio das células ganglionares. São os primeiros axônios das vias aferentes visuais, não são mielinizadas, e são de fácil acesso *in vivo* pelo exame de TCO. Há evidências de que a redução da espessura da camada de fibras nervosas da retina poderia se correlacionar com medidas de atrofia cortical. (GORDON-LIPKIN et al., 2007a)(figura 4). A degeneração axonal retrógrada seria uma possível explicação para os achados de degeneração de fibras nervosas (DINKIN, 2017). Por este mecanismo lesões neurológicas localizadas no córtex cerebral levariam a lesões de forma retrógrada (neurônio pré-sináptico) em regiões mais periféricas. Desta forma uma atrofia da região visual do córtex cerebral poderia ser refletida em uma atrofia de retina (JINDAHRA; PETRIE; PLANT, 2009)(DINKIN, 2017). A redução da espessura da CFNR foi associada à morte de células ganglionares e à perda de axônios de fibra nervosa (ASCASO et al., 2015).

Figura 4 Imagem de ressonância magnética e resultados de tomografia de coerência óptica para três pacientes com esclerose múltipla retratando a relação entre estas duas medidas



Ressonância magnética - sequências de eco de gradiente rápido preparadas com a fração parenquimatosa correspondente do cérebro dos sujeitos, os valores são mostrados acima. As medidas de espessura da camada de fibra nervosa retinal (CFNR) para cada sujeito são mostradas abaixo para olho direito (OD) e esquerdo (OE). As imagens circulares abaixo são imagens da TCO. Os quadrantes verdes indicam espessura entre o percentil 5 e 95 para faixa etária do sujeito, os quadrantes amarelos enquadram-se na faixa do percentil 1 ao 5 e o quadrante vermelho ao percentil menor do que 1. A figura mostra um espectro de atrofia cerebral, desde o mínimo (esquerda) ao severo (direita). Isto corresponde às medidas de TCO que mostram uma redução mínima de CFNR à esquerda (como indicado pelos quadrantes verde e amarelo com valores normais e normais baixos de CFNR) à redução severa à direita (indicado por mais quadrantes vermelhos e valores de espessura CFNR marcadamente baixos). O BPF foi usado como uma forma de mensurar o volume cerebral, usa a fórmula: (substância branca+ substância cinzenta) / (substância branca + substância cinzenta + fluido cérebro espinhal), onde cada componente é um volume parcial. Adaptado de (GORDON-LIPKIN et al., 2007a)

As principais regiões avaliadas na TCO são a papila e a mácula. A papila é

onde se encontra o disco óptico, local onde as fibras nervosas e vasos superficiais convergem. Neste mesmo local é possível avaliar a cabeça do nervo óptico e feixes calibrosos da CFNR (FIGURA 5). Na mácula, o dispositivo de SD-TCO fornece medidas automáticas da espessura e do volume de 9 camadas da retina, da região mais interna à externa: camada de fibra nervosa da retina (CFNR), camada de células ganglionares (CCG), camada plexiforme interna (CPI), camada nuclear interna (CNI), camada plexiforme externa (CPE), camada nuclear externa (CNE), membrana limitante externa, epitélio pigmentar da retina (EPR) e camada retiniana externa (CRE) (FIGURA 6). Esta última representa a região mais externa da retina, onde estão localizados o EPR e os fotorreceptores.

Figura 5 TCO da região papilar

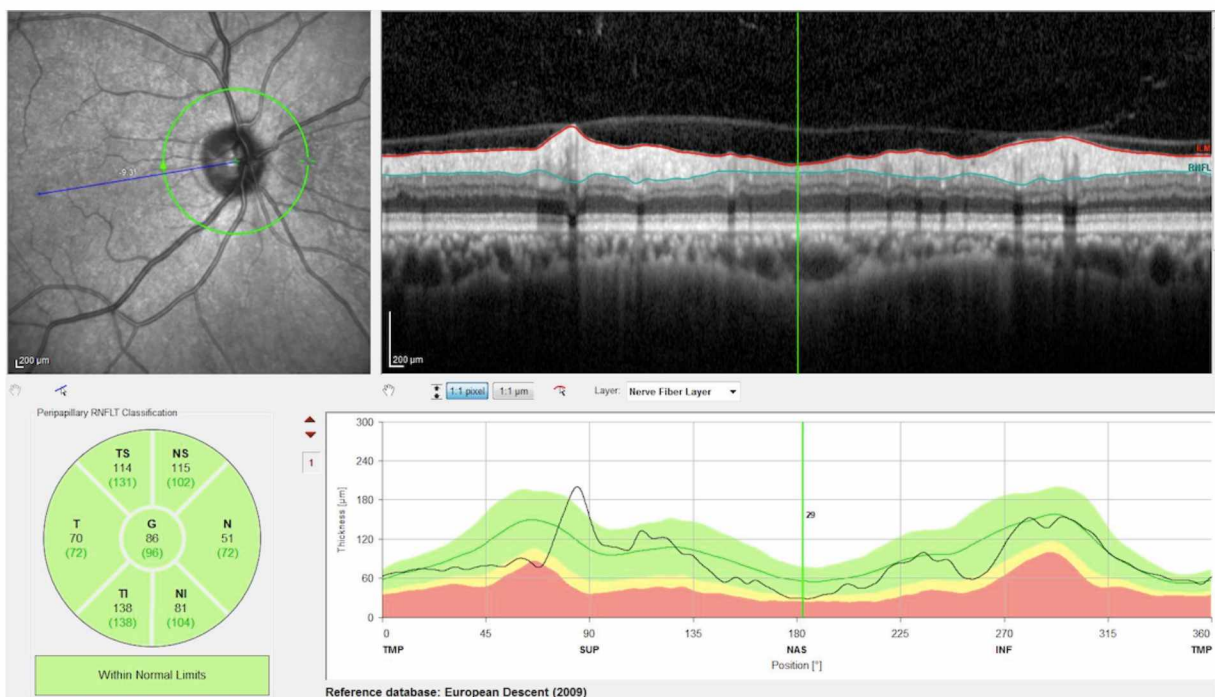


Imagem extraída do *software* Heidelberg Eye Explorer da região papilar da retina. Nesta imagem pode-se ver na metade superior esquerda a região do disco óptico e convergência de vasos; na metade superior direita pode-se observar a imagem fornecida pela TCO com a delimitação da CNFR; na parte inferior a espessura da CFNR separada por central (G), temporal (T), nasal (N), temporal superior (TS), nasal superior (NS), temporal inferior (TI), área nasal inferior (NI) e um gráfico comparando os dados do participante da pesquisa com a referência padrão para a idade.

Figura 6 TCO da região macular

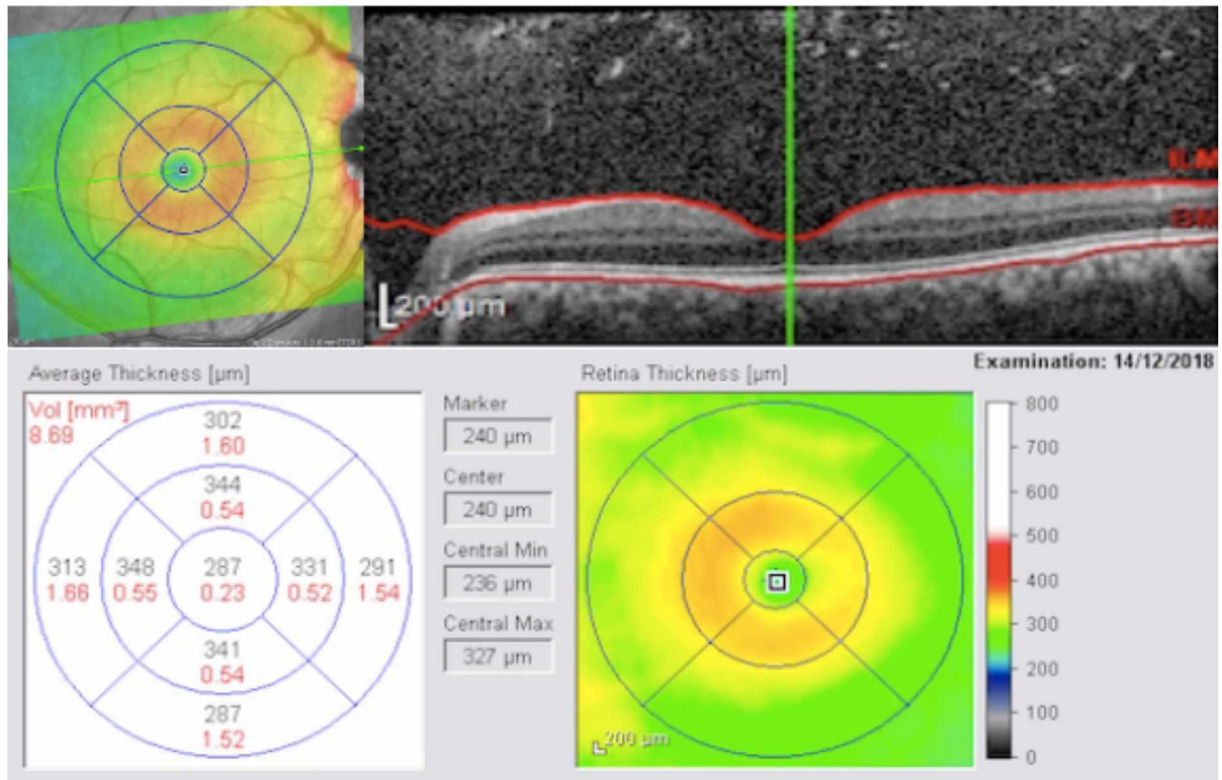


Imagem da mácula extraída do *software* Heidelberg Eye Explorer. Nesta imagem pode-se observar na região superior a região macular e a imagem de TCO delimitando a região da membrana limitante interna (MLI) até a membrana de Bruch (em vermelho), desta forma informando sobre os valores de espessura e volume total da mácula. Na região inferior da figura pode ver a espessura e o volume da mácula separada por uma área central, anel interior e anel exterior. O volume é apresentado em caracteres vermelhos enquanto a espessura é apresentada em caracteres pretos.

Cada camada da retina tem características próprias quanto à histologia e ao funcionamento e pode variar conforme a localização. A figura 7 apresenta a maneira como a retina é visualizada na TCO, e ao lado há um desenho ilustrativo que representa cada camada da retina quanto à vascularização, presença de corpo celular, sinapses, axônios e delimitações.

Figura 7 Representação esquemática das camadas da retina

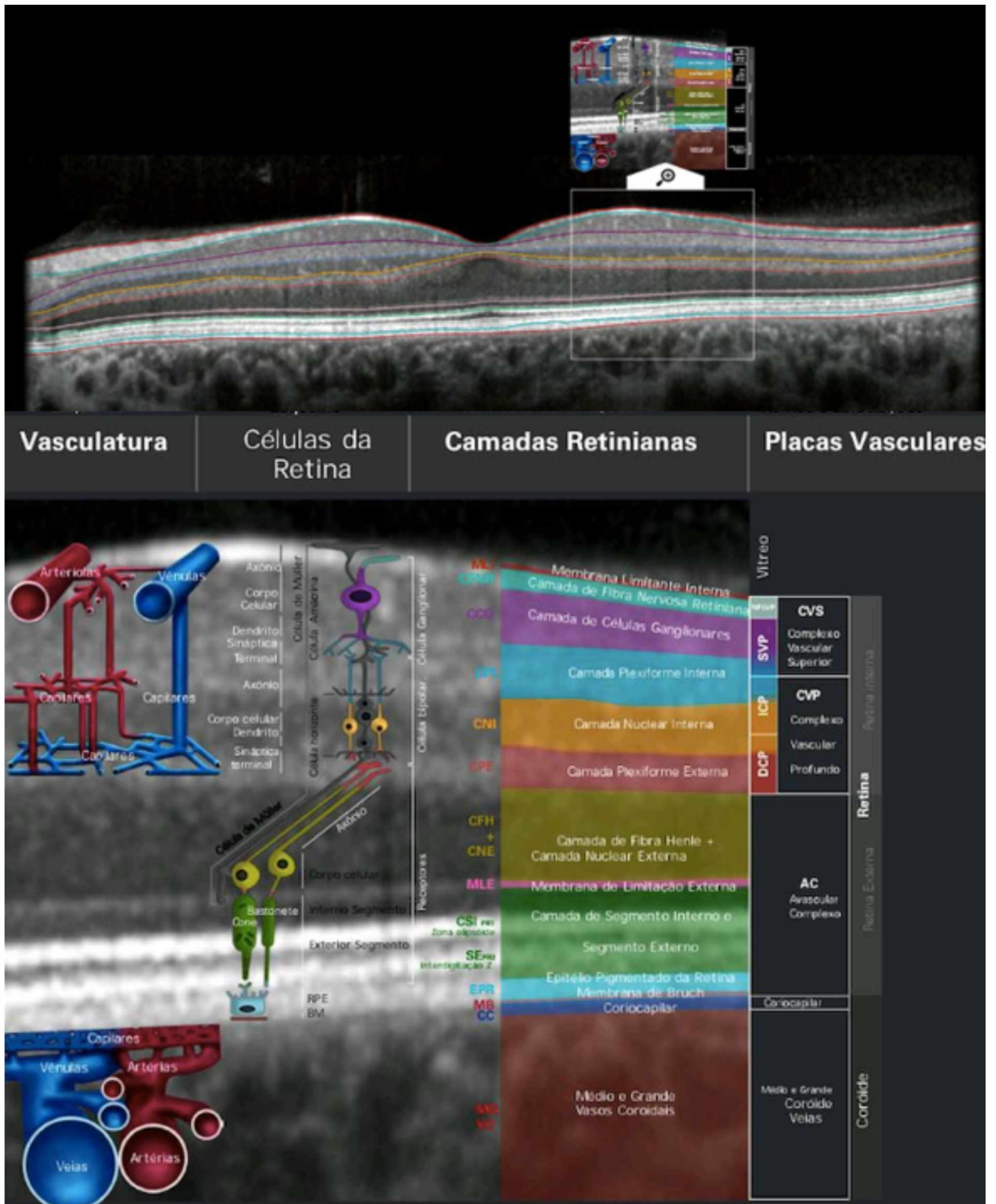


Figura adaptada de <https://academy.heidelbergengineering.com/course/view.php?id=464>

5 A ESQUIZOFRENIA E O OLHO

Indivíduos com esquizofrenia tem maior prevalência de patologias, como a catarata, estrabismo, nistagmo, baixa acuidade visual, anormalidade do músculo óculo-motor, doenças da retina, disfunção ocular de dopamina e glutamato, visão cromática prejudicada (ANTHONY, 2019) (JURIŠIĆ et al., 2020). A relação entre esquizofrenia e o olho é bastante intrigante. Não há na literatura relato de casos de esquizofrenia em pessoas nascidas cegas (SILVERSTEIN; ROSEN, 2015). Em um grande estudo de coorte na Suécia, realizado com mais de um milhão de homens, adolescentes com menor acuidade visual tiveram maior chance de ter diagnóstico de psicose ao longo da vida (HAYES et al., 2019). Além disso, algumas anormalidades oculares podem ser desencadeadas por problemas clínicos e pelo tratamento com antipsicóticos (SILVERSTEIN; ROSEN, 2015).

Morbidades clínicas comuns em pessoas com esquizofrenia como a hipertensão e a diabetes, assim como o tabagismo, sedentarismo, dieta inadequada (rica em carboidratos e gorduras) levam a um risco cardiovascular aumentado e têm grande potencial de afetar também a retina de forma irreversível (ANTHONY, 2019) (NASRALLAH et al., 2006). Soma-se à isso o fato de pessoas com esquizofrenia terem uma maior dificuldade de acesso a serviços de saúde e muitas vezes serem menos aderentes aos tratamentos propostos (NASRALLAH et al., 2006). Alguns antipsicóticos também estariam associados a alterações da retina, como os antipsicóticos tiazídicos, que podem causar lesão do EPR e a tioridazina, que pode causar retinopatia pigmentar (JURIŠIĆ et al., 2020) (ADAMS; NASRALLAH, 2018a). Um bloqueio dos receptores dopaminérgicos da retina pelo uso de antipsicótico poderia também levar à morte de células ganglionares e afetar todas as células do olho, uma vez que todas as células contêm receptores D1 e D2 (SILVERSTEIN; ROSEN, 2015) (WITKOVSKY, 2004).

Outras alterações na função da retina e na morfologia têm sido relatadas na esquizofrenia, principalmente o aumento do calibre das veias, que pode sugerir hipóxia crônica, e a diminuição da amplitude de onda da electrorretinografia (ERG) (SILVERSTEIN; ROSEN, 2015) (ADAMS; NASRALLAH, 2018b) (MEIER et al., 2013). Os indivíduos com esquizofrenia podem apresentar distorções visuais, redução da

sensibilidade ao contraste e alucinações visuais (ADAMS; NASRALLAH, 2018b) (SILVERSTEIN; ROSEN, 2015). A diminuição da amplitude da onda ERG e da sensibilidade ao contraste têm sido relacionadas com o uso de antipsicóticos (bloqueio dopaminérgico), tais alterações também são descritas na doença de Parkinson e parecem estar relacionadas com um estado de déficit dopaminérgico na retina (HARNOIS; DI PAOLO, 1990).

A dificuldade na realização do *eye tracking* (perseguição com os olhos) em pessoas com esquizofrenia está bem estabelecida e tem sido relacionada a um endofenótipo da doença, já que muitas vezes está presente em familiares de primeiro grau não acometidos pela doença (ANTHONY, 2019) (LEVY et al., 1994) (LEVY et al., 2010). Estudos recentes tem buscado um biomarcador da esquizofrenia em outras partes dos olhos como na íris e na córnea (PONIRAKIS et al., 2022) (TIAN et al., 2022).

