



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TRANSLACIONAL**

**MARIÉLIA BARBOSA LEAL DE FREITAS**

**CONECTIVIDADE FUNCIONAL E ALTERAÇÕES CLÍNICAS E COGNITIVAS EM**  
**UMA AMOSTRA DE AFRODESCENDENTES COM ESQUIZOFRENIA E**  
**TRANSTORNO BIPOLAR**

**FORTALEZA/CE**  
**2024**

**MARIÉLIA BARBOSA LEAL DE FREITAS**

**CONECTIVIDADE FUNCIONAL E ALTERAÇÕES CLÍNICAS E COGNITIVAS EM  
UMA AMOSTRA DE AFRODESCENDENTES COM ESQUIZOFRENIA E  
TRANSTORNO BIPOLAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Medicina Translacional.

Orientador: Prof. Dr. David Freitas de Lucena

**FORTALEZA/CE  
2024**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

F937c Freitas, Mariélia Barbosa Leal de.  
Conectividade funcional e alterações clínicas e cognitivas em uma amostra de afrodescendentes com Esquizofrenia e Transtorno Bipolar / Mariélia Barbosa Leal de Freitas. – 2024.  
93 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Fortaleza, 2024.  
Orientação: Prof. Dr. David Freitas de Lucena.

1. Esquizofrenia. 2. Transtorno Bipolar. 3. Neuroimagem funcional. I. Título.

CDD 610

---

**MARIÉLIA BARBOSA LEAL DE FREITAS**

**CONECTIVIDADE FUNCIONAL E ALTERAÇÕES CLÍNICAS E COGNITIVAS EM  
UMA AMOSTRA DE AFRODESCENDENTES COM ESQUIZOFRENIA E  
TRANSTORNO BIPOLAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Medicina Translacional.

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. David Freitas de Lucena (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Gilberto Sousa Alves  
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

---

Prof. Dr. Raffael Massuda  
Universidade Federal do Paraná (UFPR)

## **DEDICATÓRIA**

*"Aos pacientes que padecem de doenças psíquicas"*

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. David Freitas de Lucena, pela orientação qualificada e compreensão diante dos obstáculos da pesquisa.

Aos professores convidados para a banca de defesa do mestrado: Prof. Dr. Gilberto Alves e Prof. Dr. Raffael Massuda, pela experiência, conhecimento, sabedoria e colaboração crítica ao trabalho.

Aos professores das disciplinas transcorridas ao longo do mestrado, pelo conhecimento repassado e colegas da turma de mestrado, pelo companheirismo e diálogo durante o percurso da pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Odorico de Moraes, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, pelo suporte institucional e incentivo constante ao estudo.

À equipe de suporte administrativo do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, em especial a Ludilene Ponte, pelo auxílio imensurável na execução dos projetos.

Aos meus pais, irmãos, e a minha família: meu querido esposo Fabrício e ao meu amado filho Luís Miguel pelo apoio contínuo.

À Universidade Federal do Ceará (UFC) e ao Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) por tão marcante oportunidade.

"Há verdadeiramente duas coisas diferentes: saber e crer que se sabe. A ciência consiste em saber; em crer que se sabe reside a ignorância."

HIPÓCRATES

**Conectividade funcional e alterações clínicas e cognitivas em uma amostra de afrodescendentes com esquizofrenia e transtorno bipolar. Mariélia Barbosa Leal de Freitas Orientador: David Freitas de Lucena. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional. Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina, UFC. Fortaleza, 2024.**

## **RESUMO**

**Introdução:** A ressonância magnética funcional em estado de repouso (Rs-fMRI) tem avançado em pesquisas de pacientes com transtorno bipolar (TB) e esquizofrenia (SZ) evidenciando anormalidades na conectividade cerebral e nas redes cerebrais, com destaque para a conectividade funcional alterada na rede modo padrão (DMN), rede frontoparietal (FPN) e rede de saliência (SN). O objetivo desta pesquisa foi correlacionar achados de Rs-fMRI da conectividade funcional das redes cerebrais e sintomas clínicos, cognitivos e experiências traumáticas precoces em amostra com afrodescendentes (negros) e indígenas. **Materiais e métodos:** A amostra da pesquisa é proveniente de uma extensão da parceria com o Brasil do estudo Genético de Coorte em Psiquiatria (GPC), na região Nordeste, estado do Maranhão. Composta por 62 indivíduos com SZ (n=20), TB (n=21) e controles saudáveis (HC, n=21) de etnia africana e indígena. Foram aplicados testes cognitivos, clínicos (Di-PAD), escala de trauma precoce (ETISR-SF) e ansiedade social de Liebowitz (LSAS). Avaliação funcional cerebral realizada através de ressonância magnética. **Resultados:** Correlação negativa importante entre a eficiência global (GE) na rede de modo padrão direita e os itens mania, humor irritável e pensamentos acelerados no grupo TB; Correlação negativa da GE na rede de atenção dorsal direita (DAN) e o item psicose/alucinações no grupo SZ; Item castigo físico (ETISR-SF) e a desativação da FPN esquerda em SCZ. **Conclusão:** O processo de ativação e/ou desativação das redes cerebrais DMN, FPN, DAN e límbica foram correlacionados com sintomas de psicose, alteração do humor, histórico de castigo físico e desenvolvimento mais precoce da esquizofrenia e transtorno bipolar. A manifestação precoce de transtornos mentais e a exposição à traumas infantis está relacionado a disfunção de redes cerebrais. Uma vez que a maior parte dos estudos são com amostras caucasianas e asiáticas, nosso estudo acrescenta dados sobre a etnia afrodescendente e indígena, grupos sub-representados em pesquisas deste tema.