6 TCO e ESQUIZOFRENIA

Os primeiros estudos com esquizofrenia e TCO foram realizados há cerca de 10 anos. Desde então diversas alterações da arquitetura da retina já foram encontradas em pessoas com esquizofrenia e incluem principalmente a redução da espessura e/ou do volume das camadas da retina. Alguns autores acharam alterações na região da papila, outros na região da mácula e outros em ambas as regiões. Anormalidades também já foram encontradas na cabeça do nervo óptico, CFNR, CCG, CCG-CPI, CPI, CNI, EPR e na CRE (CABEZON et al., 2012) (SILVERSTEIN et al., 2018) (CELIK et al., 2016a) (MILLER et al., 2020)(SAMANI et al., 2018) (SARKAR et al., 2021) (SCHÖNFELDT-LECUONA et al., 2016)(SCHÖNFELDT-LECUONA et al., 2020b) (CELIK et al., 2016a).

Três estudos de meta-análise com esquizofrenia e TCO encontraram como principal achado redução da espessura de CFNR na região peripapilar. Além disso, um deles também descreveu redução da junção CCG-CPI na região papilar (PAN et al., 2018) (LIZANO et al., 2020) (KAZAKOS; KARAGEORGIU, 2020). A meta-análise mais recente de Komatsu et al.2022., descreveu achados mais abrangentes em pessoas com o espectro da esquizofrenia, além da redução da espessura da CFNR na região papilar, redução da espessura de CCG-CPI macular, redução da espessura total da mácula, redução do volume total da mácula e aumento da escavação fisiológica do nervo óptico (KOMATSU et al., 2022). Estes resultados mais abrangentes coincidem com um crescimento no número de estudo sobre este tema.

Devido aos resultados heterogêneos dos estudos com esquizofrenia e TCO Silverstein et al., 2018, levantou questões relativas ao rigor metodológico da investigações, tais como: uso de amostra pequenas, falta de controle para doenças clínicas, pesquisa de apenas um olho por participante, assimetria de resultados entre olhos, uso de controles não pareados por sexo e idade, uso de tecnologias de TCO diferentes, dose de antipsicótico (SILVERSTEIN et al., 2018). Mais tarde Jerotic et al. 2020, também discutiu sobre os mesmos problemas e ainda argumentou que achados discrepantes poderiam estar relacionados ao tempo de doença, à fase atual e às dimensões de sintomas mais prevalente (JEROTIC et al., 2020b). Em certos estudos, as anomalias da retina foram descritas isoladamente em regiões específicas da papila

ou mácula, tais como as regiões nasais, temporais, superiores e inferiores. Estas alterações ainda não foram completamente compreendidas e poderiam estar relacionadas achados ao acaso devido às amostras pequenas de pacientes (SILVERSTEIN; FRADKIN; DEMMIN, 2020) (JEROTIC et al., 2020b)).

O estado, tempo de doença, sintomatologia e o sexo parecem ser relevantes para avaliação da retina por TCO na esquizofrenia. Alguns estudos demonstraram que pode haver alterações agudas na espessura da retina que dificultariam a análise do estado “basal” da retina. Ascaso et al., 2015 relacionou um aumento temporário da espessura da retina a um estado de crise psicótica recente, enquanto achados como a redução do CFNR papilar, volume e espessura da mácula estavam presentes somente nos pacientes que estavam estáveis há mais de 6 meses (ASCASO et al., 2015). De forma semelhante Alizaden 2021 encontrou em pacientes com transtorno do espectro da esquizofrenia (TEE) em estado agudo maior espessura da CFNR, e menor espessura da CFNR em paciente crônicos TEE (ALIZADEH et al., 2021). Lai et. al não encontraram alterações de retina na primeira crise psicótica, mas encontraram redução da junção CCG-CPI e redução da espessura e volume da mácula em paciente crônicos. Eles especularam que o afinamento das camadas seria secundário a neuroprogressão ou problemas clínicos ao longo dos anos após o diagnóstico (LAI et al., 2020). Já Jerotic et al., 2020 encontraram as mesma alterações que Lai et al. 2020, em pacientes jovens com poucos anos de doença, fora de crise psicótica, diagnosticados com TEE, e sugeriram que estas alteração seriam secundários de neuroprogressão da doença já naquele momento (JEROTIC et al., 2020a). Quanto à gravidade da doença, Celik et al. 2016 descreveram uma correlação entre os pacientes refratários ao tratamento e a redução do volume da CCG e da CPE, afirmando que estes volumes poderiam ser usados como medida de neuroprogressão da doença (CELIK et al., 2016a)

Questões relativas à diferença entre os sexos na esquizofrenia ainda estão pouco exploradas em estudos com TCO e esquizofrenia. Além de haver diferenças entre os modelos de esquizofrenia entre os sexos, levando em conta a idade de início dos sintomas, influência do estrógeno e sintomatologia, há diferença entre os sexos em relação à formação da retina. Jerotic et al. descreveu redução da espessura da mácula bilateralmente e redução da junção CCL-CPE do olho direito em mulheres em

comparação com homens, quando ambos os grupos de pessoas com TEE foram controlados quanto gravidade e idade (JEROTIC et al., 2021).

Estudos associando alterações das estruturas da retina com alterações corticais na esquizofrenia ainda são preliminares. O grupo de Bannai et al. foram pioneiros ao usar a TCO para avaliar a retina e a ressonância magnética para avaliar o córtex cerebral de pacientes com transtorno psicótico. Neste estudo compararam 25 pacientes (12 com esquizofrenia, 8 com transtorno esquizoafetivo, 5 com transtorno bipolar e 1 com história de psicose) com 15 controles. Descreveram principalmente redução da espessura de algumas regiões da CNE (região temporal do anel interno do olho direito, região central do olho direito, região superior do anel interno do olho esquerdo) e CPE (região temporal do anel interno do olho direito, região superior do anel interno do olho esquerdo, região temporal do anel interno do olho esquerdo). Redução da CNE foi associada a um volume cerebral e da substância branca e a uma pior função cognitiva (BANNAI et al., 2020).

Novas tecnologia como TCO-A (tomografia de coerência óptica com angiografia) tem o potencial de avaliar as camadas da retina ao mesmo tempo avaliar a vascularização da camadas (GREEN et al., 2022). Através uso da TCO-A foi descrito em pacientes com TEE um aumento da área avascular da fóvea, a redução da densidade da microvasculatura na retina e a associação desta com a redução da espessura da retina (SILVERSTEIN et al., 2021). Redução da densidade da microvasculatura também já foi descrita por outros pesquisadores (KOMANWIERDAK et al., 2021) (BUDAKOGLU et al., 2021) (ASANAD et al., 2020). Segundo Silverstein et al., a redução da densidade da microvasculatura poderia ser um marcador da saúde cerebral (SILVERSTEIN et al., 2021). Além disso a avaliação da retina por imagem e pela funcionalidade usando a TCO e ERG (eletrorretinografia) respectivamente, pode ser uma forma complementar de melhor entender as alterações da retina (JEROTIC et al., 2020b) (DURAKOVIĆ et al., 2020). Há evidências de que alterações vasculares (que podem ser vistas pela TCO-A) e anormalidades da funcionalidade (mensuradas por ERG) são anteriores à alterações da citoarquitetura vistas por TCO (JEROTIC et al., 2020b) (DOUGLAS et al., 2020)

Um grande passo foi dado para a avaliação neurobiológica em busca de biomarcadores na psiquiatria. As anormalidades no olho de pessoas com

esquizofrenia podem dificultar ou até mesmo impossibilitar a realização do exame de TCO, já que a realização deste exame demanda manter a cabeça e os olhos parados durante o escaneamento da retina. Novas tecnologias de TCO, mais rápidas, com maior precisão e que filtram de maneira mais eficaz os artefatos de movimentação permitirão realizar o exame de TCO em pacientes que apresentam maior dificuldade em permanecer parados ou que apresentam algum tipo de tremor (JEROTIC et al., 2020b) Há esperança de que se possa compreender melhor o desenvolvimento da esquizofrenia, seus sintomas, resposta ao tratamento e neuroprogressão.

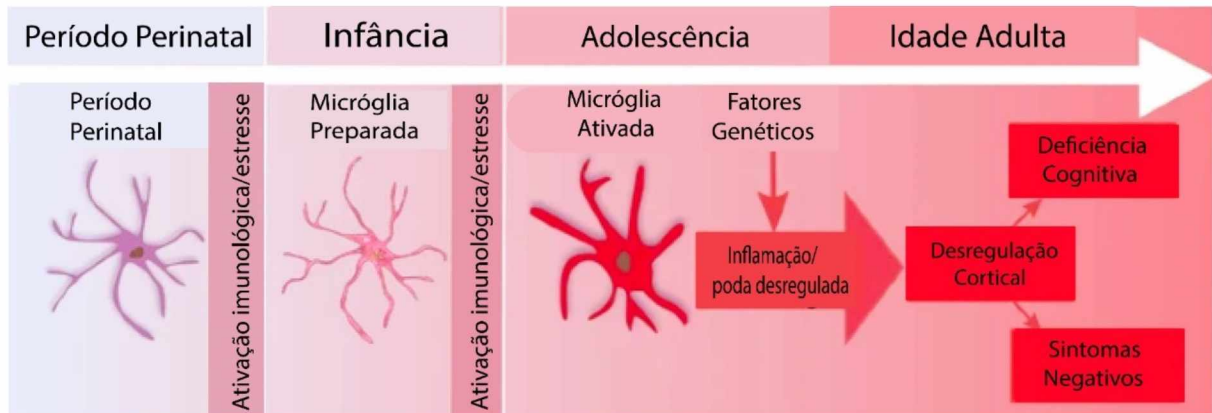
7 ESQUIZOFRENIA E A INFLAMAÇÃO

A inflamação é o mecanismo de proteção do corpo para neutralizar a ação de substâncias ou agentes tóxico (MURPHY; WEAVER, 2016). Este estado de defesa é complexo: é regulado por citocinas, e envolve principalmente o recrutamento de leucócitos, ativação de sistema complemento, produção de proteínas específicas e a formação de estruturas que facilitam a eliminação do patógeno (KIRKPATRICK; MILLER, 2013). Uma vez eliminado o patógeno os sinais de inflamação tendem a normalizar, porém em alguns casos esses sinais de inflamação podem seguir ativos de forma disfuncional e causar prejuízos.

A inflamação crônica geralmente é sistêmica e tem ação silenciosa, causando prejuízos à longo prazo. Há evidências na literatura de que a esquizofrenia pode estar associada a um estado inflamatório crônico, assim como outras condições clínicas estão, por exemplo: a diabetes, doenças vasculares, doenças neurodegenerativas, síndrome metabólica. A inflamação crônica poderia alterar a capacidade de proteção da barreira hemato-encefálica levando a um processo de neurodegeneração do SNC mediado por substâncias inflamatórias sistêmicas como os macrófagos, monócitos, linfócitos B, linfócitos T (KIRKPATRICK; MILLER, 2013) (MÜLLER, 2018).

Acredita-se que esse processo de aumento de permeabilidade da barreira hemato-encefálica está ligado a uma hipersensibilidade microglial à ativação (*priming*), e consequente produção de citocinas pró inflamatórias no sistema nervoso central (PERRY; HOLMES, 2014). (Figura 8). A micróglia representa cerca de 15% da células no SNC e tem funções bastante restritas, realiza a regulação de homeostase (manutenção de sinapses e eliminação de resíduos) e encontra-se em estado “adormecido” , porém quando hipersensível à ativação pode ter ação importante no processo de neuroprogressão (PERRY; HOLMES, 2014).

Figura 8 Ativação da Micróglia



Adaptado de (HOWES; MCCUTCHEON, 2017)

Uma das hipóteses do desenvolvimento da esquizofrenia está relacionada a uma resposta imunológica exagerada (efeito *kindling*) que causaria alterações na neurogênese, neuroplasticidade e funcionalidade cerebral, e também desregulação de neurotransmissores como a dopamina, glutamato, noradrenalina, serotonina (MÜLLER et al., 2015). O efeito *kindling* secundário a um estressor ou quadro infeccioso nos primeiros anos de vida fortalece a ideia da esquizofrenia como um transtorno do neurodesenvolvimento, em que um agente ambiental desencadearia a abertura do quadro quando aliado uma genética suscetível (MÜLLER, 2018) (INSEL, 2010).

A associação de estressores externos com a vulnerabilidade genética da esquizofrenia é denominado modelo diátese-stress neural. Existem achados que clínicos que corroboram com a hipótese inflamatória da esquizofrenia como o aumento do stress oxidativo, aumento de células de defesa circulantes e a maior presença de auto anticorpos em pessoas com esquizofrenia (EZEOKÉ et al., 2013) (FLATOW; BUCKLEY; MILLER, 2013). Além disso, sintomas esquizofreniformes podem estar presentes em quadros infecciosos/imunológicos inflamatórios (ex. encefalite límbica e lúpus sistêmico) , e metabólitos de inflamação (fibrina) também já foram encontrados no cérebro e líquido cefalorraquidiano de metade dos pacientes em com esquizofrenia em estudos post-mortem (KÖRSCHENHAUSEN et al., 1996) (MURPHY; WEAVER, 2016) (MERCADANTE et al., 2000). Estudos de coorte demonstraram uma maior

prevalência de esquizofrenia em doenças autoimunes. De forma semelhante outros estudos relataram maior risco de desenvolver esquizofrenia em filhos de mães que tiveram um aumento de reação imunológica na gestação (MÜLLER et al., 2015)(KHANDAKER et al., 2014)(AS et al., 2004).

Evidências científicas falam a favor de um aumento de inflamação sérica na esquizofrenia, embora ainda haja dúvidas quanto a uma correlação de marcadores inflamatórios periféricos com marcadores inflamatórios cerebrais (KOSE et al., 2021). Especula-se que a inflamação periférica possa afetar o SNC por migração de algumas células de defesa da periferia para o cérebro e por sinalização do nervo vago (MCCUSKER; KELLEY, 2013). Para mensurar a inflamação na esquizofrenia usa-se principalmente a proteína C reativa (PCR) e as interleucinas séricas. As interleucinas são pequenas proteínas produzidas pelos leucócitos que auxiliam na comunicação entre as células, enquanto a PCR é produzida principalmente pelo fígado após o estímulo de interleucinas (principalmente IL-6) e tem como função auxiliar na inflamação aguda (ZHANG; AN, 2007) (KOSE et al., 2021). O aumento na concentração sérica das interleucinas pró-inflamatórias: interleucinas-1beta (IL-1 β), interleucinas-6 (IL-6), fator de necrose tumoral-alpha (FNT— α); e a redução da interleucinas-10 (IL-10), que tem ação antiinflamatória, já foi associado a agudização de sintomas psiquiátricos e crises psicóticas (MOMTAZMANESH; ZARE-SHAHABADI; REZAEI, 2019). Há evidência de que a PCR sérica esteja aumentada nas crises psicóticas e após a estabilização permaneça levemente aumentada em algumas pessoas, podendo desta forma ser considerada um marcador de estado e de traço da doença (JACOMB et al., 2018b). A medida de marcadores inflamatórios pode potencialmente ajudar na avaliação diagnóstica, no tratamento e no prognóstico de pessoas com esquizofrenia (KOSE et al., 2021).

Anormalidades da funcionalidade e alterações corticais também já foram associadas a disfunção marcadores inflamatórios periféricos. Aumento de inflamação periférica (principalmente IL-6) foi associada a pior prognóstico do tratamento, mais sintomas negativos, mais sintomas cognitivos e neurodegeneração. Achados cerebrais como redução da espessura e do volume (principalmente do hipocampo) também já foram relatados em pesquisas anteriores na esquizofrenia.

Níveis de PCR aumentados já foram associados a uma diminuição de volume cortical, especialmente na região frontal (JACOMB et al., 2018b) (KOSE et al., 2021).

8 A INFLAMAÇÃO E O OLHO

O olho possui a barreira hemato-ocular como proteção em dois locais – *tight junctions* nos vasos sanguíneos e *tight junctions* no epitélio pigmentar retiniano (EPR). Essas barreiras de forma semelhante a barreira hemato-encefálica realizam proteção contra agentes agressores externos que estejam na circulação sistêmica. Condições de inflamação crônicas teriam o potencial de lesar essas barreiras e provocar inflamação *in situ*, edema macular e neovascularização (MESQUIDA; DRAWNEL; FAUSER, 2019).

A degeneração macular por idade (DMI) é uma doença muito associada a inflamação sistêmica. Nesta doença um estado inflamatório crônico, que pode ser medido no sangue por marcadores inflamatórios como a PCR, leva a perda visual por acometimento da camada externa da retina (CRE) e consequente afinamento da mácula (CHUA et al., 2020) (HONG et al., 2011) Em um grande estudo de coorte Sharon Yu Lin Chua, 2020 descreveu uma chance maior de desenvolvimento de DMI em pessoas com níveis elevados de PCR sérico (CHUA et al., 2020). Uma meta-análise de Hong et al., 2011, também associou níveis mais elevados de CRP sérico com um risco aumentado de desenvolvimento de degeneração macular relacionada à idade (HONG et al., 2011). A inflamação sistêmica também já foi associada a outras patologias oculares como a retinopatia diabética, doença do olho seco, glaucoma (MESQUIDA; DRAWNEL; FAUSER, 2019)(STERN; PFLUGFELDER, 2004)(ANDERSON et al., 2002).

Sabe-se que um aumento de inflamação sistêmica está associado a redução de volume e espessura do córtex cerebral. Como o olho possui a mesma origem embriológica do cérebro, também seria esperado alterações do olho nas inflamações sistêmicas. Pesquisas de neuroimagem têm descrito, através do uso de TCO e ressonância magnética encefálica, associação direta entre alterações de volume cerebral e espessura da retina (GORDON-LIPKIN et al., 2007b)(BANNAL et al., 2020).

Retinal Layers and inflammation in schizophrenia

Marcelo A. Carriello, Diogo F. Bornancin Costa, Pedro Henrique Pereira Alvim, Mariana Camargo Pestana, Duana dos Santos Bicudo, Eloisa Maria Pontarolo Gomes, Tamires Amelotti Coelho, Patrick Junior Biava, Vitória Gabriela Berlitz, Ana J. Bianchini, Aline Shiokawa, Naoye Shiokawa, Mario Teruo Sato, Raffael Massuda

Schizophrenia (SZ) affects around 0.7% of the global population and is a disabling psychiatric condition (MCGRATH et al., 2008). Although it is currently recognized for its neurodevelopmental and neurodegenerative components (SCHNACK et al., 2016) (STONE et al., 2022). The pathophysiology of the disease is not completely understood. Neuroimaging studies have been important to provide more information about the brain alteration in SZ. Decreased volume and thickness in white and grey matter (mainly in hippocampus, thalamus and accumbens nucleus), increased ventricular areas, decreased subcortical regions and dopamine dysregulations are some important findings shown by studies with neuroimaging techniques (ELLISON-WRIGHT; BULLMORE, 2010) (HAIJMA et al., 2013) (Ellison-Wright e Bullmore, 2010) (KESHAVAN et al., 2020).

Cerebral cortex can be associated and related to retinal modifications (GORDON-LIPKIN et al., 2007b) (MUTLU et al., 2017). Both have the same embryological origin and the retina contains the first neurons of the visual pathway (LONDON; BENHAR; SCHWARTZ, 2013b)(HILDEBRAND; FIELDER, 2011). The retina is an extension of the central nervous system and shares the same characteristics, such as the presence of the same neurotransmitters and neuroreceptors (HILDEBRAND; FIELDER, 2011). Optical coherence tomography (OCT) is one of the techniques that has been used to measure retinal cytoarchitecture. The OCT measures the penetration and return time of light into the various materials

and, using an interferometer associated with a computer algorithm, forms 2D images of the different layers of the retina (HEE et al., 1995b).

Therefore, the OCT offers the opportunity for a quick painless neurological assessment (in a few minutes), which is more affordable than conventional neuroimaging examinations. It has been used for decades to measure retinal pathologies in ophthalmology. More recently OCT has been used to evaluate neuroprogression in neurodegenerative conditions such as Parkinson's disease, Multiple Sclerosis, and Alzheimer's disease (PETZOLD et al., 2010) (CHRYSOU; JANSONIUS; VAN LAAR, 2019) (CHAN et al., 2019).

The OCT can perform thickness and volume measurements of papilla and macula. The papilla is the region where the nerve fibers compounded by the retinal nerve fiber layer (RNFL) converge in the optic disc nerve, and the macula is the region with the greatest visual acuity and is responsible for initial image creation (HILDEBRAND; FIELDER, 2011). In the macula, the OCT built-in device software scan provides automated measures of the thickness and volume of 9 retinal layers: retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), inner nuclear layer (INL), outer plexiform layer (OPL), outer nuclear layer (ONL), external limiting membrane, retinal pigment epithelium (RPE), and the outer retinal layer (ORL). The latter represents the outermost region of the retina, where the RPE and photoreceptors are located (HILDEBRAND; FIELDER, 2011). Recently, there is great interest in retinal layers, especially in the RNFL. RNFL is formed by non-myelinated axons of ganglion cells and can be considered the first neuron of the visual pathway, or a “visible neuron” observable through the OCT procedure (LONDON; BENHAR; SCHWARTZ, 2013b).

Several studies have focused on retinal and visual anomalies in schizophrenia (ADAMS; NASRALLAH, 2018b) (SILVERSTEIN; ROSEN, 2015). There are an increasing variety of new findings over time in studies on schizophrenia and OCT. Four meta-analyses have been performed recently showing mainly papillary thinning and macular thinning or volume reduction in patients with SZ (PAN et al., 2018) (KAZAKOS; KARAGEORGIU, 2020) (LIZANO et al., 2020) (KOMATSU et al., 2022). These

results could represent a form of neurodegeneration, observable through OCT (JEROTIC et al., 2020b).

There is a growing body of evidence linking pro-inflammatory processes to mental disorders, especially in schizophrenia (KIRKPATRICK; MILLER, 2013). Peripheral and central inflammation biomarkers have been related to symptoms, cognition, cortical and subcortical brain volumes and have been associated with the pathophysiology of schizophrenia (LIZANO et al., 2021) (KOSE et al., 2021) (Lizano et al., 2021). Elevated pro-inflammatory markers such as interleukin 6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor alpha (TNF alpha), and C-reactive Protein (CRP) have been linked to schizophrenia and to psychotic episodes (JACOMB et al., 2018b). The CRP is a common and useful biomarker to measure inflammation. Increased CRP is related to SZ regardless of the use of antipsychotics, and is associated with more positive symptoms, higher body mass index, poorer cognition, and decreased cortical thickness (JACOMB et al., 2018b) (FERNANDES et al., 2016) (FOND et al., 2018)(KOSE et al., 2021). As far as we know, there is no study associating peripheral inflammatory biomarkers and retina in schizophrenia.

Our main objectives in this study are to assess the difference between schizophrenia and control groups in overall macular thickness and volume, and papillary RNFL thickness, through the OCT technique; and its association with schizophrenia symptoms and CRP serum level.

METHODS

This study was conducted after being approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), Brazil. The procedures were performed according to the ethical standards of the Declaration of Helsinki. All subjects were included only after written informed consent. The calculated sample size was 30 for each group in a *two-tailed t-test*, calculated with G*Power 3.1 (alfa = 0.05; beta =0.2) with the mean difference and effect size found in the results from Yilmaz et al., 2015 (YILMAZ et al., 2016a)(FAUL et al., 2009). We

expected to exclude 10% of our measurements due to movement or other technical issues. We chose to include 35 subjects in each group.

Participants went through the 3-step sequence: 1- assessment interview; 2- blood collection and sample processing; 3- ophthalmological evaluation and optical coherence tomography examination. When not performed on the same day, all steps were performed within a maximum interval of 3 days.

Subjects

The schizophrenia group and control groups were sex and age-matched. The patients with schizophrenia were being treated at the PROAP (Psychosis Support Program) of the Mental Health Outpatient Clinic from Clinics Hospital Complex - Federal University of Paraná (CHC-UFPR), Curitiba, Brazil, while the controls were recruited in the community.

Case and controls were excluded if they had a clinical diagnosis of intellectual disability, substance abuse, reported severe head trauma, uncontrolled medical condition, neurological, rheumatological, or auto-immune conditions, chronic infectious diseases such as HIV/AIDS and hepatitis, nearsightedness exceeding 6 degrees, glaucoma, or any other ocular conditions that would impair the OCT examination. Subjects who had any diagnosed psychiatric disorders, first-degree relatives with schizophrenia, or were taking psychotropic medications were also not included in the control group. All schizophrenia patients were taking antipsychotics.

1- Assessment Interview

Subjects underwent to a semi-structured interview to access sociodemographic information. Two cross-calibrated psychiatrists performed the Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - version 5 (SCID-5) (American Psychiatric Association, 2013) to confirm the schizophrenia diagnosis and comorbid disorders in the patient group, and to exclude any potential psychiatric disorders in the control group. Symptoms of schizophrenia were accessed by the Positive and the Negative Symptom Scale (PANSS) (Kay et al., 1987) and the Clinical Global Impression (CGI) (Busner and Targum, 2007). In order to better assess the

patients, family members and/or caregivers were allowed to participate in the interview. We also collected anthropometric data (weight, height, body mass index), information about physical health, socioeconomics, medication, alcohol, tobacco and other psychoactive substances.

2 - Blood collection and processing

A 5-milliliter venipuncture blood sample was obtained from all research subjects to perform the CPR employing the immunonephelometric technique. The sample and the analysis were performed in the Clinical Analysis Laboratory Unit - CHC- UFPR.

3 - Ophthalmological evaluation and Optical Coherence Tomography examination.

The subjects' visual acuity, anterior and posterior chambers, and eye pressure were evaluated. Those with no contraindications underwent evaluation of both eyes through OCT examination, after waiting 30 minutes for pupil dilation with Tropicamide eye drops. A single experienced ophthalmologist performed the ophthalmic evaluation and the OCT examination of all subjects, thus minimizing possible examiner bias.

OCT scans of right and left eyes were performed using Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) - Spectralis HRA + OCT Rev. 1.5.2.0 Software Version 6.15, Heidelberg Engineering, Germany, between 9 and 11:30 AM, thus minimizing bias from possible variations in retinal layers thickness during the day.

The macular area was evaluated according to the standard 1, 3, and 6 mm diameter Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) protocol, and the papillary area was evaluated using the machine's module own protocol. Retinal layer thickness images and measurements were obtained with the Heidelberg Eye Explorer Software (version 1.10.4.0).

Statistical analysis

Comparisons between schizophrenia and control group were made using a Multiple Linear Regression model in order to infer the effect of sex, age, BMI, clinical disease, smoking, positive PANSS and CRP in retina cytoarchitecture. Assumption checks for normality, collinearity, heteroscedasticity, and autocorrelation were performed; gamma distribution did not improve the model's AIC and BIC. Statistical

analysis was made running SPSS Statistics version 25 software for IOS Mac, JAMOVI (version 2.3.9) for Windows and RStudio 2022.02.2+485 for Windows. We chose a $p < 0.05$ as a statistically significant level.

The mean RNFL thickness in the papillary region was calculated by adding the nasal, temporal, superior, and inferior quadrant thicknesses and dividing the value by four. (figure 1) The average macular layer thickness was calculated in the inner and outer rings. In the inner/outer ring, four values were added and divided by four. The macular volumes were obtained directly from the images. (figure 2).

FIGURE 1. Papilar RNFL OCT

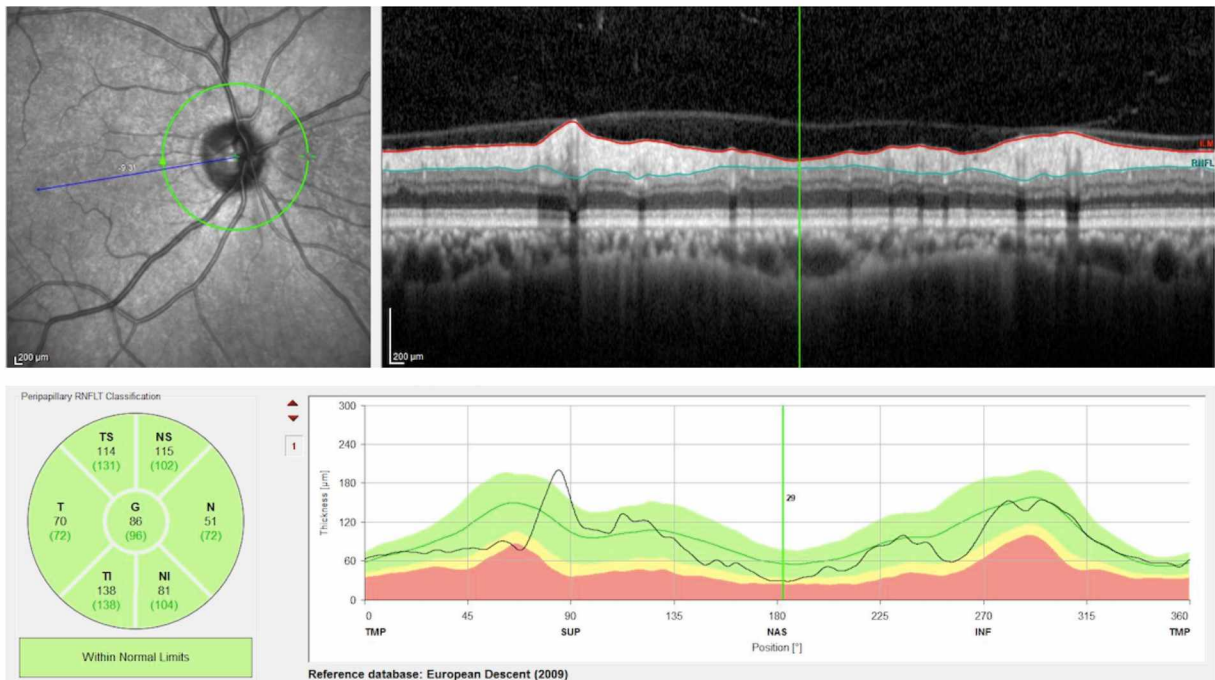


Figure 1. The image was acquired from the Heidelberg Eye Explorer software of the retinal papilla region. In this image, it can be seen the RNFL thickness separated by central (G), temporal (T), nasal (N), superior temporal (TS), superior nasal (NS), inferior temporal (TI), inferior nasal (NI) areas and a graph comparing the research participant's data with the standard reference.

FIGURE 2. Overall macula OCT

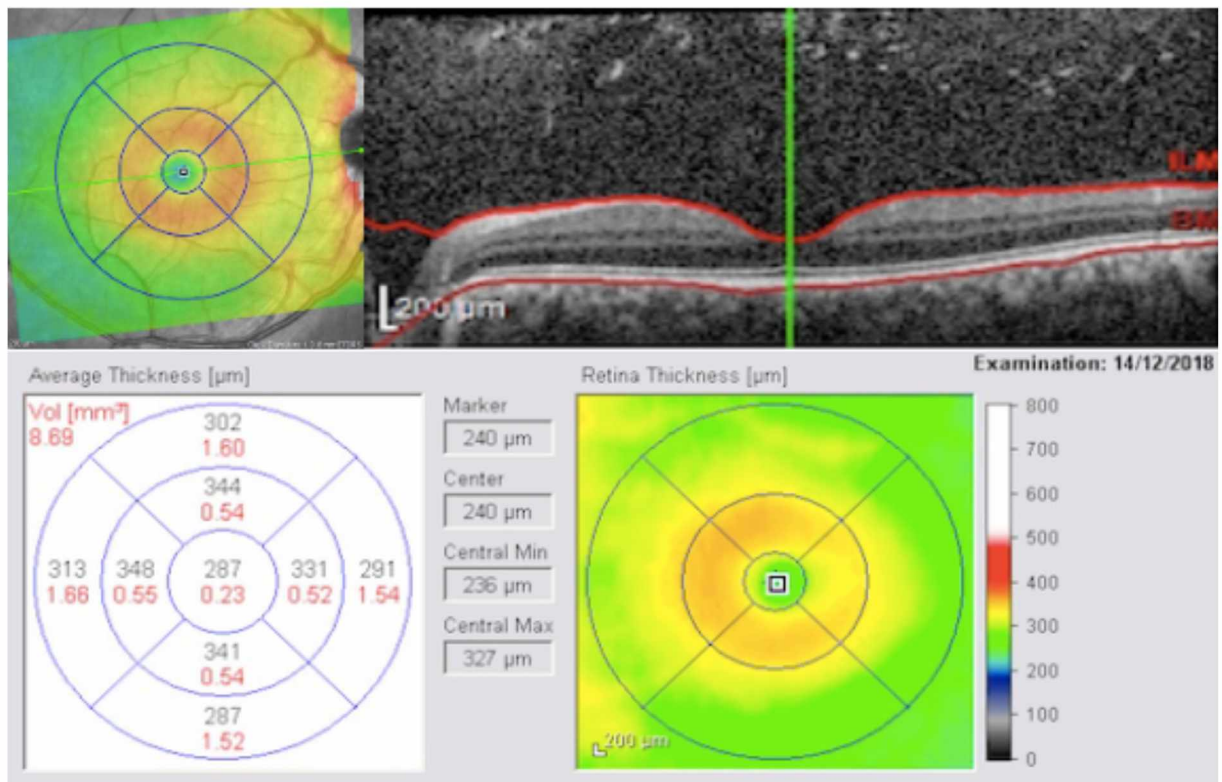


Figure 2: Image was acquired from the Heidelberg Eye Explore of the macula region. In this image, the thickness and volume of the macula separated by a central area, inner ring, and outer ring can be seen.

RESULTS

We selected 42 cases and 39 controls. From the patient group, 7 were excluded due to the following reasons: nystagmus, retinal hemangioma, 2 patients with myopia greater than six diopters, glaucoma, hepatitis B, and head tremor. In control group 4 were excluded due to glaucoma, celiac disease, myopia greater than six diopters, and retinal neurological morbidity. Our analysis was performed on 35 schizophrenia patients and 35 controls.

There is no statistical difference between groups in age, sex, BMI, and tobacco smoking (table 1). The overall volume and thickness of the macula in both right and left eye was reduced in schizophrenia group ($p < 0.05$), however there was no

statistically significant difference in macular and peripapillary RNFL average thickness between schizophrenia and control group (Table 2).