**Palavras-chave:** Esquizofrenia; Transtorno Bipolar; Neuroimagem funcional.



**Functional connectivity and clinical and cognitive changes in a sample of people of African descent with schizophrenia and bipolar disorder. Mariélia Barbosa Leal de Freitas Advisor: David Freitas de Lucena. Master's dissertation. Postgraduate Program in Translational Medicine. Medicines Research and Development Center, Faculty of Medicine, UFC. Fortaleza, 2024.**

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Resting state functional magnetic resonance imaging (Rs-fMRI) has advanced research on patients with bipolar disorder (BD) and schizophrenia (SZ), highlighting abnormalities in brain connectivity and specific networks, with emphasis on altered functional connectivity in default mode network (DMN), frontoparietal network (FPN), and salience network (SN). The objective of this research was to correlate Rs-fMRI findings of the functional connectivity of cognitive networks and clinical and cognitive symptoms and early traumatic experiences in a sample of Afro-descendants (blacks) and indigenous people. **Materials and methods:** The research sample comes from an extension of the partnership with Brazil of the Genetic Cohort in Psychiatry (GPC) study, in the Northeast region, state of Maranhão. Composed of 62 individuals with SZ (n=20), BD (n=21) and tall controls (HC, n=21) of African and indigenous ethnicity. Cognitive, clinical tests (Di-PAD), early trauma scale (ETISR-SF) and Liebowitz social anxiety (LSAS) were applied. Functional assessment carried out using magnetic resonance imaging. **Results:** Important negative correlation between global efficiency (GE) in the right default mode network and the items mania, irritable mood and racing thoughts in the BD group; Negative correlation of GE in the right dorsal attention network (DAN) and the item psychosis/hallucinations in the SZ group; Physical punishment item (ETISR-SF) and deactivation of the left FPN in SCZ. **Conclusion:** The process of activation and/or deactivation of the DMN, FPN, DAN and limbic administrative networks were correlated with symptoms of psychosis, mood changes, history of physical punishment and earlier development of schizophrenia and bipolar disorder. The early manifestation of mental disorder and exposure to childhood trauma is related to the dysfunction of electrical networks. Since most studies are with Caucasian and Asian samples, our study adds data on Afro-descendant and indigenous ethnic groups, groups that are underrepresented in research on this topic.

**Keywords:** Schizophrenia; Bipolar disorder; Functional neuroimaging.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Correlações significativas entre medidas clínicas e GE em redes distintas no grupo SZ através de gráficos de dispersão.....	30
Figura 2 - Correlações significativas entre dados clínicos e GE das redes no grupo SZ através de mapas de superfície.....	30
Figura 3 - Correlações significativas entre medidas clínicas e cognitivas e GE em redes distintas no grupo TB através de gráficos de dispersão.....	32
Figura 4 - Correlações significativas entre os dados clínicos e cognitivos e GE de redes distintas no grupo TB através de mapas de superfície.....	33

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos da amostra.....	25
Tabela 2 - Pontuações médias das escalas e questionários entre grupos clínicos .....	26
Tabela 3 - Diferenças significativas na eficiência média global das regiões da rede de interesse entre transtorno bipolar, esquizofrenia e controles saudáveis .....	27
Tabela 4 - Correlações significativas entre parâmetros clínicos e eficiência global média das regiões de interesse na SZ e TB.....	28
Tabela 5 - Correlações significativas entre parâmetros cognitivos e eficiência global média das regiões de interesse em SZ e TB .....	29

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACT- Teste de Atenção Concentrada  
ANOVA- Análise de Variância  
CEP- Comitê de Ética em Pesquisa  
CFL- Córtex Frontal Lateral  
CID-10 Classificação Internacional de Doenças 10 edição  
CPF- Córtex pré-frontal  
DAN- Rede de Atenção Dorsal  
Di-PAD- Entrevista Diagnóstica para Psicose e Transtornos Afetivos  
DNM - Rede Modo Padrão  
DSM 5- Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5  
ETISR-SF- Auto-relato inventário de trauma precoce - Formulário Curto  
FC- Conectividade funcional  
FPN- Rede Frontoparietal  
GE- Eficiência Global  
HC- Controles Saudáveis  
LSAS- Escala de Ansiedade Social de Liebowitz  
MTL- Rede do Lobo temporal medial  
PANSS- Escala de Síndrome Positiva e Negativa  
PCC- Córtex Cingulado Posterior  
PON- Rede Parietooccipital  
RAVLT- Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey  
RMf- Ressonância Magnética Funcional  
ROCF- Figura Complexa de Rey-Osterreith  
rs-fMRI- Ressonância Magnética Funcional em estado de repouso  
SAL- Rede de saliência  
SMN- Rede Somatomotora  
SZ- Esquizofrenia  
TB- Transtorno Bipolar  
TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
TMT- Teste das Trilhas  
VAN- Rede de Atenção Ventral