Table 1. Sociodemographic, anthropometric, symptoms data, (mean values \pm SD)

| | Schizophrenia (n=35) (mean \pm SD) | Controls (n=35) (mean \pm SD) | t | p- Value |
|--------------------------------------|---|--|----------|---------------------|
| Age | 36.51 \pm 12.41 | 36.74 \pm 11.94 | -.078 | 0.93 |
| BMI | 27.1 \pm 5.39 | 26.33 \pm 4.54 | -.695 | 0.49 |
| Sex (M:F) | 23:12 | 20:15 | 0.54* | 0,46 |
| Treated Clinical Diseases | 15 | 4 | 8.74* | 0.003** |
| Tobacco Smoking | 8 | 5 | .85* | 0.35 |
| Onset of Psychotic Symptoms (age) | 20 \pm 9,2 | | | |
| PANSS Total | 58.35 \pm 14.03 | | | |
| PANSS Positive | 12.5 \pm 4.91 | | | |
| PANSS Negative | 18.76 \pm 6.88 | | | |

| | Schizophrenia (n=35) (mean ± SD) | Controls (n=35) (mean ± SD) | t | p- Value |
|-----|--|---|----------|---------------------|
| Age | 36.51 ± 12.41 | 36.74 ± 11.94 | -0.078 | 0.93 |
| BMI | 27.1 ± 5.39 | 26.33 ± 4.54 | -0.695 | 0.49 |

Chlorpromazine Equivalent 570 ± 282

Antipsychotic Dose

Measurements - age: years, BMI: *kg/m²*; antipsychotic dose: *miligrams*; * *Chi-square*; ** *statistical significance*

Table 2. Linear regression analysis was performed to compare retinal layers (macula overall volume, macula overall thickness, papilla RNFL thickness) in patients and controls.

| | Schizophrenia (mean ± SD) | Controls (mean ± SD) | T | p- Value |
|--|---------------------------------------|----------------------------------|------------|---------------------|
| Overall Macula volume - right eye | 8,47 ± 0,32 (n=33) | 8,64 ± 0,35 (n=34) | - 2,332 | 0,023** |
| Overall Macula volume - left eye | 8,48 ± 0,33 (n=35) | 8,63 ± 0,36 (n=35) | - 2,253 | 0,028** |
| Overall Macula - right eye inner ring average thickness | 335,02 ± 13,6 (n=34) | 341,38 ± 17,16 (n=35) | -2,39 | 0,02** |
| Overall Macula - right eye outer ring average thickness | 290,82 ± 12,31 (n=34) | 298,29 ± 15,22 (n=35) | -2,41 | 0,019** |
| Overall Macula - left eye inner ring average thickness | 334,92 ± 13,31 (n=35) | 340,43 ± 16,18 (n=35) | -2,49 | 0,015** |

| | | | | |
|---|--------------------------|-------------------------|-------|---------|
| Overall Macula - left eye outer ring average thickness | 290,73 ± 12,6 (n=35) | 295,8 ± 12,67 (n=35) | -2,21 | 0,031** |
| Papilla RNFL - right eye thickness | 102,89 ± 9,28 (n=34) | 100,98 ± 9,62 (n=35) | 0,32 | 0,751 |
| Papilla RNFL - left eye thickness | 101,56 ± 10,28 (n=34) | 99,37 ± 9,6 (n=35) | 0,14 | 0,89 |

* Regression with P values for retinal thickness and volume controlling for other variables: sex, age, BMI, tobacco smoking, clinical disease. Thickness measurement - μm ; Volume measurement - mm^3

** statistical difference between groups.

The schizophrenia group presented higher serum CPR levels than the control group (SZ 0.23 ± 0.52 ; CONTROL 0.1 ± 0.34 ; U -3.06; p 0.002) Mann-Whitney Test. However, there was no statistically significant association between serum CRP levels and retinal thickness or volume(table 3).

Table 3. Regression analysis between retinal thickness/volume and CRP for all subjects

| | <i>T</i> | <i>p- Value</i> |
|--|----------|-----------------|
| Overall Macula - right eye inner ring average thickness | -0,985 | 0,33 |
| Overall Macula - right eye outer ring average thickness | 0,601 | 0,55 |
| Overall Macula - left eye inner ring average thickness | 0,845 | 0,39 |
| Overall Macula - left eye outer ring average thickness | 0,801 | 0,42 |
| Overall macula - right eye | 0,37 | 0,71 |
| Overall macula - left eye | 0,44 | 0,66 |

| | | |
|------------------------|------|------|
| Papilla RNFL right eye | 1,60 | 0,11 |
| Papilla RNFL left eye | 1,38 | 0,17 |

Thickness measurements - μm ; Volume measurements - mm^3 . Controlling for variables sex, age, BMI, tobacco smoking, and clinical disease.

Among the subjects with schizophrenia, the severity of the positive symptoms (PANSS positive) was positively associated with the papillar RNFL thickness (Table 4). There was no statistically significant association between the overall severity of the schizophrenia (PANSS total and CGI scores) or severity of negative symptoms (PANSS negative) and the measures of the retina. When comparing the retinal layers in the macula region of the right eye we find a reduction in the thickness or volume in the total thickness of the macula, it can be seen in tables 5 and 6.

Table 4. Regression analysis between papillar RNFL thickness and positive PANSS for the schizophrenia group

| | T | p-Value |
|------------------------|----------|----------------|
| Papilla RNFL right eye | 3,84 | 0,001* |
| Papilla RNFL left eye | 2,57 | 0,016* |

Regression model controlling for variables sex, age, BMI, tobacco smoking, and clinical disease. * statistical difference

Table 5. Right eye´s macular layers comparison between the schizophrenia and control groups

| <i>Macula right eye</i> | Schizophrenia | Controls | t | p- Value |
|---|--------------------------|--------------------------|----------|-----------------|
| Overall Macula - volume | 8.48 ± 0.32 (n=33) | 8.64 ± 0.35 (n=34) | -2.49 | 0.015 * |
| Overall Macula - inner ring average thickness | 335.02 ± 13.61 (n=34) | 341.38± 17.16 (n=35) | -2.38 | 0.020* |
| Total - outer ring average tickness | 290.82 ± 12.31 (n=34) | 298.29 ± 15.22 (n=35) | -2.41 | 0.019* |
| <i>GCL - volume</i> | 1.07 ± 0.08 (n=33) | 1.09 ± 0,08 (n=34) | -1.34 | 0.184 |
| <i>GCL - inner average thickness</i> | 50.13 ± 4.12 (n=33) | 51.48 ± 5.03 (n=35) | -1.70 | 0.094 |
| <i>GCL - outer average thickness</i> | 35,16 ± 3,41 (n=33) | 35,4 ± 2,51 (n=35) | -0.66 | 0.509 |
| RNFL volume | 0.94 ± 0.07 (n=32) | 0.94 ± 0.11 (n=30) | -0.43 | 0.668 |

| | | | | |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|
| RNFL - inner average thickness | 23.39 ± 1.79 (n=32) | 23.02 ± 1.86 (n=30) | 0.15 | 0.877 |
| RNFL - outer average thickness | 36.85 ± 2.95 (n=32) | 37.24 ± 4.97 (n=30) | -0.48 | 0.627 |
| IPL volume | 0.86 ± 0.06 (n=32) | 0.89 ± 0.06 (n=32) | -1.88 | 0.064 |
| IPL - inner average thickness | 40.68 ± 2.86 (n=32) | 41.75 ± 3.62 (n=31) | -1.49 | 0.140 |
| IPL - outer average thickness | 28.03 ± 2.23 (n=32) | 28.91 ± 2.27 (n=31) | -1.60 | 0.114 |
| INL volume | 0.93 ± 0.05 (n=32) | 0.95 ± 0.06 (n=31) | -1.32 | 0.190 |
| INL - inner average thickness | 38.82 ± 3.00 (n=32) | 39.84 ± 3.12 (n=31) | -1.32 | 0.191 |
| INL - outer average thickness | 31.71 ± 1.84 (n=32) | 32.48 ± 2.09 (n=31) | -1.48 | 0.144 |
| OPL volume | 0.80 ± 0.04 (n=32) | 0.80 ± 0.04 (n=31) | -0.52 | 0.605 |
| OPL - inner average thickness | 31.73 ± 2.91 (n=31) | 32.22 ± 2.84 (n=31) | -1.07 | 0.288 |
| OPL - outer average thickness | 27.54 ± 1.41 (n=31) | 27.26 ± 1.55 (n=31) | -0.11 | 0.912 |
| ONL volume | 1.68 ± 0.17 (n=33) | 1.73 ± 0.2 (n=31) | -1.12 | 0.265 |
| ONL - inner average thickness | 69.97 ± 7.18 (n=32) | 71.47 ± 8.64 (n=31) | -1.03 | 0.305 |
| ONL - outer average thickness | 54.79 ± 6.15 (n=32) | 57.16 ± 6.62 (n=31) | -1.34 | 0.183 |

| | | | | |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|--------|
| RPE volume | 0.38 ± 0.02 (n=33) | 0.39 ± 0.02 (n=31) | -1.69 | 0.096 |
| RPE - inner average thickness | 15.04 ± 1.21 (n=33) | 15.13 ± 1.20 (n=31) | -0.79 | 0.433 |
| RPE - outer average thickness | 13.11 ± 0.85 (n=33) | 13.42 ± 0.77 (n=31) | -1.83 | 0.072 |
| IRL volume | 6.29 ± 0.30 (n=33) | 6.42 ± 0.35 (n=31) | -1.94 | 0.057 |
| IRL - inner average thickness | 255.13 ± 12.08 (n=32) | 260 ± 17.05 (n=31) | -1;87 | 0.066 |
| IRL - outer average thickness | 212,24 ± 13,47 (n=32) | 218,94 ± 12,07 (n=31) | -2.25 | 0.028* |
| ORL volume | 2.19 ± 0.06 (n=33) | 2.23 ± 0.06 (n=32) | -2.89 | 0.005* |
| ORL - inner average thickness | 79.46 ± 2.32 (n=33) | 80.67 ± 2.69 (n=31) | -2.15 | 0.036* |
| ORL - outer average thickness | 76.46 ± 2.02 (n=33) | 77.9 ± 2.13 (n=31) | -2.86 | 0.006* |

Thickness measurementt - µm; Volume measurements - mm³

Table 6. Left eye's macular layers comparison between the schizophrenia and control groups

| Macula left eye | Schizophrenia | Controls | t | p- Value |
|--|--------------------------|--------------------------|----------|-----------------|
| Overall Macula I - volume | 8.48 ± 0.33 (n=35) | 8.63 ± 0.36 (n=35) | -2.44 | 0.017* |
| Overall Macula - inner average thickness | 334.92 ± 13.31 (n=35) | 340.43 ± 16.18 (n=35) | -2.49 | 0.015* |
| Overall Macula - outer average thickness | 290.74 ± 12.60 (n=35) | 295.81 ± 12.67 (n=35) | -2.21 | 0.031* |
| GCL - volume | 1.06 ± 0.08 (n=35) | 1.09 ± 0.08 (n=35) | -2.10 | 0.039* |
| GCL - inner average thickness | 50.16 ± 4.53 (n=35) | 51.36 ± 4.96 (n=35) | -2.02 | 0.047* |
| GCL - outer average thickness | 34.54 ± 3.17 (n=35) | 35.38 ± 2.81 (n=35) | -1.81 | 0.075 |
| RNFL volume | 0.92 ± 0.08 (n=34) | 0.92 ± 0.11 (n=32) | -0.29 | 0.767 |
| RNFL - inner average thickness | 22.58 ± 2.02 (n=34) | 22.73 ± 1.66 (n=32) | -0.74 | 0.457 |
| RNFL - outer average thickness | 36.34 ± 3.46 (n=34) | 36.31 ± 4.90 (n=32) | -0.17 | 0.862 |
| IPL volume | 0,86 ± 0.06 (n=34) | 0,89 ± 0.06 (n=32) | -2.11 | 0.039* |
| IPL - inner average thickness | 40.61 ± 2.95 (n=34) | 41.71 ± 2.93 (n=32) | -1.69 | 0.095 |
| IPL - outer average thickness | 27.94 ± 2.20 (n=34) | 29.02 ± 2.27 (n=32) | -2.00 | 0.050* |

| | | | | |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|-------|--------|
| INL volume | 0.94 ± 0.05 (n=34) | 0.95 ± 0.06 (n=32) | -1.60 | 0.114 |
| INL - inner average thickness | 39.45 ± 3.00 (n=34) | 40.11 ± 3.12 (n=32) | -1.23 | 0.230 |
| INL - outer average thickness | 31.85 ± 2.12 (n=34) | 32.58 ± 2.25 (n=32) | -1.67 | 0.099 |
| OPL volume | 0.82 ± 0.05 (n=34) | 0.79 ± 0.06 (n=31) | 1.47 | 0.146 |
| OPL - inner average thickness | 33.39 ± 3.45 (n=34) | 31.82 ± 3.38 (n=31) | 1.87 | 0,066 |
| OPL - outer average thickness | 28.00 ± 1.74 (n=34) | 27.21 ± 2.11 (n=31) | 1.15 | 0.253 |
| ONL volume | 1.66 ± 0.19 (n=34) | 1.74 ± 0.19 (n=32) | -1.83 | 0.071 |
| ONL - inner average thickness | 68.28 ± 8.31 (n=33) | 71.94 ± 8.14 (n=32) | -2.40 | 0.019* |
| ONL - outer average thickness | 54.87 ± 6.62 (n=33) | 57.58 ± 6.60 (n=32) | -1.73 | 0.089 |
| RPE volume | 0.38 ± 0.02 (n=34) | 0.39 ± 0.02 (n=32) | -1.18 | 0.239 |
| RPE - inner average thickness | 14.84 ± 1.23 (n=34) | 15.00 ± 1.44 (n=32) | -0.45 | 0.649 |
| RPE - outer average thickness | 13.08 ± 0.90 (n=34) | 13.38 ± 0.85 (n=32) | -1.23 | 0.223 |
| IRL volume | 6.27 ± 0.31 (n=34) | 6.40 ± 0.34 (n=32) | -1.98 | 0.051 |
| IRL - inner average | 255.52 ± 12.95 | 259.20 ± 16.49 | -1.78 | 0.080 |

| | | | | |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|--------|
| thickness | (n=34) | (n=32) | | |
| IRL - outer average thickness | 213.56 ± 11.74 (n=34) | 218.03 ± 12.12 (n=32) | -1.77 | 0.081 |
| ORL volume | 2.20 ± 0.06 (n=34) | 2.24 ± 0.12 (n=32) | -1.73 | 0.089 |
| ORL - inner average thickness | 80.07 ± 2.46 (n=34) | 80.50 ± 2.66 (n=32) | -0.64 | 0.523 |
| ORL - outer mean thickness | 76.74 ± 2.16 (n=34) | 77.90 ± 2.20 (n=32) | -2.23 | 0.030* |

Thickness measurementt - μm; Volume measurements - mm³

DISCUSSION

As far as we know, this is the first schizophrenia study to measure retinal thickness, retinal volume, and its association with inflammation, using CRP as an inflammatory biomarker. Our main OCT findings were overall macula thinning and volume reduction in the right and left eyes in patients with schizophrenia compared to controls. We also found a positive association between RNFL thickness and PANSS positive symptoms. We did not find thinning of papillary RNFL or reduction of macular RNFL volume in schizophrenia. The patients with schizophrenia had higher serum CRP levels than the control group, but there was no association between CRP levels and retinal macula and RNFL volume or thickness.

Our results are in line with other studies, that also found reduction in overall macula thickness and volume bilaterally and no differences in RNFL in patients with schizophrenia compared to controls (MILLER et al., 2020) (LAI et al., 2020). The impairments of the macula were mainly due to alterations in the ORL, which is a region rich in mitochondria and photopigment of photoreceptors. Alterations in the photoreceptor complex in the macula of individuals with schizophrenia have also been found by Samani et al. 2018 (SAMANI et al., 2018). These changes are of special interest because dysfunctions in the electrical activity of photoreceptors and bipolar cells have already been evidenced by ERG in schizophrenia, particularly in acute

psychotic states (SILVERSTEIN; ROSEN, 2015). Furthermore, numerous papers have already linked schizophrenia to mitochondrial abnormalities (GUBERT et al., 2013)(BEN-SHACHAR; LAIFENFELD, 2004)(ROBERTS, 2017). Lai et al., 2020 recently found an overall reduction of macula thickness and volume bilaterally only in patients with chronic schizophrenia and no differences in the first psychotic episode when both groups were compared to controls (LAI et al., 2020). The reduction of the retina in chronic patients could be related to the neuroprogression of schizophrenia and seems to be present within a few years of disease (LAI et al., 2020) (JEROTIC et al., 2020a). Most studies of OCT in schizophrenia found mainly peripapillary RNFL thinning and reduced macula volume, however, our results did not show differences in RNFL when patients were compared to healthy controls (ASCASO et al., 2015) (YILMAZ et al., 2016b)(CELIK et al., 2016b)(CABEZON et al., 2012)(SCHÖNFELDT-LECUONA et al., 2020a).

We found higher CRP levels in schizophrenia, which is consistent with previous results demonstrated in meta-analyses published by Miller et al., 2014 and Fernandes et al., 2016 (MILLER; CULPEPPER; RAPAPORT, 2014)(FERNANDES et al., 2016). The elevation of blood's CRP and other pro-inflammatory cytokines (such as IL-1, IL-6, and TNF-alpha) are often linked to schizophrenia in acute and chronic states (JACOMB et al., 2018a). Recently Kose et. al 2021, reviewed the association of inflammatory markers in neuroimaging studies in schizophrenia (KOSE et al., 2021). Cortical thickness and decreased hippocampal volume were associated with pro-inflammatory markers. CRP level seems to have an inverse correlation with brain structure volume, mainly in the frontal lobe (KOSE et al., 2021) (JACOMB et al., 2018a). The association between increased inflammatory markers and reduced brain volume could be related to the accelerated aging in schizophrenia (CZEPIELEWSKI et al., 2018).

Brain volume and retinal thickness seem to be directly correlated (GORDON-LIPKIN et al., 2007b). Serum CRP measurement and ocular examination by OCT have shown that the eye can be particularly sensitive to an increased inflammatory condition. The eye age-related macular degeneration (AMD), a retinal disease with visual loss, is triggered by an exacerbated inflammatory state. Sharon Yu Lin Chua, 2020 has described in a large cohort study that increased CRP levels in patients with

AMD is associated with reduced retinal thickness, specifically in the ORL (CHUA et al., 2020). A meta-analysis by Hong et al 2011 has also associated higher levels of serum CRP with an increased risk of AMD (HONG et al., 2011). Our primary hypotheses that increased PCR is associated with retinal thickness and volume in patients with schizophrenia were not confirmed by our results.

Retinal evaluation, however, can be especially complex, since some acute states could lead to different results. Ascaso et al, 2015, have shown temporary retinal thickness enlargement related to a state of psychosis. Reduced papillary RNFL, volume, and macula thickness were present in patients who had psychotic episodes longer than 6 months, but these changes were not seen in patients with a recent episode (ASCASO et al., 2015). In our study we found a positive correlation between the PANSS positive symptom score and the RNFL thickness. The papillar RNFL thinning, common in other studies, may not have been found due to a possible "makeup" of the layer due to the psychosis state. We did not find a correlation between PANSS and macula as Chu's 2012 group did, who found a negative correlation between positive PANSS and reduced macula thickness (CHU et al., 2012). Acute alterations of the retinal architecture have also been described in Parkinson's disease and Multiple Sclerosis. Increased thickness and volume of the optic nerve head (RNFL and RIM) have been described in Parkinson's Disease when treated with levodopa, compared to treatment with dopaminergic agonists, evidencing retinal state change with dopamine increase (YAVAS et al., 2007). In multiple sclerosis it has been already observed "swelling" of the retinal layers due to acute optic neuritis inflammation through OCT scans, but degenerative changes such as reduction of the RNFL were better observed only a few months after acute inflammation (REBOLLEDA et al., 2015).

Other alterations in retinal function and in morphology have been reported in schizophrenia, most notably widened venule caliber and decreased electroretinography (ERG) wave amplitude (SILVERSTEIN; ROSEN, 2015)(ADAMS; NASRALLAH, 2018b)(MEIER et al., 2013). Individuals suffering from schizophrenia can experience visual distortions, contrast sensitivity, and visual hallucinations(ADAMS; NASRALLAH, 2018b)(SILVERSTEIN; ROSEN, 2015). Decreased ERG wave amplitude and contrast sensitivity have been related to

antipsychotic use (dopaminergic blockade), such changes are also described in Parkinson's disease and seem to be related to a dopaminergic deficit state also present in the eyes (HARNOIS; DI PAOLO, 1990). Those alterations make the retina interesting to understand the pathophysiology of schizophrenia.

Limitations

Regardless of the fact that we excluded from our study people with decompensated clinical disease at the time of the initial interview, people with schizophrenia usually face difficulty to access health care, which could delay the diagnosis and treatment of diseases that potentially impact the retina irreversibly, such as diabetes and hypertension (SILVERSTEIN et al., 2018). The clinical diseases, such as high blood pressure, diabetes, cardiovascular condition, and smoking, could also contribute to the elevated serum CRP. Indeed, in our study individuals with schizophrenia more often had a clinical illness than controls, but we controlled in the regression analysis the presence of controlled clinical disease and smoking status in order to avoid this confusion bias.

As a cross-sectional study, we performed only one OCT imaging evaluation and one serum CRP measurement, which may not represent the baseline conditions. Another important limitation is the use of only CRP as an inflammation marker. Our CRP data is made of just one sample collection per participant, it may not represent a pattern of chronically elevated CRP and could explain why no association with retinal abnormalities was found.

All patients in the study were taking antipsychotics. Blockade of dopaminergic receptors could potentially alter retinal architecture by leading to the death of ganglion cells and affect all cells in the eye since all the cells contain D1 and D2 receptors (SILVERSTEIN; ROSEN, 2015)(WITKOVSKY, 2004).

Conclusion

We believe that a biomarker made of an inflammatory marker and a retinal neuroimaging has a greater potential to the understanding of the pathophysiology of schizophrenia. Our findings are compatible to others researches, and could be a result of neurodegeneration.

10 CONCLUSÃO

Em nossa pesquisa encontramos redução da espessura e volume da mácula bilateralmente, como também um aumento dos níveis séricos de Proteína C-reativa no grupo com esquizofrenia quando comparado ao grupo controle. Estas alterações estão em conformidade com as evidências da literatura. Uma possível explicação para o fato de não termos encontrado redução de espessura da CFNR da papila, é um possível aumento de espessura no momento da avaliação, secundário a um estado de maior sintomatologia.

A busca de um marcador biológico na esquizofrenia que ajude no diagnóstico, na avaliação da evolução e no tratamento é uma esperança de melhores tratamentos para pessoas que sofrem desta condição. Por meio do exame de TCO da retina e de marcadores inflamatórios sanguíneos (PCR e IL-6) tentamos não somente replicar estudos anteriores, como também e ampliar a avaliação dos pacientes com esquizofrenia. Há um interesse especial em se compreender melhor as alterações agudas e crônicas das camadas da retina, suas associações com alterações corticais e sintomatologia da esquizofrenia. Os níveis séricos de marcadores inflamatórios podem ajudar nesta compreensão já que podem ser marcadores de traço e de estado da doença.

Alterações nas camadas da retina podem ocorrer por diversos motivos, por exemplo: doenças clínicas, tabagismo, em decorrência de ação direta de inflamação sistêmica - como ocorre na degeneração macular por idade, e como resultado de alterações do córtex cerebral - como na degeneração axonal retrógrada. Apesar da dificuldade em reconhecer a causa exata das lesões de retina, há cada vez mais estudos e evidências associando a retina com o processo de adoecimento mental da esquizofrenia. Além de alterações da retina, a maior prevalência de patologias oculares nas pessoas com esquizofrenia, que ainda é pouco compreendida, leva a

pensar que o olho possa realmente ser “a janela da alma” neste transtorno. Com isso queremos dizer que a avaliação neuronal “in vivo” é possível e pode ter grande impacto na compreensão da fisiopatologia da doença.

Apesar do número crescente de estudos associando alterações da retina com a esquizofrenia, por uso da TCO, e das 4 metanálises recentes, há ainda a necessidade de estudos longitudinais para melhor compreensão destas alterações. Pela facilidade na realização do exame de TCO e dosagem de marcadores inflamatórios por exame de sangue periférico, acreditamos que em um futuro próximo, caso evidências científicas comprovem o benefício, eles possam ser um aliado na avaliação de rotina dos pacientes com esquizofrenia, que atualmente é realizada somente por anamnese clínica. Esperamos ter contribuído de alguma forma para que pessoas com esquizofrenia tenham mais qualidade de vida no futuro.

11 REFERÊNCIAS

- ADAMS, S. A.; NASRALLAH, H. A. Multiple retinal anomalies in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 195, p. 3–12, maio 2018.
- ALIZADEH, M. et al. Non-linear associations between retinal nerve fibre layer (RNFL) and positive and negative symptoms among men with acute and chronic schizophrenia spectrum disorder. **Journal of Psychiatric Research**, v. 141, p. 81–91, set. 2021.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM 5 diagnostic and statistical manual of mental disorders. Em: **DSM 5 Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. [s.l.: s.n.]. p. 947-p.
- ANDERSON, D. H. et al. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. **American Journal of Ophthalmology**, v. 134, n. 3, p. 411–431, 1 set. 2002.
- ANTHONY, S. A. Focus on eye care in schizophrenia. **Clinical and Experimental Optometry**, v. 102, n. 4, p. 385–393, 1 jul. 2019.
- AS, B. et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. **The American journal of psychiatry**, v. 161, n. 5, maio 2004.
- ASANAD, S. et al. Retinal Thickness and Vascular Pathology as Ocular Biomarkers for Schizophrenia: Morphometric Analysis of the Peripapillary and Macular Regions using OCT and OCTA In Vivo. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 61, n. 7, p. 5105, 10 jun. 2020.
- ASCASO, F. J. et al. Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: A short report. **The European Journal of Psychiatry**, v. 24, n. 4, p. 227–235, dez. 2010.
- ASCASO, F. J. et al. Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia: Influence of recent illness episodes. **Psychiatry Research**, v. 229, n. 1, p. 230–236, 30 set. 2015.
- BAMBO, M. P. et al. Detection of retinal nerve fiber layer degeneration in patients with Alzheimer's disease using optical coherence tomography: searching new biomarkers. **Acta ophthalmologica**, v. 92, n. 7, p. e581–e582, 2014.
- BANNAI, D. et al. Retinal layer abnormalities and their association with clinical and brain measures in psychotic disorders: A preliminary study. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 299, p. 111061, 30 maio 2020.
- BEHBEHANI, R. et al. Optical coherence tomography segmentation analysis in relapsing remitting versus progressive multiple sclerosis. **PLoS ONE**, v. 12, n. 2, p. 1–12, 2017.
- BEN-SHACHAR, D.; LAIFENFELD, D. Mitochondria, synaptic plasticity, and schizophrenia. **International Review of Neurobiology**, v. 59, p. 273–296, 2004.
- BILL, A.; SPERBER, G. O. Control of retinal and choroidal blood flow. **Eye**, v. 4, n. 2, p. 319–325, mar. 1990.

- BUDAKOGLU, O. et al. Retinal nerve fibre layer and peripapillary vascular density by optical coherence tomography angiography in schizophrenia. **Clinical & Experimental Optometry**, v. 104, n. 7, p. 788–794, set. 2021.
- BUSSEL, I. I.; WOLLSTEIN, G.; SCHUMAN, J. S. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. **The British Journal of Ophthalmology**, v. 98 Suppl 2, p. ii15-19, jul. 2014.
- CABEZON, L. et al. Optical coherence tomography: a window into the brain of schizophrenic patients. **Acta Ophthalmologica**, v. 90, n. s249, p. 0–0, 2012.
- CACERES, P. S.; RODRIGUEZ-BOULAN, E. Retinal Pigment Epithelium Polarity in Health and Blinding Diseases. **Current opinion in cell biology**, v. 62, p. 37–45, fev. 2020.
- CALLAWAY, E. M. Structure and function of parallel pathways in the primate early visual system. **The Journal of Physiology**, v. 566, n. 1, p. 13–19, 2005.
- CELIK, M. et al. Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness: Findings from spectral optic coherence tomography. **European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 32, p. 9–15, fev. 2016.
- CHAN, V. T. T. et al. Spectral-Domain OCT Measurements in Alzheimer’s Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **Ophthalmology**, v. 126, n. 4, p. 497–510, 1 abr. 2019.
- CHRYSOU, A.; JANSONIUS, N. M.; VAN LAAR, T. Retinal layers in Parkinson’s disease: A meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 64, p. 40–49, 1 jul. 2019.
- CHU, E. M.-Y. et al. A window into the brain: An in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography. **Psychiatry Research**, v. 203, n. 1, p. 89–94, 30 jul. 2012.
- CHUA, S. Y. L. et al. C-Reactive protein levels and the Outer retina in a large cohort study: UK Biobank. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 61, n. 7, p. 2313, 10 jun. 2020.
- CZEPIELEWSKI, L. S. et al. Telomere Length and CCL11 Levels are Associated With Gray Matter Volume and Episodic Memory Performance in Schizophrenia: Evidence of Pathological Accelerated Aging. **Schizophrenia Bulletin**, v. 44, n. 1, p. 158–167, 13 jan. 2018.
- DE SISTERNES, L. et al. Quantitative SD-OCT imaging biomarkers as indicators of age-related macular degeneration progression. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 55, n. 11, p. 7093–7103, 9 out. 2014.
- DINKIN, M. Trans-synaptic Retrograde Degeneration in the Human Visual System: Slow, Silent, and Real. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 17, n. 2, p. 16, fev. 2017.
- DOUGLAS, K. A. et al. A Preliminary Study Using OCT-A to Determine Deep Layer Retinal Vascular Changes in Schizophrenia. **Biological Psychiatry**, v. 87, n. 9, p. S244–S245, 1 maio 2020.
- DRAKE, R.; VOGL, A. W.; MITCHELL, A. W. M. **Gray’s Anatomy for Students E-Book**.

[s.l.] Elsevier Health Sciences, 2009.

DURAKOVIĆ, D. et al. THE USE OF ELECTRORETINOGRAPHY AND OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA. **Acta Clinica Croatica**, v. 59, n. 4, p. 729–739, dez. 2020.

ELKIS, H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. suppl 1, p. 23–26, maio 2000.

ELLISON-WRIGHT, I.; BULLMORE, E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: A meta-analysis. **Schizophrenia Research**, v. 117, n. 1, p. 1–12, 1 mar. 2010.

EZEOKE, A. et al. A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 150, n. 1, p. 245–251, out. 2013.

FARAH, M. E. **Tomografia de coerência óptica: OCT**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2006.

FAUL, F. et al. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. **Behavior Research Methods**, v. 41, n. 4, p. 1149–1160, 1 nov. 2009.

FERNANDES, B. S. et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. **Molecular Psychiatry**, v. 21, n. 4, p. 554–564, abr. 2016.

FLATOW, J.; BUCKLEY, P.; MILLER, B. J. Meta-Analysis of Oxidative Stress in Schizophrenia. **Biological psychiatry**, v. 74, n. 6, p. 400, 9 set. 2013.

FMUSP, S. F.-H. F. DE M. DA U. DE S. P. (FMUSP) E H. DAS C. DA et al. **Clínica psiquiátrica: os fundamentos da psiquiatria [2.ed., ampl. e atual.]**. [s.l.] Manole, 2021.

FOND, G. et al. C-Reactive Protein as a Peripheral Biomarker in Schizophrenia. An Updated Systematic Review. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, 2018.

GORDON-LIPKIN, E. et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. - PubMed - NCBI. **Neurology**, v. 69, n. 16, p. 1603–1609, 2007.

GREEN, K. M. et al. OCT and OCT Angiography Offer New Insights and Opportunities in Schizophrenia Research and Treatment. **Frontiers in Digital Health**, v. 4, p. 836851, 2022.

GREEN, M. F.; HORAN, W. P.; LEE, J. Social cognition in schizophrenia. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 10, p. 620–631, out. 2015.

GUBERT, C. et al. Mitochondrial activity and oxidative stress markers in peripheral blood mononuclear cells of patients with bipolar disorder, schizophrenia, and healthy subjects. **Journal of Psychiatric Research**, v. 47, n. 10, p. 1396–1402, out. 2013.

GUSS, G. et al. High-resolution 3D imaging of surface damage sites in fused silica with optical coherence tomography. **SPIE Boulder Damage Symposium**, p. 67201F-67201F-10, 2007.

HAIJMA, S. V. et al. Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. **Schizophrenia Bulletin**, v. 39, n. 5, p. 1129–1138, 1 set. 2013.

HARNOIS, C.; DI PAOLO, T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 31, n. 11, p. 2473–2475, nov. 1990.

- HARRIS, A.; BINGAMAN.; CIULLA , T. A.; MARTIN, B. Retinal and choroidal blood flow in health and Disease. In: RYAN, S. J. *Retina*. 3th ed. St. Louis: Mosby, 2001. p. 83-102H. Retinal and choroidal blood flow in health and disease. **Retina**, 2001.
- HAYES, J. F. et al. Visual Acuity in Late Adolescence and Future Psychosis Risk in a Cohort of 1 Million Men. **Schizophrenia Bulletin**, v. 45, n. 3, p. 571–578, abr. 2019.
- HEE, M. R. et al. Optical coherence tomography of the human retina. **Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)**, v. 113, n. 3, p. 325–332, mar. 1995.
- HILDEBRAND, G. D.; FIELDER, A. Anatomy and Physiology of the Retina. IN: REYNOLDS, J.; OLITSKY, S. *Pediatric Retina*. Berlin: Springer Verlag, 2011 p. 39-65A. **Anatomy and Physiology of the Retina**. 2011.
- HOAR, R. M. Embryology of the eye. **Environmental Health Perspectives**, v. 44, p. 31–34, abr. 1982.
- HONG, T. et al. A Review and Meta-analysis of the Association Between C-Reactive Protein and Age-related Macular Degeneration. **Survey of Ophthalmology**, v. 56, n. 3, p. 184–194, 1 maio 2011.
- HOWES, O. D.; MCCUTCHEON, R. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization. **Translational Psychiatry**, v. 7, n. 2, p. e1024–e1024, fev. 2017.
- HUANG, D. et al. Optical coherence tomography. **Science (New York, N.Y.)**, v. 254, n. 5035, p. 1178–81, 22 nov. 1991.
- HÜBERS, A. et al. Retinal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a study with optical coherence tomography and diffusion tensor imaging. **Journal of Neural Transmission**, v. 123, n. 3, p. 281–287, 2016.
- INSEL, T. R. Rethinking schizophrenia. **Nature**, v. 468, n. 7321, p. 187–193, nov. 2010.
- JABLENSKY, A. et al. The 2016 RANZCP Guidelines for the Management of Schizophrenia and Related Disorders – what’s next? **Australasian Psychiatry**, v. 25, n. 6, p. 600–602, 1 dez. 2017.
- JACOMB, I. et al. C-Reactive Protein: Higher During Acute Psychotic Episodes and Related to Cortical Thickness in Schizophrenia and Healthy Controls. **Frontiers in Immunology**, v. 9, 2018.
- JANG, I. K. et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. **Circulation**, v. 111, n. 12, p. 1551–1555, 2005.
- JEROTIC, S. et al. Retinal structural abnormalities in young adults with psychosis spectrum disorders. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 98, p. 109825, 2 mar. 2020a.
- JEROTIC, S. et al. Structural imaging of the retina in psychosis spectrum disorders: current status and perspectives. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 33, n. 5, p. 476–483, set. 2020b.
- JEROTIC, S. et al. Sex differences in macular thickness of the retina in patients with psychosis spectrum disorders. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 110, p. 110280, 30 ago. 2021.