VIS- Rede Visual

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUCAO</b> .....	15
<b>1.2 Objetivos</b> .....	16
<i>1.2.1 Objetivo primário</i> .....	16
<i>1.2.2 Objetivos secundários</i> .....	17
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	17
<b>2.1 Fisiopatologia das psicoses afetivas e não afetivas</b> .....	17
<b>2.2 Ressonância magnética funcional em estado de repouso</b> .....	18
<b>2.3 Estudo da conectividade cerebral e técnicas de análise na RS-FMRI</b> .....	19
<b>2.4 Redes cerebrais no estado de repouso e repercussões na fisiopatologia da esquizofrenia e transtorno bipolar</b> .....	20
<b>2.5 Estudo genético de coorte em psiquiatria (GPC)</b> .....	21
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	22
<b>3.1 Protocolo do estudo GPC e considerações éticas</b> .....	22
<b>3.2 Amostra e critérios de inclusão e exclusão</b> .....	22
<b>3.3 Avaliação clínica da amostra</b> .....	23
<b>3.4 Avaliação cognitiva</b> .....	24
<b>3.5 Etapas de aquisição de dados de imagem, pré-processamento, construção de redes e cálculo da eficiência global (GE)</b> .....	24
<b>3.6 Análise estatística</b> .....	25
<b>4 RESULTADOS</b> .....	25
<b>4.1 Grupo SZ e variáveis clínicas</b> .....	29
<b>4.2 Grupo SZ e variáveis cognitivas</b> .....	30
<b>4.3 Grupo TB e variáveis clínicas</b> .....	31
<b>4.4 Grupo TB e variáveis cognitivas</b> .....	32
<b>4.5 Grupo HC e variáveis clínicas e cognitivas</b> .....	33
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	33
<b>5.1. Conectividade funcional de redes cerebrais afetadas e sintomas clínicos e cognitivos na esquizofrenia</b> .....	34
<b>5.2 Conectividade funcional das redes cerebrais afetadas e sintomas clínicos e cognitivos no transtorno bipolar</b> .....	36
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	39
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	41
<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO</b> .....	51

<b>APÊNDICE B- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO CONTROLES SAUDÁVEIS.....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXO A- ARTIGO PUBLICADO .....</b>	<b>60</b>
<b>ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP .....</b>	<b>61</b>
<b>ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CONEP .....</b>	<b>66</b>
<b>ANEXO D- ENTREVISTA DIAGNÓSTICA PARA PSICOSE E TRANSTORNOS AFETIVOS (DI-PAD).....</b>	<b>84</b>
<b>ANEXO E- ETISR-SF- AUTORRELATO DE INVENTÁRIO DE TRAUMA PRECOCE .....</b>	<b>89</b>
<b>ANEXO F- ESCALA DE SINTOMAS POSITIVOS E NEGATIVOS DA ESQUIZOFRENIA- PANSS.....</b>	<b>90</b>
<b>ANEXO G- ESCALA DE ANSIEDADE SOCIAL DE LIEBOWITZ (LSAS).....</b>	<b>91</b>
<b>ANEXO H- QUESTIONÁRIO DE RASTREIO DO GPC- VERSÃO PORTUGUÊS ....</b>	<b>92</b>

## 1 INTRODUCAO

A Esquizofrenia (SZ) e o Transtorno Bipolar (TB) configuram as patologias mais graves dentro da neuropsiquiatria. São morbidades crônicas, debilitantes, de difícil diagnóstico e que compartilham entre si fisiopatologias comuns e tratamentos farmacológicos semelhantes. Quando não tratadas adequadamente, provocam disfunções cognitivas, emocionais e comportamentais, além de gerar altos custos financeiros e sociais pela necessidade de tratamento continuado com fármacos de alto custo e direcionamento de familiares para amparar o paciente (Spreng *et al.*, 2019). A SZ (no passado chamada de Dementia Praecox) apresenta historicamente sintomas positivos e negativos: delírios, alucinações, avolia, comportamento e discurso desorganizado, com prejuízo no funcionamento (autocuidado, relações interpessoais e trabalho) levando inexoravelmente o paciente não tratado a incapacidade e apraxia (APA, 2013).

Além destes sintomas clássicos, se percebe a existência de dimensões de sintomas afetivos, cognitivos e sintomas disruptivos de agressividade. Testes cognitivos demonstram déficit na atenção, memória, funções executivas e outras áreas cerebrais que podem preceder o surgimento da psicose reforçando a hipótese do neurodesenvolvimento associado a uma sequência de "HITS" ou "quebra" onde se apresentaria o conceito de neuroprogressão e neurodegeneração da SZ (Narayan *et al.*, 2008; Lefort-Besnard *et al.*, 2018; Limongi *et al.*, 2020).

O TB, é recorrente, cíclico, com oscilações de humor e energia cerebral. É uma das principais causas de incapacidade, afetando 1% da população. Apresenta a fase de mania ou hipomania: humor irritável ou expansivo, necessidade de sono reduzida, pressão por fala, senso de razão aumentado, aumento da atividade dirigida a objetivos, possível envolvimento em situações de risco/exposição (APA, 2013). A fase de mania pode vir acompanhada de sintomas psicóticos aumentando a gravidade do episódio. Na depressão bipolar, os sintomas podem ser semelhantes ao do Transtorno Depressivo Maior (TDM): humor deprimido ou apático, insônia ou hipersonia, aumento ou redução de apetite, autoestima baixa, pensamentos autodepreciativos, sensação de culpa, incapacidade etc (APA, 2013). Alguns sintomas podem ser sugestivos, mas não patognomônicos da depressão bipolar: hipersonia, paralisia de chumbo e aumento de apetite. (Yatham *et al.*, 2018); (Ching *et al.*, 2022).

Muitos pesquisadores têm se dedicado ao estudo da conectividade cerebral e suas alterações em sujeitos esquizofrênicos e bipolares (Menon, 2011; Yu *et al.*, 2012; Dawson; Morris; Pratt, 2015). O estudo das redes cerebrais, da anatomia que abrange tais redes e o



processo de hiper ou hipoativação delas são promissores e podem sugerir melhor compreensão do funcionamento cerebral durante as diversas fases destes transtornos (Jimenez et al., 2019).

A ressonância magnética funcional em estado de repouso tem sido muito utilizada para caracterização da conectividade cerebral nas desordens psiquiátricas e das redes cerebrais que apresentam funcionamento aberrante no estado de repouso (Heuvel; Pol, 2010). As redes que apresentam maiores prejuízos na conectividade funcional nos quadros de SZ e TB são a rede de modo padrão (DMN), rede de saliência e rede frontoparietal (FPN) (Gao *et al.*, 2023). Outras redes tais como a rede visual, rede somatomotora, rede atenção e rede límbica também já demonstram desconexões em estudos mais recentes (Luo *et al.*, 2018);

Estudos com avaliação da conectividade cerebral podem ser relacionados com sintomas clínicos e cognitivos da SZ e TB, através de escalas e testes aplicados em pacientes com a finalidade de compreender melhor a fisiopatologia/ psicopatologia das doenças mentais, a relação entre indivíduos que não recebem diagnóstico, mas apresentam endofenótipos das patologias e detectar possíveis marcadores para auxiliarem no diagnóstico precoce dos transtornos (Menon, 2011; Massuda *et al.*, 2013; Hummer *et al.*, 2020). Além disso, outras variáveis como experiências traumáticas na infância e adolescência também tem correlação com redes cerebrais aberrantes, diátese de surtos e neuroprogressão em SZ e TB (Popovic *et al.*, 2019).

Diante das considerações expostas, fomos motivados a realizar o estudo da correlação de conectividade cerebral, parâmetros clínicos, cognitivos e experiências traumáticas em uma amostra de afrodescendentes (negros) e indígenas com esquizofrenia e transtorno bipolar. A amostra é proveniente de um braço brasileiro do Estudo Genético de Coorte em Psiquiatria (GPC), no estado do Maranhão. A escolha dos grupos étnicos supracitados ocorreu devido à escassez de pesquisas sobre conectividade funcional com tais etnias.

## **1.2 Objetivos**

### ***1.2.1 Objetivo primário***

Verificar a correlação entre conectividade funcional e parâmetros clínicos, cognitivos e experiências traumáticas através de ressonância magnética funcional em estado de repouso em pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar não-caucasianos.

### **1.2.2 Objetivos secundários**

- Avaliar o perfil sociodemográfico, clínico e cognitivo dos pacientes com transtorno bipolar e esquizofrenia através de questionários, escalas e testes neuropsicológicos.

- Identificar as principais alterações da eficiência global e conectividade funcional das redes cerebrais afetadas em pacientes com TB e SZ de origem afrodescendente (negros) e indígena em comparação com controles saudáveis (HC).

- Correlacionar os dados cognitivos e clínicos de pacientes esquizofrênicos e bipolares com a eficiência global e conectividade funcional das redes cerebrais afetadas.

-Verificar as redes funcionais relacionadas com a exposição a situações traumáticas precoces na Esquizofrenia e Transtorno Bipolar.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Fisiopatologia das psicoses afetivas e não afetivas**

Sabe-se que a etiologia dos transtornos psiquiátricos ainda não é completamente compreendida. Um obstáculo para o entendimento da etiologia é a interação de numerosas variáveis (Lieberman *et al.*, 2002). Neste contexto, a neuroquímica ainda prevalece e procura explicar os processos fisiopatológicos da maioria dos transtornos biológicos atuais englobando o conceito espectral desde indivíduos assintomáticos até aqueles gravemente psicóticos (Rodrigues *et al.*, 2018).

É de nota a interpolação entre a Esquizofrenia e Transtorno Afetivo bipolar, justificado pela existência de indivíduos que parecem coexistir entre os dois diagnósticos, ou que evoluem ao longo do tempo com prognóstico pobre e transitam entre os diagnósticos de categorias. (Mechawar; Savitz 2016). Este grupo de patologias caracteriza-se por etiologia multifatorial, englobando alterações genéticas, no neurodesenvolvimento e vulnerabilidades ambientais precoces, especialmente sofrimento perinatal e traumas sugere que o transtorno seja poligênico. (Magioncalda; Martino, 2022).

Evidências indicam ainda que o traço psicótico é um transtorno sutil do desenvolvimento e posterior da plasticidade cerebrais. Alterações na migração neuronal, sinaptogênese e “poda” neuronal são associadas ao aparecimento subsequente da doença (Rodrigues *et al.*, 2018).

Os mecanismos fisiopatológicos destes transtornos envolvem mudanças no processamento de informações e na perda neuronal após cronificação. Alterações em diferentes sistemas de neurotransmissores e rede neuronais estão envolvidas na fisiopatologia dos

sintomas característicos das psicoses (Anderson; Maes, 2015; Magioncalda; Martino, 2022). Dentre estes, os sistemas dopaminérgico e glutamatérgico têm sido os mais investigados, embora estudos também indiquem o envolvimento em outros sistemas, como o Gabaérgico, serotoninérgico, colinérgico, nitrérgico, imuno-inflamatório, opióide, além da hipótese de alterações na membrana fosfolipídica das células neuronais (Anderson; Maes, 2015); (Northoff *et al.*, 2021).