- JINDAHRA, P.; PETRIE, A.; PLANT, G. T. Retrograde trans-synaptic retinal ganglion cell loss identified by optical coherence tomography. **Brain: A Journal of Neurology**, v. 132, n. Pt 3, p. 628–634, mar. 2009.
- JURIŠIĆ, D. et al. New Insights into Schizophrenia: a Look at the Eye and Related Structures. **Psychiatria Danubina**, v. 32, n. 1, p. 60–69, 2020.
- KAZAKOS, C. T.; KARAGEORGIU, V. Retinal Changes in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis Based on Individual Participant Data. **Schizophrenia Bulletin**, v. 46, n. 1, p. 27–42, 4 jan. 2020.
- KESHAVAN, M. S. et al. Neuroimaging in schizophrenia. **Neuroimaging clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 73–83, fev. 2020.
- KHANDAKER, G. M. et al. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. **JAMA psychiatry**, v. 71, n. 10, p. 1121–1128, out. 2014.
- KIRKPATRICK, B.; MILLER, B. J. Inflammation and Schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, v. 39, n. 6, p. 1174–1179, 1 nov. 2013.
- KOMAN-WIERDAK, E. et al. Analysis of the Peripapillary and Macular Regions Using OCT Angiography in Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorder. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 18, p. 4131, 13 set. 2021.
- KOMATSU, H. et al. Retinal layers and associated clinical factors in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. **Molecular Psychiatry**, 2 maio 2022.
- KÖRSCHENHAUSEN, D. A. et al. Fibrin degradation products in post mortem brain tissue of schizophrenics: a possible marker for underlying inflammatory processes. **Schizophrenia Research**, v. 19, n. 2–3, p. 103–109, maio 1996.
- KOSE, M. et al. The Role of Peripheral Inflammation in Clinical Outcome and Brain Imaging Abnormalities in Psychosis: A Systematic Review. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, 2021.
- LAI, A. et al. Retinal structural alterations in chronic versus first episode schizophrenia spectrum disorders. **Biomarkers in Neuropsychiatry**, v. 2, p. 100013, 1 jun. 2020.
- LAKKARAJU, A. et al. The cell biology of the retinal pigment epithelium. **Progress in Retinal and Eye Research**, p. 100846, 24 fev. 2020.
- LEVIN, L. A.; NILSON, S. F. E.; HOEVE, J. V. Adler's Physiology of the Eye: Expert Consult. 11th ed. Amsterdam: Elsevier Health Science, 2011.
- LEVY, D. L. et al. Eye Tracking and Schizophrenia: A Selective Review. **Schizophrenia Bulletin**, v. 20, n. 1, p. 47–62, 1 jan. 1994.
- LEVY, D. L. et al. Eye Tracking Dysfunction in Schizophrenia: Characterization and Pathophysiology. Em: SWERDLOW, N. R. (Ed.). **Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment**. Current Topics in Behavioral Neurosciences. Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. p. 311–347.
- LIEBERMAN, J. A. **Shrinks: The Untold Story of Psychiatry**. [s.l.] Hachette UK, 2015.
- LIZANO, P. et al. A Meta-analysis of Retinal Cytoarchitectural Abnormalities in Schizophrenia and Bipolar Disorder. **Schizophrenia Bulletin**, v. 46, n. 1, p. 43–53, 4 jan.

2020.

- LIZANO, P. et al. Multivariate relationships between peripheral inflammatory marker subtypes and cognitive and brain structural measures in psychosis. **Molecular Psychiatry**, v. 26, n. 7, p. 3430–3443, jul. 2021.
- LONDON, A.; BENHAR, I.; SCHWARTZ, M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. **Nature Reviews Neurology**, v. 9, n. 1, p. 44–53, jan. 2013.
- MCCUSKER, R. H.; KELLEY, K. W. Immune-neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior. **The Journal of Experimental Biology**, v. 216, n. Pt 1, p. 84–98, 1 jan. 2013.
- MCCUTCHEON, R. A.; REIS MARQUES, T.; HOWES, O. D. Schizophrenia—An Overview. **JAMA Psychiatry**, v. 77, n. 2, p. 201–210, 1 fev. 2020.
- MCGRATH, J. et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. **BMC Medicine**, v. 2, n. 1, p. 13, 28 abr. 2004.
- MCGRATH, J. et al. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. **Epidemiologic Reviews**, v. 30, n. 1, p. 67–76, 1 nov. 2008.
- MEIER, M. H. et al. Microvascular Abnormality in Schizophrenia as Shown by Retinal Imaging. **American Journal of Psychiatry**, v. 170, n. 12, p. 1451–1459, dez. 2013.
- MEJIA-VERGARA, A. J.; KARANJIA, R.; SADUN, A. A. OCT parameters of the optic nerve head and the retina as surrogate markers of brain volume in a normal population, a pilot study. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 420, p. 117213, 15 jan. 2021.
- MERCADANTE, M. T. et al. The Psychiatric Symptoms of Rheumatic Fever. **American Journal of Psychiatry**, v. 157, n. 12, p. 2036–2038, dez. 2000.
- MESQUIDA, M.; DRAWNEL, F.; FAUSER, S. The role of inflammation in diabetic eye disease. **Seminars in Immunopathology**, v. 41, n. 4, p. 427–445, 1 jul. 2019.
- MILLER, B. J. et al. NIH Public Access. v. 70, n. 7, p. 663–671, 2014.
- MILLER, B. J.; CULPEPPER, N.; RAPAPORT, M. H. C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis. **Clinical Schizophrenia & Related Psychoses**, v. 7, n. 4, p. 223–230, jan. 2014.
- MILLER, M. et al. Optical coherence tomography of the retina in schizophrenia: Inter-device agreement and relations with perceptual function. **Schizophrenia Research**, v. 219, p. 13–18, maio 2020.
- MOMTAZMANESH, S.; ZARE-SHAHABADI, A.; REZAEI, N. Cytokine Alterations in Schizophrenia: An Updated Review. **Frontiers in Psychiatry**, v. 10, p. 892, 6 dez. 2019.
- MÜLLER, N. et al. The role of inflammation in schizophrenia. **Frontiers in Neuroscience**, v. 9, 2015.
- MÜLLER, N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. **Schizophrenia Bulletin**, v. 44, n. 5, p. 973–982, 20 ago. 2018.
- MURPHY, K.; WEAVER, C. *Janeway's Immunobiology*. 9th ed. New York: Garland Science / Taylor & Francis, 2016.

- MUTLU, U. et al. Retinal neurodegeneration and brain MRI markers: the Rotterdam Study. **Neurobiology of Aging**, v. 60, p. 183–191, 1 dez. 2017.
- NASRALLAH, H. A. et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: Data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. **Schizophrenia Research**, v. 86, n. 1, p. 15–22, 1 set. 2006.
- NASSIF, N. et al. In vivo human retinal imaging by ultrahigh-speed spectral domain optical coherence tomography. v. 29, n. 5, p. 480–482, 2004.
- ORGANIZATION, W. H. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (2018). 2018.
- PAN, J. et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Schizophrenia: A meta-analysis of case–control studies. **Psychiatry Research**, v. 270, p. 786–791, dez. 2018.
- PANOZZO, G. et al. Role of OCT in the diagnosis and follow up of diabetic macular edema. **Seminars in Ophthalmology**, v. 18, n. 2, p. 74–81, 1 jan. 2003.
- PERRY, V. H.; HOLMES, C. Microglial priming in neurodegenerative disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, n. 4, p. 217–224, abr. 2014.
- PETZOLD, A. et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 9, p. 921–932, 1 set. 2010.
- PONIRAKIS, G. et al. Abnormal corneal nerve morphology and brain volume in patients with schizophrenia. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 1870, 3 fev. 2022.
- PROVIS, J. M. Development of the Primate Retinal Vasculature. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 20, n. 6, p. 799–821, 1 nov. 2001.
- REBOLLEDA, G. et al. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. **Saudi Journal of Ophthalmology**, v. 29, n. 1, p. 9–25, 1 jan. 2015.
- ROBERTS, R. C. Postmortem studies on mitochondria in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 187, p. 17–25, set. 2017.
- SAKATA, L. M. et al. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve - A review. **Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 37, n. 1, p. 90–99, 2009.
- SAMANI, N. N. et al. Retinal Layer Abnormalities as Biomarkers of Schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, v. 44, n. 4, p. 876–885, 6 jun. 2018.
- SARKAR, S. et al. Exploring the role of macular thickness as a potential early biomarker of neurodegeneration in acute schizophrenia. **International Ophthalmology**, v. 41, n. 8, p. 2737–2746, 1 ago. 2021.
- SCHNACK, H. G. et al. Accelerated Brain Aging in Schizophrenia: A Longitudinal Pattern Recognition Study. **American Journal of Psychiatry**, v. 173, n. 6, p. 607–616, jun. 2016.
- SCHÖNFELDT-LECUONA, C. et al. From Imaging the Brain to Imaging the Retina: Optical Coherence Tomography (OCT) in Schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, v. 42, n. 1, p. 9–14, 1 jan. 2016.
- SCHÖNFELDT-LECUONA, C. et al. Retinal single-layer analysis with optical coherence tomography (OCT) in schizophrenia spectrum disorder. **Schizophrenia Research**, v. 219, p. 5–12, maio 2020.

- SILVERSTEIN, S. M. et al. Optical coherence tomography indices of structural retinal pathology in schizophrenia. **Psychological Medicine**, v. 48, n. 12, p. 2023–2033, set. 2018.
- SILVERSTEIN, S. M. et al. Retinal Microvasculature in Schizophrenia. **Eye and Brain**, v. 13, p. 205–217, 2021.
- SILVERSTEIN, S. M.; FRADKIN, S. I.; DEMMIN, D. L. Schizophrenia and the retina: Towards a 2020 perspective. **Schizophrenia Research**, v. 219, p. 84–94, maio 2020.
- SILVERSTEIN, S. M.; ROSEN, R. Schizophrenia and the eye. **Schizophrenia Research: Cognition**, Visual Functioning and Schizophrenia. v. 2, n. 2, p. 46–55, 1 jun. 2015.
- STERN, M. E.; PFLUGFELDER, S. C. Inflammation in Dry Eye. **The Ocular Surface**, v. 2, n. 2, p. 124–130, 1 abr. 2004.
- STONE, W. S. et al. Neurodegenerative model of schizophrenia: Growing evidence to support a revisit. **Schizophrenia Research**, v. 243, p. 154–162, 1 maio 2022.
- TEARNEY, G. J. et al. In Vivo Endoscopic Optical Biopsy with Optical Coherence Tomography In Vivo Endoscopic Optical Biopsy with Optical Coherence Tomography. v. 2037, n. 1997, p. 2037–2039, 2010.
- TIAN, C. et al. Study on the Correlation Between Iris Characteristics and Schizophrenia. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 18, p. 811–820, 2022.
- VAN ERP, T. G. M. et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. **Molecular Psychiatry**, v. 21, n. 4, p. 585, abr. 2016.
- VUJOSEVIC, S. et al. Optical coherence tomography as retinal imaging biomarker of neuroinflammation/neurodegeneration in systemic disorders in adults and children. **Eye**, p. 1–17, 15 abr. 2022.
- WALECKI, W. J. et al. **Low-coherence interferometric absolute distance gauge for study of MEMS structures**. Frontier Semiconductor. **Anais...**2005.
- WALECKI, W. J.; SZONDY, F. **Integrated quantum efficiency, reflectance, topography and stress metrology for solar cell manufacturing**. (E. L. Novak, W. Osten, C. Gorecki, Eds.)Proc. of SPIE. **Anais...**10 ago. 2008.
- WITKOVSKY, P. Dopamine and retinal function. **Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology**, v. 108, n. 1, p. 17–40, jan. 2004.
- YAVAS, G. F. et al. The effect of levodopa and dopamine agonists on optic nerve head in Parkinson disease. **European Journal of Ophthalmology**, v. 17, n. 5, p. 812–816, out. 2007.
- YILMAZ, U. et al. Retinal Nerve Fiber Layer and Macular Thickness Measurement in Patients with Schizophrenia. **European Journal of Ophthalmology**, v. 26, n. 4, p. 375–378, 1 jul. 2016.
- ZHANG, J.-M.; AN, J. Cytokines, Inflammation and Pain. **International anesthesiology clinics**, v. 45, n. 2, p. 27–37, 2007.

12 ANEXO 1. PROTOCOLO DE PESQUISA DO PROAP

**PROGRAMA DE ATENÇÃO AO PACIENTE COM TRANSTORNO
PSICÓTICO – PROAP
HOSPITAL DE CLÍNICAS DO PARANÁ**

PROTOCOLO DE INCLUSÃO

INICIAIS DO PACIENTE

CÓDIGO DO PACIENTE

DATA DA INCLUSÃO

V3.0

I – Dados Sócio-demográficos

1.01 Número de Registro no Hospital de Clínicas: _____

1.02 Nome: _____

1.03. Endereço: _____

1.04 Município: _____ 1.05 Bairro: _____ 1.06

CEP: _____ 1.07 Estado: _____ 1.08

Telefone: _____ 1.09 Celular: _____

1.10 E-mail: _____

1.11 Nome no Facebook: _____

1.12 Nome do Pai: _____ 1.13 Idade: _____

1.14 Data de nascimento do pai: ___/___/___

1.15 Nome da Mãe: _____ 1.16 Idade: _____

1.17 Data de nascimento da mãe: ___/___/___

1.18 Telefone para contato em caso de mudança (não indicar pai ou mãe):

1.19 Nome: _____

1.20 Parentesco: _____ 1.21 Tel.: _____

1.23 Peso: _____ **1.24 Altura:** _____ **1.25 IMC:** _____

1. Data de Nascimento: ___/___/___ Idade (em anos): _____

2. Naturalidade: _____ Procedência: _____

3. Gênero: 1. Masculino 2. Feminino.

4. Situação conjugal: 1. Solteiro 2. União estável/Casado 3. Separado/Divorciado 4. Viúvo

5. Cor da pele: 1. Branca 2. Negra 3. Amarela 4. Mulato 5. Outro: _____

6. Nível de Escolaridade: 1. Analfabeto 2. Alfabetizado 3. Fundamental incompleto

4. Fundamental completo 5. Médio Incompleto 6. Médio Completo 7. Superior

Incompleto 8. Superior Completo 9. Pós-graduação. Especificar _____

7. Anos de estudo (não repetidos): _____

8. Reside: 1. Sozinho 2. Companheiro 3. Pais 4. Instituição 5. Outros.

Especificar: _____

9. Renda familiar mensal (salários-mínimos): _____

10. N° dependentes desta renda: _____

11. Religião: _____

12. Ocupação atual: 1. Desempregado 2. Empregado registrado 3. Empregado não registrado
4. Em auxílio doença/Aposentado por doença 5. Atividade não Remunerada (voluntário) 6.
Estudante. 7. Outro

Atividade: _____

13. Lateralidade: 1. Destro 2. Canhoto

II - CLASSIFICAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA

Para a classificação socioeconômica dos entrevistados, estamos utilizando o critério: ABIPEME. Este critério é baseado na soma de pontos, conforme segue.

Por favor, circule o grau de instrução do chefe da família, ou seja, da pessoa que traz renda para a família do paciente.

|) Instrução do chefe da família | ABIPEME |
|--|----------------|
| Analfabeto/ até 3ª série Fundamental | 0 |
| 4ª série Fundamental | 1 |
| Fundamental completo | 2 |
| Médio completo | 4 |
| superior completo | 8 |

Itens de conforto familiar - critério ABIPEME

Os pontos estão no corpo da tabela abaixo:

| 15 - Itens de posse | Não tem | TEM (quantidade) | | | |
|-----------------------|---------|------------------|---|----|----|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Banheiros | 0 | 3 | 7 | 10 | 14 |
| Empregados domésticos | 0 | 3 | 7 | 10 | 13 |
| Automóveis | 0 | 3 | 5 | 8 | 11 |
| Microcomputador | 0 | 3 | 6 | 8 | 11 |
| Lava louca | 0 | 3 | 6 | 6 | 6 |
| Geladeira | 0 | 2 | 3 | 5 | 5 |
| Freezer ** | 0 | 2 | 4 | 6 | 6 |

| | | | | | |
|----------------|---|---|---|---|---|
| Lava roupa | 0 | 2 | 4 | 6 | 6 |
| DVD | 0 | 1 | 3 | 4 | 6 |
| Micro-ondas | 0 | 2 | 4 | 4 | 4 |
| Motocicleta | 0 | 1 | 3 | 3 | 3 |
| Secadora roupa | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |

(**) Independente ou 2ª porta da geladeira

Grau de instrução do chefe de família e acesso a serviços públicos

| 16 - Escolaridade da pessoa de referência | |
|--|---|
| Analfabeto / Fundamental I incompleto | 0 |
| Fundamental I completo / Fundamental II incompleto | 1 |
| Fundamental II completo / Médio incompleto | 2 |
| Médio completo / Superior incompleto | 4 |
| Superior completo | 7 |

| 17 - Serviços públicos | | |
|-------------------------------|-----|-----|
| | Não | Sim |
| Água encanada | 0 | 4 |
| Rua pavimentada | 0 | 2 |

| 18 - Pontos de corte das classes | |
|---|-----------------|
| 1. Classe A | 45 a 100 pontos |
| 2. Classe B1 | 38 a 44 pontos |
| 3. Classe B2 | 29 a 36 pontos |
| 4. Classe C1 | 23 a 28 pontos |
| 5. Classe C2 | 17 a 22 pontos |
| 6. Classe D-E | 0 a 16 pontos |

III – Histórico - Fatores de Risco

O paciente sofreu complicações obstétricas? () Não () Sim Caso Afirmativo, qual? _____

O paciente sofre de alguma doença clínica? () Não () Sim Caso Afirmativo, qual(is)? _____

A doença clínica está controlada? () Não () Sim

O paciente já foi internado? () Não () Sim Caso Afirmativo, por que? _____

Quantos irmãos o paciente tem? Total: ____ Irmãos: ____ Irmãs: ____

Paciente tem um irmão gêmeo? () Não () Sim Caso Afirmativo: () Monozigótico () Dizigótico