## **2.2 Ressonância magnética funcional em estado de repouso**

A ressonância magnética funcional (RMf) é uma ferramenta de neuroimagem que permitiu um avanço no conhecimento das funções cerebrais e análise *in vivo* das possíveis alterações que se correlacionam com as síndromes clínicas que denominamos na atualidade de esquizofrenia e transtorno bipolar (Heuvel; Pol, 2010). A RMf além da aquisição de imagens do córtex cerebral, substância cinzenta e líquido, já adquiridas pela ressonância magnética, permite diferenciar a atividade neuronal, através do influxo de sangue oxigenado na área ativada e compreender fenômenos psiquiátricos através de substrato neurofuncional (Arcuri; Mcguire, 2001).

A vantagem da RMf para fins de estudos científicos é a aquisição de imagens rápidas, sendo um método não invasivo, dinâmico e que não emite radiação. Entretanto, apresenta como uma das desvantagens a estrutura fechada que causa ansiedade e sensação de claustrofobia em parte dos indivíduos, atrapalhando a execução do exame (Murphy; Brunberg, 1997). Uma vez realizada em bloco, a RMf permite analisar uma tarefa que esteja em investigação de estudo em fase ativa, repouso e fase inativa evidenciando diferenças na ativação cerebral nas fases e suas possíveis correlações com sintomas da SZ e TB (Arcuri; Mcguire, 2001).

Os neurônios, tratos neuronais e feixes de células da glia geram flutuações de alta e baixa frequência. A Ressonância magnética funcional em estado de repouso (Rs-fMRI) tem sido útil para avaliar a atividade funcional basal de circuitos neuronais, na ausência de estímulos cognitivos ou sensoriais, com flutuações de baixa frequência, ou seja, menor que 1 hertz, provenientes de regiões anatômicas diferentes, mas conectadas funcionalmente (Murphy; Brunberg, 1997). Um dos pioneiros em pesquisas de Rs-fMRI foi realizado por Biswal (2012). Tem como vantagem a aplicabilidade em diversos tipos de pacientes, desde bebês até indivíduos com alteração do nível de consciência, exigindo pouco esforço do paciente e fácil aquisição de sinal (Cole; Smith, 2010; Smitha, *et al.*, 2017).

Na análise do sinal BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent), o contraste dependente do nível de oxigenação do sangue sendo este o fenômeno de base da avaliação do

exame. O sinal BOLD que é emitido por diferenças entre hemoglobina oxigenada e não-oxigenada é sensível a respiração, batimentos cardíacos e depende do fluxo, volume sanguíneo e metabolismo cerebral de oxigênio (Power *et al.*, 2012). Apesar do cérebro se apresentar em estado de repouso, as flutuações de baixa frequência emitidas nesse processo refletem que há um consumo de 60-80% da energia cerebral, ao passo que executando uma atividade, o metabolismo do cérebro tem aumento inferior a 5% (Power *et al.*, 2012; Smitha *et al.*, 2017).

### **2.3 Estudo da conectividade cerebral e técnicas de análise na RS-fMRI**

O cérebro pode ser avaliado através da anatomia (morfologia, volume), fisiologia (metabolismo, perfusão) e função, assim denominada de conectividade cerebral. A conectividade cerebral é dividida em estrutural e funcional (Manelis *et al.*, 2016). A nossa pesquisa realizou estudo da conectividade funcional de pacientes esquizofrênicos e bipolares. Sabe-se que nos transtornos mentais a conectividade funcional está alterada e pela facilidade com que se executa a Rs-fMRI, torna-se um método bastante promissor e que no futuro pode ser utilizado junto a critérios clínicos para avaliar estadiamento da doença e direcionar tratamentos mais personalizados (Woodward; Cascio, 2015; Keshavan *et al.*, 2020).

O cérebro é dividido em regiões anatômicas distintas e essas regiões podem estar unidas funcionalmente através de redes e tratos que atuam de modo sincrônico criando assim, o termo conectividade funcional, (FC, do inglês: functional connectivity), ou seja, a FC avalia as redes cerebrais que atuam em conjunto, sendo hiper ou hipoativas no estado de repouso (Li *et al.*, 2009). Van *et al* (2010), definiu FC como regiões diferentes que eram estimuladas por estímulos neuromoduladores. A rede também é conceituada graficamente como um conjunto de nós ou hubs e as conexões(grafos) relacionadas entre eles (Li *et. al*, 2009).

As principais técnicas para avaliar a conectividade cerebral são: método baseados em sementes, Teoria de Grafos (TG) e ICA (Independent Component Analysis). (Fox *et al.*, 2005; Mônaco, 2017). O método baseado em sementes se baseia na escolha de uma região de interesse (semente) e regiões que deseja comparar (voxels) e calcula-se então a correlação de sinal BOLD dessas regiões. Como resultado, um alto coeficiente de correlação significa que as áreas são conectadas funcionalmente (Woodward; Cascio, 2015).

Biswal (2012), propôs o primeiro método utilizado para estudar as redes em estado de repouso através da análise baseada em sementes ou ROI (regiões de interesse). É realizada uma seleção de uma ROI e correlação dessa semente com outros voxels (regiões do cérebro), produzindo um mapa de conectividade funcional. Por ser um método dependente das regiões

definidas pelo operador, torna-se desafiador avaliar o cérebro completo, geralmente definindo algumas regiões anatômicas como alvo do estudo (Biswal, 2012).

A FC tem sido utilizada como indicador da integridade das redes cerebrais na avaliação de doenças do cérebro. (Biswal, 2012; Salmon; Leoni, 2019). A técnica ICA é utilizada para detectar a topografia de regiões cerebrais distintas que apresentam oscilação temporal sincrônica (Salmon; Leoni, 2019).

A TG envolve redes ou grafos desenvolvidos com auxílio da matemática. O grafo é uma rede com elementos interligados com nodos (células ou conjunto de células neuronais) e arestas (sinapses ou circuitos) envolvidos (Bullmore; Sporns, 2009). As métricas utilizadas na TG são: GE (eficiência global), grau do nodo, coeficiente de agrupamento etc. GE avalia a integração cerebral e está relacionada a eficiência da rede trocar informações a nível global, ou seja, uma rede que está conectada e com bom desempenho tem eficiência global máxima. GE reduzida está presente em redes disfuncionais (Mônaco, 2017).

#### **2.4 Redes cerebrais no estado de repouso e repercussões na fisiopatologia da esquizofrenia e transtorno bipolar**

Podemos dividir categoricamente as principais redes cerebrais estudadas no estado de repouso em dois grupos: Rede sensório-motoras e Rede de Associação (Seitzman *et. al.*, 2019). O primeiro grupo engloba a Rede Somatomotora (SMN), Rede Visual (VIS) e Rede Auditiva (AUD). O segundo grupo é derivado de redes do córtex associativo: Rede de Modo Padrão (DMN), Rede de Atenção dorsal (DAN), Rede de Atenção ventral (VAN), Rede Frontoparietal (FPN), Rede de saliência (SAL), Rede Parietooccipital (PON), Rede do Lobo Temporal Medial (MTL) e fora do córtex cerebral a Rede Límbica (Seitzman *et. al.*, 2019).

A SMN foi a primeira a ser descoberta e está relacionada às áreas de 1-4 de Brodmann. Disfunções conectivas da rede geram prejuízos motores nos pacientes. (BISWAL *et al.*, 1995; LI *et al.*, 2022). A rede visual tem anatomia na região no córtex occipital (área 17 de Brodmann) e a rede auditiva (córtex auditivo primário, ínsula e giro temporal superior). Prejuízos nessas redes levam a déficits visuais, auditivos e de linguagem, respectivamente. (BUCKNER, YEO, 2014; Sadaghiani; Hesselmann; Kleinschmidt, 2009).

A DMN tem sido alvo de muitas pesquisas pois as alterações de conectividade funcional estão envolvidas em diversas desordens mentais (Autismo, Esquizofrenia, Transtorno Bipolar, Alzheimer, Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (Harikumar *et al.*, 2021). A DMN se torna mais ativa em situações de repouso. Sua grande abrangência anatômica a define como a maior rede cerebral do estado de repouso (Menon, 2023).

Tal rede está envolvida nos processos mentais de cognição social, memória episódica e autobiográfica, autorreferência e introspecção (Menon, 2023; Woodward; Cascio, 2015) (Alexopoulos *et al.*, 2012). Anatomicamente a DMN abrange córtex pré-frontal medial (mPFC), pré-cúneo, córtex cingulado posterior (PCC) e córtex parietal inferior (Buckner *et al.*, 2019).

A FPN envolve processos cognitivos e emocionais (adaptação e resolução de tarefas, mudanças do foco atencional, armazenamento temporário de informações, reconhecimento de estímulos (Marek; Dosenbach, 2018). Consiste, anatomicamente, no córtex pré-frontal dorsolateral, giro frontal superior e médio e lobo parietal inferior e está associada a conexões disfuncionais em SZ e TB (Yuk *et al.*, 2020).

A DAN envolve à orientação voluntária e atenção seletiva principalmente diante de distratores. Falhas na rede causam prejuízos no processamento sensorial, com déficits na percepção visual e na atenção (Lanssens *et al.*, 2020). As regiões anatômicas da rede dorsal incluem o córtex frontal, córtex parietal posterior e córtex temporal médio (Ptak; Schnider, 2010).

Além das redes cerebrais supracitadas, existem outras que também exercem papel complementar no processo de conectividade funcional e uma vez funcionalmente afetadas repercutem através de prejuízos clínicos e cognitivos nos diversos transtornos psiquiátricos (Seitzman *et al.*, 2019).

## **2.5 Estudo genético de coorte em psiquiatria (GPC)**

O presente estudo foi derivado de um braço da pesquisa Genomic Psychiatric Cohort Study (GPC). O estudo é constituído por uma coorte clínica de pacientes SZ (n=10,000), pacientes TB (n=5,000), familiares dos pacientes (n=3,000) e controles saudáveis sem história pessoal ou familiar de SZ e TB (n=15,000). O banco de dados está armazenado na Universidade do Sul da Califórnia. A professora Dolores Malaspina coordena o laboratório InSPIRES na Universidade de Nova York da Escola de Medicina, no departamento de psiquiatria, sendo um dos pólos principais do GPC nos Estados Unidos.

O GPC tem como objetivo formar uma base de dados genéticos e clínicos e devido as diferentes origens étnicas observarem diferentes genes ligados a SZ e TB.