Assinale abaixo caso haja história de transtorno psicótico na família (paciente e de familiares).

| | 0 NÃO | 1 SIM | Quem? |
|---|----------|----------|-------|
| 1. Há alguém na sua família que já teve a sensação de estar sendo observado de modo diferente por outras pessoas? | | | |
| 2. Há alguém que já teve a sensação de ser perseguido por outras pessoas ou que existisse um complô contra si? | | | |
| 3. Há alguém que já teve a impressão de ouvir barulhos, ruídos ou a voz de alguém que ninguém mais pudesse ouvir? | | | |
| 4. Há alguém que já teve a impressão de ver algo que ninguém mais podia ver? | | | |
| 5. Há alguém que já teve um problema mental grave e precisou ser internado por isso? | | | |
| 6. Há alguém que já fez acompanhamento psiquiátrico? | | | |
| 7. Há alguém com diagnóstico de esquizofrenia? | | | |
| 8. Há alguém com diagnóstico de t. Bipolar? | | | |

IV. Dados clínicos

1. Início dos sintomas psicóticos (mês/ano):

2. Fez uso de psicotrópicos anteriormente?
(que não seja antipsicótico)

Não Sim

Quais?:

3. N° de Internações psiquiátricas (e respectivos anos):

4. Já apresentou tentativas de suicídio?

Não Sim

Quantas vezes: _____

| | Medicação | Dose | Tempo de uso |
|---|-----------|------|--------------|
| 1 | | | |

| | | | |
|----|--|--|--|
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |
| 5 | | | |
| 6 | | | |
| 7 | | | |
| 8 | | | |
| 9 | | | |
| 10 | | | |
| 11 | | | |

Descreva os anos e a forma das tentativas:

4. Medicacões atuais (inclusive não psiquiátrico)

V. Sintomas psicóticos – Retrospectiva

1. Paciente recebeu outro diagnostico antes do de esquizofrenia?

() Não () Sim Quando (mês/ano): _____

Descreva (sintomas e duração): _____

2. Já teve outro episódio psicótico anteriormente?

() Sim () Não Quando (mês/ano): _____

3. Quanto tempo durou? _____

4. Foi tratado?

() Sim () Não Especifique: _____

| |
|--|
| Comentários aplicação: |
| |
| Necessidade de informação suplementar? () Sim () Não |

Diagnósticos do Paciente:

VI - Teste de Dependência de Nicotina de Fargerström (FTND)

Você é Fumante? SIM NÃO

Caso seja fumante, por favor, responda às perguntas abaixo:

A) Idade em que Começou a Fumar Regularmente (ANOS): _____

B) Há Quantos Anos Fuma: _____

C) Já Tentou Parar? Não Sim (SE SIM), QUANTAS VEZES? _____

1. Quanto tempo depois de acordar, você fuma o seu primeiro cigarro?

Após 60 minutos 31-60 minutos 6-30 minutos Nos primeiros 5 (cinco) minutos

2. Você encontra dificuldade em evitar o fumar em lugares onde é proibido, como por exemplo, igrejas, local de trabalho, cinemas, shoppings, etc.?

Não Sim

3. Qual é o cigarro mais difícil de largar ou de não fumar?

Qualquer um O primeiro da manhã

4. Quantos cigarros você fuma por dia?

10 ou menos 11 a 20 21 a 30 31 ou mais

5. Você fuma mais frequentemente nas primeiras horas do dia do que durante o resto do dia?

Não Sim

6. Você fuma mesmo estando doente (a ponto de ficar acamado) a maior parte do dia?

Não Sim

VII – USO DE SUBSTÂNCIAS

Fez uso de alguma das substâncias a seguir na vida?

() Álcool () Maconha () Cocaína/Crack () Alucinógenos () Inalantes ()
Estimulantes () Outros _____

Fez uso de alguma das substâncias a seguir no último ano?

() Álcool () Maconha () Cocaína/Crack () Alucinógenos () Inalantes ()
Estimulantes () Outros _____

Fez uso de alguma das substâncias a seguir nos últimos 30 dias?

() Álcool () Maconha () Cocaína/Crack () Alucinógenos () Inalantes ()
Estimulantes () Outros _____

Se paciente tiver respondido sim para uso pregresso ou atual de maconha, peça para que responda as seguintes perguntas:

Se você já foi um usuário regular (diariamente) de maconha, quantos “baseados” (cigarros de maconha) você fumava por dia? _____

Quantas vezes você já usou maconha na sua vida?

Menos de 10 vezes _____

Entre 10 e 50 vezes _____

Mais de 50 vezes _____

Você já usava maconha antes de iniciar o quadro psicótico? () Sim () Não

Quando foi a última vez que usou maconha (dia, mês e ano se possível)? _____

XI - Impressão Clínica Global – Gravidade (CGI-S)

OBS: a CGI será aplicada na primeira visita do paciente

Considerando sua experiência clínica geral com esse tipo particular de população, quão mentalmente doente está o paciente nesse momento?

1. Normal, não doente
(sem sintomas; nenhuma evidência de doença)
2. Minimamente doente
(sintomas mínimos; mantém bom funcionamento)
3. Levemente doente
(baixo nível de sintomas; sofrimento subjetivo; pouco ou nenhum prejuízo funcional)
4. Moderadamente doente
(alguns sintomas proeminentes; moderado prejuízo funcional)
5. Acentuadamente doente
(sintomas significativos; importante prejuízo funcional)
6. Gravemente doente
(sintomas muito evidentes; incapaz de funcionar na maioria das áreas)
7. Entre os doentes mais graves
(extremamente sintomático; completamente incapacitado; necessita de cuidados adicionais)

Assinale apenas um “X” por linha (preencher TODAS as linhas):

| | 1. Normal, não doente | 2. Minimamente doente | 3. Levemente doente | 4. Moderadamente doente | 5. Marcadamente doente | 6. Gravemente doente | 7. Entre os doentes mais graves |
|---|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------------|---|
| Sintomas positivos (ex. Alucinações, delírios ou comportamento bizarro) | | | | | | | |
| Sintomas negativos (ex. Embotamento afetivo, avolia, anedonia) | | | | | | | |
| Sintomas depressivos (ex. Tristeza, humor deprimido ou desesperança) | | | | | | | |
| Sintomas cognitivos (ex. Prejuízo da atenção, concentração ou memória) | | | | | | | |
| Gravidade total | | | | | | | |

SCID-5

Confirmação Diagnóstica: SCID-5-Versão Clínica

Entrevista Estruturada para os Transtornos do DSM-5 / SCID-5-Versão Clínica

MÓDULO B - SINTOMAS PSICÓTICOS E ASSOCIADOS

Pontue + ou – em cada modalidade de sintoma se ao menos um de seus subitens for marcado como positivo. Antes de classificar um sintoma psicótico "+", é importante para o clínico determinar se há uma CMG ou uma substância etiológica possível ou definida (incluindo medicamentos)

Delírios

B1 - Delírio de referência: (0) negativo (1) positivo

B2 - Delírio persecutório: (0) negativo (1) positivo

B3 - Delírio de grandiosidade: (0) negativo (1) positivo

B4 - Delírio somático: (0) negativo (1) positivo

B5 - Delírio de culpa: (0) negativo (1) positivo

B6 - Ciúme delirante: (0) negativo (1) positivo

B7 - Delírio religioso: (0) negativo (1) positivo

B8 - Delírio erotomaníaco: (0) negativo (1) positivo

B9 - Delírio de controle: (0) negativo (1) positivo

B10 - Inserção do pensamento: (0) negativo (1) positivo

B11 - Retirada de pensamento: (0) negativo (1) positivo

B12 - Transmissão de pensamento: (0) negativo (1) positivo

B13 - Outros delírios: (0) negativo (1) positivo

Alucinações

B14 - Alucinações auditivas: (0) negativo (1) positivo

B15 - Alucinações visuais: (0) negativo (1) positivo

B15 - Alucinações táteis: (0) negativo (1) positivo

B17 - Alucinações somáticas: (0) negativo (1) positivo

B18 - Alucinações gustativas: (0) negativo (1) positivo

B19 - Alucinações olfativas: (0) negativo (1) positivo

Desorganização

B20 - Discurso desorganizado: (0) negativo (1) positivo

B21 - Comportamento grosseiramente desorganizado: (0) negativo (1) positivo

B22 - Comportamento Catatônico: (0) negativo (1) positivo

Sintomas Negativos

B23 - Avolia: (0) negativo (1) positivo e primário

B24 - Expressão Emocional diminuída: (0) negativo (1) positivo e primário

MÓDULO C - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE TRANSTORNOS PSICÓTICOS

(SE nenhum dos itens de B deu positivo, não será feito para nenhum transtorno do espectro da esquizofrenia .Neste caso o paciente não se enquadra para a aplicação das escalas seguintes, devendo ser investigado outros diagnósticos).

C1 - Psicose sem estar em fase Depressiva (maior) ou Maníaca: (0) negativo (1) positivo

C2 - Sintomas p/ SZ: (0) negativo (1) positivo

C3 - Tempo da presença de sintomas. de humor (DM ou Maníacos) e de sintomas da psicoses (critérios B):

(0) Transtorno de Humor ocorreu de forma concomitante em **mais** de 50% dos episódios psicóticos **ativos**

(1) Sint. da psicose predominam sobre os sint. de humor

C4 - Tempo suficiente de Psicose: (0) negativo (1) positivo

C5 - Perda funcional: (0) negativo (1) positivo

C6 - Psicose primária por doença clínica ou Substâncias: (0) negativo (1) positivo

Esquizofreniforme

C7

C8

Esquizoafetivo

C9

C10

C11

C12

T. Delirante

C13

C14

C15

C16

C17

C18

Psicótico Breve

C19

C20

C21

Outro T. Psicótico

C22

C23

C24

ESCALA DAS SÍNDROMS POSITIVA E NEGATIVA (PANSS)

O avaliador deve iniciar a PANSS pelas perguntas para os itens N5 (Dificuldade no Pensamento Abstrato), G10 (Desorientação) e G12 (Falta de julgamento e Insight). Na apostila de aplicação há instruções adicionais para esses itens. O preenchimento

completo da PANSS deve ser feito após a entrevista checando atentamente a definição e critérios de pontuação de cada item. Recomendamos o avaliador pontuar uma estimativa em rascunho dos itens que forem evidentes durante a entrevista. O módulo B da SCID-5 responde a maior parte dos itens da PANSS, porém o módulo B inclui sintomas do passado e do presente, enquanto que a PANSS o se restringe aos últimos 7 dias.

1= ausente, 2= mínimo, 3= leve, 4= moderado, 5= moderadamente grave, 6= grave, 7= extremamente grave.

Escala Positiva

- P1 – Delírios ()
- P2 - Desorganização conceitual ()
- P3 - Comportamento alucinatorio ()
- P4 – Excitação ()
- P5 – Grandiosidade ()
- P6 – Desconfiança e Perseguição ()
- P7 – Hostilidade ()

Escala Negativa

- N1- Embotamento Afetivo ()
- N2 - Retraimento emocional ()
- N3- Contato pobre ()
- N4- Retraimento social passivo/apático ()
- N5- Dificuldade pensamento abstrato ()
- N6- Falta de espontaneidade e fluência ()
- N7- Pensamento estereotipado ()

Escala de Psicopatologia Geral

- G1 – Preocupação somática ()
- G2 – Ansiedade ()

- G3 – Culpa ()
- G4 – Tensão ()
- G5 – Maneirismo/postura ()
- G6 – Depressão ()
- G7 – Retardo motor ()
- G8 – Falta de cooperação ()
- G9 – Conteúdo incomum do pensamento ()
- G10 – Desorientação ()
- G11 – Déficit de atenção ()
- G12 – Juízo e crítica ()
- G13 – Distúrbio de volição ()
- G14 – Mau controle de impulso ()
- G15 – Preocupação ()
- G16 – Esquiva social ativa ()

TESTE PARA IDENTIFICAÇÃO DE PROBLEMAS RELACIONADOS AO USO DE ÁLCOOL

Teste para Identificação de Problemas Relacionados ao Uso de Álcool (AUDIT)

(0) Nunca (vá para 9-10) (1) Mensalmente ou menos (2) De 2 a 4 vezes ao mês (3) De 3 a 4 vezes por semana (4) 4 ou
mais vezes por semana

- 1- Com que frequência você toma bebidas alcoólicas? _____
- 2- Nas ocasiões em que bebe, quantas doses você costuma beber? _____
- 3- Com que frequência você toma "seis ou mais doses " padrão de uma vez? _____
- 4- Quantas vezes, ao longo dos últimos 12 meses, você achou que não conseguiria para de beber depois de ter começado? _____
- 5- Quantas vezes, por causa do álcool, ao longo dos últimos 12 meses, você não conseguiu fazer o que era esperado de você? _____
- 6- Quantas vezes, ao longo dos últimos 12 meses, depois de ter bebido muito no dia anterior, você precisou beber pela manhã para se sentir melhor? _____
- 7- Quantas vezes, ao longo dos últimos 12 meses, você se sentiu culpado ou com remorso depois de ter bebido? _____
- 8- Quantas vezes, ao longo dos últimos 12 meses, você foi incapaz de se lembrar do que aconteceu na noite anterior por causa de ter bebido? _____
- 9- Alguma vez na vida você já causou ferimentos ou prejuízos a você mesmo ou a outra pessoa após ter bebido? _____
- 10- Alguma vez um parente, amigo, médico ou outro profissional da saúde já se preocupou com o seu modo de beber ou sugeriu que você diminuísse ou parasse de beber?

QUESTIONÁRIO SOBRE TRAUMAS NA INFÂNCIA

Questionário sobre Traumas na Infância (CTQ)

Identificação: _____

Idade: _____ Sexo: _____

As afirmações abaixo se referem a algumas experiências de quando você era criança ou adolescente.

Embora estas afirmações sejam de natureza pessoal, por favor, responda o mais sinceramente possível.

Para cada afirmação, circule a resposta que melhor descreve o que você acha que ocorreu enquanto crescia.

Se você desejar mudar sua resposta, coloque um **X** na antiga e circule a nova escolha.

| Enquanto eu crescia... | Nunca | Poucas Vezes | Às Vezes | Muitas Vezes | Sempre |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1. Eu não tive o suficiente para comer. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. Eu soube que havia alguém para me cuidar e proteger. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. As pessoas da minha família me chamaram de coisas do tipo “estúpido (a)”, “preguiçoso (a)” ou “feio (a)”. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4. Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da família. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. Houve alguém na minha família que ajudou a me sentir especial ou importante. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6. Eu tive que usar roupas sujas. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7. Eu me senti amado (a). | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8. Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 9. Eu apanhei tanto de alguém da minha família que tive de ir ao hospital ou consultar um médico. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 10. Não houve nada que eu quisesse mudar na minha família. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 11. Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 12. Eu apanhei com cinto, vara, corda ou outras coisas que machucaram. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 13. As pessoas da minha família cuidavam umas das outras. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 14. Pessoas da minha família disseram coisas que me machucaram ou me ofenderam. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 15. Eu acredito que fui maltratado (a) fisicamente. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 16. Eu tive uma ótima infância. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 17. Eu apanhei tanto que um professor, vizinho ou médico chegou a notar. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 18. Eu senti que alguém da minha família me odiava. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 19. As pessoas da minha família se sentiam unidas. | • | • | • | • | • |
| 20. Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual. | • | • | • | • | • |
| 21. Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo sexual. | • | • | • | • | • |
| 22. Eu tive a melhor família do mundo. | • | • | • | • | • |
| 23. Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou assistir coisas sobre sexo. | • | • | • | • | • |
| 24. Alguém me molestou. | • | • | • | • | • |
| 25. Eu acredito que fui maltratado (a) emocionalmente. | • | • | • | • | • |
| 26. Houve alguém para me levar ao médico quando eu precisei. | • | • | • | • | • |
| 27. Eu acredito que fui abusado (a) sexualmente. | • | • | • | • | • |
| 28. Minha família foi uma fonte de força e apoio. | • | • | • | • | • |

ESCALA PSP (Escala de Performance Social e Pessoal)

A pontuação é baseada em quatro áreas principais:

- A. Atividades socialmente úteis, incluindo trabalho e estudo
- B. Relacionamentos pessoais e sociais
- C. Autocuidado
- D. Comportamentos inconvenientes e agressivos

Os níveis de funcionamento em outras áreas devem ser considerados para ajustar a pontuação dentro do nível decimal (por exemplo entre 31 e 40). O risco de suicídio não está incluído na escala. O intervalo de tempo recomendado é o último mês, mas outros intervalos podem ser especificados, especialmente se o paciente está em uma crise ou acabou de superá-la.

Ocasional é definido como ocorrendo 3 ou mais vezes no período de referência, ou ocorrendo menos que 3 vezes, porém em circunstâncias e/ou com tal história prévia que o avaliador está convencido de que há um risco de recorrência no futuro próximo (isto é, nos próximos 6 meses). Se o comportamento agressivo está presente ocasionalmente, a pontuação pode ser diminuída de um grau, p. ex., de grave para acentuada.

De 100 a 71 pontos a pontuação significa apenas dificuldades leves, de 70 a 31 há incapacidades evidentes de graus variados e abaixo de 30 o funcionamento da pessoa é tão ruim que é necessário suporte ou supervisão intensiva.