O GPC em parceria com pesquisadores brasileiros, tem como pesquisador principal do estudo no Brasil, o professor Dr. André B. Veras, do Grupo de Pesquisa Translacional em Saúde Mental da Universidade Católica Dom Bosco. O pólo Nordeste é coordenado pelo Professor

Dr. Gilberto Sousa Alves. Nossa amostra é uma extensão do estudo GPC no Brasil e foi formada por pacientes da região nordeste, especificamente no estado do Maranhão.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 Protocolo do estudo GPC e considerações éticas**

A amostra do nosso estudo faz parte do braço da pesquisa brasileira do GPC, envolvendo afrodescendentes (negros) e indígenas com diagnóstico de SZ e TB, avaliados no pólo nordestino, no estado do Maranhão. O estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CAAE 45604215.3.1001.5162), com parecer consubstanciado do CEP E CONEP (ambos em anexo).

Os sujeitos foram, primeiramente, informados sobre a pesquisa pelo corpo clínico. Todos os sujeitos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) em anexo, após receberem uma explicação completa dos procedimentos do estudo, com autorização adicional por escrito obtida dos familiares dos sujeitos, de acordo com o protocolo estabelecido pela Declaração de Helsinque e suas respectivas alterações, bem como as normas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

#### **3.2 Amostra e critérios de inclusão e exclusão**

Trata-se de uma análise exploratória com amostra constituída por 62 participantes com diagnóstico de TB (20 pacientes), SZ (21 pacientes) de acordo com critérios de CID 10 e/ou DSM IV e /ou DSM V e HC (21 controles saudáveis) sem diagnóstico do eixo I (DSM-IV). A coleta de dados foi realizada no período de julho de 2017 a abril de 2019, antes da pandemia de COVID-19, no hospital psiquiátrico Nina Rodrigues, em São Luís (Brasil), no ambulatório de psicose e humor.

Foram excluídos da pesquisa pacientes com distúrbio mentais orgânicos: Tumor cerebral, SIDA, hepatite, traumatismo craniano grave, infecção do SNC, deficiência intelectual, histórico pré-mórbido crítico de dependência de drogas ilícitas ou álcool.

Os indivíduos foram entrevistados e examinados juntamente com seus familiares/responsáveis por psiquiatras do HNR para complementar o seu histórico médico e realizar julgamento clínico da resposta do cuidador ou paciente na execução da pesquisa. Em casos de pacientes que apresentaram dificuldades na execução dos testes, o questionário foi readaptado ao nível cognitivo e cultural sem comprometer a confiabilidade do teste. Os registros médicos oficiais de todos os indivíduos foram revisados e levados para apreciação da equipe de coordenadores da pesquisa GPC no Brasil.

Os pacientes com SZ e TB que compuseram a amostra eram provenientes do grupo de pacientes do ambulatório de psicose e transtornos afetivos do Hospital Nina Rodrigues (HNR) no Maranhão. Os pacientes encontravam-se estabilizados e em uso de medicação que não sofreu alteração/ajustes no período da coleta. Durante uma semana, em média, cada paciente realizava os testes cognitivos e questionários no ambulatório. Além disso, havia coleta de sangue que era enviada para o GPC-EUA. Adicionalmente, nossa equipe submeteu os pacientes ao exame de neuroimagem funcional.

### **3.3 Avaliação clínica da amostra**

Devido a parceria do GPC com o Brasil fomos convidados a participar ativamente na pesquisa. A equipe de psiquiatras do HNR vinculada a Residência Médica, no estado do Maranhão realizou participação na captação de pacientes e aplicação de questionários e escalas. A avaliação clínica para diagnóstico de esquizofrenia e transtorno bipolar foi realizada através da Entrevista Diagnóstica para Psicose e Transtornos Afetivos (Di-PAD) (ANEXO D), uma entrevista baseada nos algoritmos da CID-10 e do DSM IV- SCID-1. Através do questionário também foi avaliado o ajustamento pré-mórbido ao trabalho, contexto educacional, o início e a duração do transtorno e a gravidade dos sintomas de humor e psicose.

Na avaliação da ocorrência de traumas foi utilizado o Early Trauma Inventory Self Report-Short Form- Autorrelato de inventário de trauma precoce (ETISR-SF), que incluiu traumas que ocorreram em idade inferior a 18 anos, composto por 27 itens que podem ser respondidos com sim ou não e divididos em 3 categorias: traumas gerais, castigo físico, abuso sexual e abuso emocional. Essa escala foi traduzida para o português e adaptada para o contexto do Brasil com validade e confiabilidade, apresentando indicadores adequados (Bremner et al., 2007; Gabínio et al., 2018; Osório et al., 2013), (ANEXO E).

A avaliação dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia foi realizada através da Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) uma versão validada em português brasileiro. (Chaves e Shirakawa, 1998; Kay; Fiszbein; Opler, 1987), (ANEXO F). Os sintomas de ansiedade social da amostra (medo e evitação) foram avaliados pela Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (LSAS) versão validada em português (Santos *et al.*, 2013; Liebowitz, 1987), (ANEXO G). O questionário de rastreio GPC foi aplicado para avaliação da idade atual, etnia do sujeito da pesquisa, etnia dos pais e avós maternos e paternos do sujeito (ANEXO H).