Definições dos níveis de gravidade nas áreas A-C:

| | |
|-------------|--|
| Ausente | |
| Leve | Dificuldades não são evidentes. Perceptíveis apenas para aqueles que têm relacionamento muito próximo com o paciente. |
| Evidente | Evidente, porém não acentuado. Dificuldades claramente percebidas por qualquer pessoa, porém sem interferência substancial na capacidade de o paciente exercer seu papel em determinada área, dado seu contexto sociocultural, idade, sexo e nível educacional. |
| Acentuado | Dificuldades interferem significativamente no exercício de suas funções em determinada área; entretanto, o paciente ainda é capaz de agir sem ajuda profissional ou social, apesar de inapropriadamente e/ou ocasionalmente. Caso ajudado por alguém, pode ser capaz de atingir o nível de funcionamento prévio. |
| Grave | Dificuldades que tornam o paciente incapaz de desempenhar qualquer função em determinada área, caso não ajudado por profissionais, ou que conduzam o paciente a condutas destrutivas, porém sem risco de vida. |
| Muito grave | Prejuízos e dificuldades cuja intensidade representa perigo de vida ao paciente. |

Definições dos níveis de gravidade da área D:

| | |
|-------------|--|
| Ausente | |
| Leve | Grosserias leves, insociabilidade e lamentações. |
| Evidente | Falar alto demais, conversar com outros de forma excessivamente familiar ou comer de maneira socialmente inaceitável. |
| Acentuado | Insultos a pessoas em público, danificar ou destruir objetos, agir frequentemente de maneira socialmente inadequada, mas não de forma perigosa (p. ex., despir-se ou urinar em público). |
| Grave | Ameaças verbais frequentes ou agressões físicas frequentes, sem intenção ou possibilidade de causar ferimentos graves. |
| Muito grave | Atos agressivos frequentes, visando ou com grande chance de causar ferimentos graves. |

Assinalar o grau de incapacidade do paciente para cada área de A a D:

| | Ausente | Leve | Evidente | Acentuado | Grave | Muito grave |
|---|---------|------|----------|-----------|-------|-------------|
| A. Atividades socialmente úteis | | | | | | |
| B. Relacionamentos pessoais e sociais | | | | | | |
| C. Cuidados pessoais | | | | | | |
| D. Comportamentos inconvenientes e agressivos | | | | | | |

Consultar a tabela com os níveis de pontuação e estabelecer o intervalo decimal em que o paciente se encontra (p. ex., 21-30). Em seguida estabelecer, dentro do intervalo decimal, a unidade em que o paciente se encontra, para dar a pontuação final (p. ex., 24).

Níveis de pontuação:

| Intervalos de 10 pontos | Descrições da PSP |
|-------------------------|--|
| 100-91 | Excelente funcionamento nas 4 áreas principais. Ele/ela é considerado por suas boas qualidades. Lida adequadamente com os problemas da vida, está envolvido em ampla gama de interesses e atividades. |
| 90-81 | Bom funcionamento nas 4 áreas principais. Presença apenas de problemas ou dificuldades comuns. |
| 80-71 | Dificuldades leves em uma ou mais áreas de A a C. |
| 70-61 | Dificuldades evidentes, porém não acentuadas, em uma ou mais áreas de A a C ou dificuldades leves em D. |
| 60-51 | Dificuldades acentuadas em uma das áreas de A a C ou dificuldades evidentes em D. |
| 50-41 | Dificuldades acentuadas em duas ou mais áreas de A a C ou dificuldades graves em uma das áreas de A a C com ou sem dificuldades evidentes em D. |
| 40-31 | Graves dificuldades em uma das áreas de A a C e dificuldades acentuadas em pelo menos uma das áreas de A a C ou dificuldades acentuadas em D. |
| 30-21 | Graves dificuldades em duas das áreas de A a C ou grave dificuldade na área D, com ou sem prejuízo nas áreas de A a C. |
| 20-11 | Graves dificuldades em todas as áreas (A a D) ou muito graves em D com ou sem prejuízo nas áreas gerais (A a C). Se o paciente reage a estímulos externos, a pontuação sugerida se situa entre 20 e 16; caso contrário, a pontuação sugerida se situa entre 15 e 11. |
| 10-1 | Falta de autonomia no funcionamento básico com comportamentos extremos, porém sem risco de sobrevivência (pontuação de 10 a 6) ou com risco de sobrevivência, p. ex., risco por desnutrição, desidratação, infecções, incapacidade evidente em reconhecer situações de perigo evidente (pontuação de 5 a 1). |

Intervalo decimal: _____

Pontuação final: _____

ESCALA BRASILEIRA DE SOLIDÃO (UCLA-BR)

ANEXO 1

ESCALA BRASILEIRA DE SOLIDÃO UCLA (UCLA-BR)

Nome: _____

Data de nascimento: _____ Estado civil: _____

Sexo: () Feminino () Masculino Escolaridade: _____

INSTRUÇÕES: Abaixo se encontram várias afirmativas sobre a forma que alguém pode se sentir. Pedimos que leia com atenção e marque com que frequência você se sente como descrito em cada uma das afirmativas abaixo.

| | Nunca | Raramente | Algumas vezes | Frequentemente |
|---|-------|-----------|---------------|----------------|
| Eu me sinto infeliz por fazer tantas coisas sozinho(a). | | | | |
| Eu não tolero ficar tão sozinho(a). | | | | |
| Eu sinto que não tenho companhia. | | | | |
| Eu sinto que ninguém me compreende. | | | | |
| Eu fico esperando as pessoas me ligarem ou escreverem. | | | | |
| Eu sinto que não tenho ninguém a quem eu possa recorrer. | | | | |
| Eu não me sinto próximo(a) a ninguém. | | | | |
| Sinto que meus interesses e ideias não são compartilhados por aqueles que me rodeiam. | | | | |
| Eu me sinto excluído(a). | | | | |
| Eu me sinto completamente sozinho(a). | | | | |
| Eu sou incapaz de me aproximar e de me comunicar com as pessoas ao meu redor. | | | | |
| Eu sinto que minhas relações sociais são superficiais. | | | | |
| Eu me sinto carente de companhia. | | | | |
| Eu sinto que ninguém me conhece realmente bem. | | | | |
| Eu me sinto isolado(a) das outras pessoas. | | | | |
| Sou infeliz estando tão excluído(a). | | | | |
| Para mim é difícil fazer amigos. | | | | |
| Eu me sinto bloqueado(a) e excluído(a) por outras pessoas. | | | | |
| Sinto que as pessoas estão ao meu redor, mas não estão comigo. | | | | |
| Eu me sinto incomodado(a) em realizar atividades sozinho(a). | | | | |

ESCALA CALGARY DE DEPRESSÃO PARA A ESQUIZOFRENIA

Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia (Ecde)

Instruções Gerais

A Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia é projetada para avaliar o nível de depressão em pessoas com esquizofrenia. Deriva originalmente do Exame do Estado Psíquico e da Escala de Hamilton para Depressão, a partir da análise fatorial e da confiabilidade. A confiabilidade e a validade da escala foram posteriormente testadas em amostra separada com utilização de técnicas de análise fatorial confirmatória e análise discriminatória.

A escala é projetada para revelar a presença de depressão, independentemente das outras dimensões psicopatológicas da esquizofrenia, tanto na fase aguda quanto na fase residual da patologia. É sensível a mudança de e pode ser utilizada em diferentes intervalos de tempo.

O examinador tem de ter experiência com pessoas com esquizofrenia e deve desenvolver confiabilidade entre examinadores junto a indivíduos com experiência no uso de instrumentos estruturados. Um examinador experiente deve desenvolver confiabilidade adequada entre cinco e dez entrevistas práticas.

Guia de Entrevista para a Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia

Entrevistador

Faça a primeira pergunta como está escrita. Use as frases que seguem e os qualificadores a seu critério.

O período examinado refere-se às duas últimas semanas, a não ser que esteja estipulado.

OBS: o último item, número 9, é baseado nas observações da totalidade da entrevista.

1. Depressão

Como você descreveria o seu humor nas últimas duas semanas: Você tem estado razoavelmente alegre, ou tem se sentido muito deprimido ou desanimado recentemente? Nas últimas duas semanas, com que frequência você tem se sentido (palavras utilizadas pelo entrevistado)? Todos os dias? O dia inteiro?

0. Ausente

1. Leve Expressa alguma tristeza ou desânimo ao responder.

2. Moderada Humor deprimido evidente, persistindo até metade do período das duas últimas semanas: presente diariamente.

3. Severa Humor marcadamente deprimido, diariamente, por mais da metade do período. Interfere no funcionamento motor e social habitual.

2. Desesperança

Como você vê o seu próprio futuro?

Você vê algum futuro? Ou a vida lhe parece sem esperanças?

Você desistiu ou ainda sente alguma motivação para continuar tentando?

0. Ausente

1. Leve Nas últimas duas semanas teve em alguns momentos desesperança, mas ainda tem algum grau de esperança no futuro.

2. Moderada Desesperança moderada e persistente nas duas últimas semanas. Pode ser convencido a admitir a possibilidade de as coisas ficarem melhor.

3. Severa Desesperança persistente e angustiante.

3. Autodepreciação

Qual é a sua opinião a respeito de si mesmo em comparação com as outras pessoas? Você se sente melhor, não tão bom ou igual à maioria das pessoas?

Você se sente inferior ou sem valor?

0. Ausente

1. Leve Algum sentimento de inferioridade está presente, mas não se sente sem valor.

2. Moderada Sente-se sem valor, mas o sintoma está presente por menos de 50% do tempo.

3. Grave Sujeito considera-se completamente sem valor por mais de 50% do tempo.

Pode ser convencido a admitir o contrário.

4. Idéias de Referência de Culpabilidade

Você tem a sensação de que está sendo responsabilizado ou mesmo acusado injustamente de alguma coisa? De quê? (Não inclua acusações e culpa justificáveis. Exclua delírio de culpa).

0. Ausentes

1. Leves Sujeito sente-se culpado, mas não acusado, por menos de 50% do tempo.

2. Moderadas Sentimento persistente de ser culpado, e/ou ocasionalmente sentimento de ser acusado.

3. Graves Sentimento persistente de ser acusado. Quando confrontado, admite que não é exatamente assim.

5. Culpa Patológica

Você costuma se auto-acusar por pequenas coisas que você fez no passado? Você acha que merece ficar tão preocupado com essas coisas ?

0. Ausente

1. Leve Sujeito sente-se excessivamente culpado por causa de pequenas faltas, mas por menos de 50% do tempo.

2. Moderada Sujeito geralmente (mais de 50% do tempo) se sente culpado por ações cujo significado ele exagera.

3. Grave Sujeito sente-se acusado por tudo o que saiu errado, mesmo que não tenha sido por falta sua.

6. Depressão Matutina

Quando se sentiu deprimido nas duas últimas semanas, você notou em que período do dia se sente mais deprimido?

0. Ausente Sem depressão.

1. Leve Depressão presente, mas sem variação diurna.

2. Moderada Espontaneamente menciona que a depressão é pior no período matutino.

3. Severa Depressão marcadamente pior no período matutino com prejuízo do desempenho, que melhora ao longo da tarde.

7. Despertar Precoce

Você acorda pela manhã mais cedo do que lhe é habitual para você ?

Quantas vezes por semana isso acontece?

0. Ausente Sem despertar precoce.

1. Leve Ocasionalmente acorda (até duas vezes por semana) uma hora ou mais antes do horário habitual de despertar, ou horário que toca o despertador.

2. Moderado Frequentemente acorda cedo (até 5 vezes por semana), uma hora ou mais antes do horário habitual de despertar, ou no horário que toca o despertador.
3. Grave Diariamente acorda 1 hora ou mais antes do horário habitual.

8. Suicídio

Você já sentiu que não valia mais a pena viver? Alguma vez teve vontade de acabar com tudo? O que você pensou que poderia fazer? Chegou realmente a tentar?

0. Ausente
1. Leve Pensamentos freqüentes de estar melhor morto, ou ocasionalmente pensa em suicídio.
2. Moderado Deliberadamente cogitou o suicídio e formulou um plano, mas não chegou a tentá-lo.
3. Grave Tentativa de suicídio destinada a resultar em morte (isto é: morte evitada por descoberta acidental ou o sujeito utilizou um método ineficiente).

9. Depressão Observada

Baseado na observação do entrevistador durante toda a entrevista.

A pergunta "Você tem vontade de chorar?" feita em momentos oportunos da entrevista pode dar informações úteis para essa observação.

0. Ausente
1. Leve Sujeito aparenta tristeza e expressão de alguém que está num velório até mesmo durante alguns momentos da entrevista, envolvendo-se de forma neutra na discussão.
2. Moderada Sujeito aparenta tristeza e expressão de alguém que está num velório durante a entrevista, com a voz monótona e desanimada, e está choroso ou chora em alguns momentos.
3. Grave Sujeito fica em silêncio nos momentos estressantes, com freqüência suspira profundamente e chora abertamente, ou está persistentemente num estado miserável e o examinador tem certeza desse fato.

Complemento SCID-V - PANSS

N5:

1- Pergunte o significado de 2 provérbios: “Mais vale um pássaro na mão do que dois voando”; “Cavalo dado não se olha os dentes”;

2- O significado de 2 provérbios mais simples: “Filho de peixe peixinho é”, “Não adianta chorar o leite derramado”.

3- Pergunte a respeito de 2 classificações dando um exemplo antes: “A maçã e a laranja tem em comum o fato de serem frutas. E o gato e o cachorro?”.

4- Faça uma pergunta que apresente uma imagem concreta, porém exige interpretação: “Qual a diferença entre a criança e o anão?”, “Qual a diferença entre uma casa e um hotel?”

5- Evite provérbios que possam ser facilmente interpretados dentro de vivências delirantes “Quem tem telhado de vidro não atira pedra no do vizinho”., ou que tenham termos religiosos “todo santo ajuda quem cedo madruga”, ou que deem margem a interpretações sexuais “Quem comeu a carne que roa os ossos”

G10:

Pergunte o ano, o mês, o dia do mês o dia da semana. O local onde se encontra, a cidade que mora. Para pacientes muito confusos, pergunte se ele sabe quem são seus acompanhantes, quem são os profissionais que acompanham seu tratamento.

G12:

Considere como o paciente nomeia seu transtorno, como atribui seus sintomas passados ou presentes como reais, e como compreende o uso das medicações.

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO OCULAR

Nome Completo _____

Data: ___ / ___ / ___

Controle

Paciente

| Seleção | Exames | Comentário |
|--------------------------|---|------------|
| <input type="checkbox"/> | Histórico de patologia ocular prévia | |
| <input type="checkbox"/> | Acuidade visual: olho direito e esquerdo | |
| <input type="checkbox"/> | Fundoscopia | |
| <input type="checkbox"/> | Lâmpada de fenda | |
| <input type="checkbox"/> | Pressão intraocular olho direito e esquerdo | |
| DILATAÇÃO | | |
| <input type="checkbox"/> | SD-OCT | |

Exclusão:

lente de correção > -6 ou +6

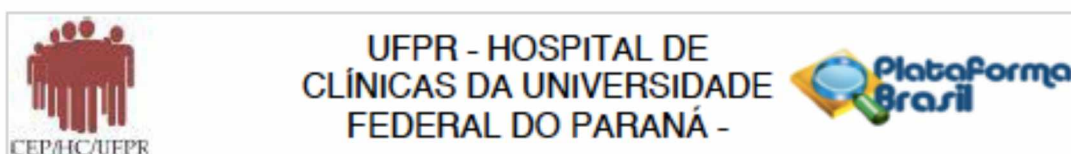
glaucoma

degeneração macular

catarata

outra patologia diagnosticada _____

13 ANEXO 2 - PARECER CONSUBSTANCIADO – CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tomografia de Coerência Óptica de Retina e Inflamação na Esquizofrenia

Pesquisador: Raffael Massuda

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 94098418.4.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.880.389

Apresentação do Projeto:

VIDE PARECER 2.816.204

Objetivo da Pesquisa:

VIDE PARECER 2.816.204

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Incluiu-se no projeto original o risco de quebra de sigilo de identidade e de dados pessoais e a forma a minimizá-lo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não haverá nenhum tipo de intervenção durante o período em que as amostras serão armazenadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Incluiu-se o TCLE para indivíduos controles de forma adequada.

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica, o mesmo deve estar em formatação adequada e com as caixas de rubricas no rodapé das páginas que não contenham assinatura. Após, fazer cópia fiel do TCLE aprovado e rubricado em duas vias: uma ficará com o pesquisador e outra com o participante da pesquisa.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.880.389

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências atendidas. Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e a Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, manifesta-se por aguardar o atendimento às questões acima para emissão de seu parecer final.

De acordo com a Resolução CNS 466/2012 e a Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, as pendências devem ser respondidas exclusivamente pelo pesquisador responsável, no prazo de 30 (trinta) dias, a partir da data de envio do parecer deste CEP/HC/UFPR. Após ultrapassado o prazo o projeto será arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|-------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1131810.pdf | 14/08/2018 14:40:33 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto_marcelo_carriello_cep_resposta.docx | 14/08/2018 14:37:43 | MARCELO ALVES CARRIELLO | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_CONTROLES.docx | 14/08/2018 14:36:46 | MARCELO ALVES CARRIELLO | Aceito |
| Recurso Anexado pelo Pesquisador | carta_resposta_cep.pdf | 14/08/2018 14:32:04 | MARCELO ALVES CARRIELLO | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto_marcelo_carriello.pdf | 17/07/2018 22:53:47 | MARCELO ALVES CARRIELLO | Aceito |
| Outros | termo_de_responsabilidade_com_a_pesquisa.pdf | 17/07/2018 22:50:43 | MARCELO ALVES CARRIELLO | Aceito |
| Outros | termo_guarda_material_biologico.pdf | 17/07/2018 22:49:56 | MARCELO ALVES CARRIELLO | Aceito |
| Outros | termo_de_confidencialidade.pdf | 17/07/2018 22:48:31 | MARCELO ALVES CARRIELLO | Aceito |
| Outros | termo_compromisso_para_utilizacao | 17/07/2018 | MARCELO ALVES | Aceito |

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



CEP/HC/UFPR

Continuação do Parecer: 2.880.380

UFPR - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



CURITIBA, 07 de Setembro de 2018

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)