### 3.4 Avaliação cognitiva

O perfil cognitivo da amostra foi caracterizado por uma bateria de testes neuropsicológicos compostos por versões brasileiras validadas dos seguintes testes:

- Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) (Malloy-Diniz *et al.*, 2007; Rey, 1958) que analisa a memória declarativa episódica e os processos relativos ao armazenamento ou recuperação de informações.

- Teste de Atenção Concentrada (AC) (Cambraia, 2009), que avalia capacidade do sujeito manter a atenção sustentada em determinada atividade por um intervalo de tempo.

- Figura Complexa de Rey-Osterrieth (ROCF) para habilidades de construção visuoespaciais, planejamento e desenvolvimento de estratégias, recuperação de memória, memória de trabalho (Frank; Landeira-Fernandez, 2008; Osterrieth, 1944).

- Teste de trilha (TMT) A e B para acessar capacidade de engajamento mental, memória operacional, destreza motora e rastreamento visual (Campanholo *et al.*, 2014; Reitan, 1958).

### 3.5 Etapas de aquisição de dados de imagem, pré-processamento, construção de redes e cálculo da eficiência global (GE)

Os métodos utilizados na aquisição de imagens da nossa pesquisa seguem o mesmo processo utilizado na pesquisa anterior (Luna *et al.*, 2023). Resumidamente, foi utilizado um scanner 3T Philips (bobina de cabeça de 8 canais). Realizada varredura de imagem eco-planar de com gradiente de disparo único em estado de repouso durante 8 minutos. Os pacientes foram orientados a relaxar, manter os olhos fechados e com mobilidade mínima possível. As imagens captadas pelo mecanismo BOLD foram pré-processadas através de scripts SPM12 (Wellcome Trust, Reino Unido) e MATLAB personalizados (The MathWorksInc., MA para conseguir um modelo padrão (espaço MNI152, 2 mm).

A regressão realizada pelo método de correção de ruído CompCor (Behzadi *et al.*, 2007) foi aplicada para remover variáveis: líquido cefalorraquidiano e substância branca cerebral. As imagens foram removidas e com etapa posterior de filtragem temporal passa-banda (0,01–0,1 Hz) e suavização espacial (núcleo Gaussiano FWHM de 6 mm). Obtiveram os cursos temporais do movimento da cabeça estimando as translações em cada direção e as rotações angulares em torno de cada eixo para cada um dos 160 volumes consecutivos.

O atlas de parcelamento de conectividade funcional em escala de voxel de Schaefer *et al.*, foi utilizado para parcelar a substância cinzenta do cérebro em 1.000 regiões de interesse (ROIs). Os coeficientes de correlação linear de Pearson entre os intervalos de tempo do ROI foram calculados entre os 1.000 ROIs. Desta forma, para cada disciplina, 1.000× Foram

geradas 1.000 matrizes de conectividade. Finalmente, os coeficientes de correlação foram normalizados em escores Z para comparação entre sujeitos (Luna et al., 2023).

Para calcular as métricas de eficiência global foi utilizado software Matlab para conectividade funcional (<http://www.brain-connectivity-toolbox.net/>) (Rubinov; Sporns, 2010), com comparações entre os grupos. A análise das regiões de interesse foi baseada no trabalho de Schaefer e colaboradores em 2018. Houve o parcelamento de sete redes, sendo 7 para cada hemisfério cerebral (Schaefer et al., 2018). A matriz de conectividade de cada indivíduo foi tornada binária definindo todas as arestas com coeficiente de correlação  $> 0,26$  para o valor 1.

### 3. 6 Análise estatística

O coeficiente de correlação de Spearman foi calculado entre as variáveis clínicas e cognitivas e a GE da rede. Além de análises entre os grupos SZ, TB e HC. Para valores absolutos de  $r$ , 0-0,19 foi rotulado como muito fraco; 0,2-0,39 como fraco; 0,40-0,59 como moderado; 0,6-0,79 como forte e 0,8-1 como uma correlação muito forte (Armitage, 1955).

Avaliou-se as variáveis categóricas através do teste qui-quadrado. A diferença entre dois grupos foi avaliada pelo teste t univariados de massa (bilateral), e a ANOVA para comparação de três ou mais grupos. Os elementos individuais das matrizes de conectividade foram testados quanto às diferenças de grupo.

## 4 RESULTADOS

No estudo foram avaliados 62 sujeitos abrangendo pacientes com SZ(n=21), TB(n=20) e controles saudáveis(n=21). Os dados demográficos: gênero, etnia, idade e escolaridade estão presentes na Tabela 1. De acordo com os resultados expostos, não houve correlações significativas entre as variáveis.

Tabela 1 - Dados demográficos da amostra

Tabela 1		Dados demográficos da amostra			
		TB(n=20)	HC (n=21)	SZ (n=21)	P-Valor*
Gênero	Feminino	11 (55.00)	11 (52.38)	6 (28.57)	NS <sup>1</sup>
	Masculino	9 (45.00)	10 (47.62)	15 (71.43)	
Etnia	Indígena	1 (5.00)			NS <sup>1</sup>
	Negra	5 (25.00)	7 (33.33)	2 (9.52)	
	Mulato	14 (70.00)	14 (66.67)	19 (90.48)	

Média				
Idade	29.25 (7.58)	26.05 (6.75)	26.43 (7.49)	NS <sup>2</sup>
Escolaridade	12.37 (2.24)	12.86 (1.68)	11.57 (2.89)	NS <sup>2</sup>

Fonte: Autorial própria (2024)

Nota: <sup>1</sup>Qui-quadrado; <sup>2</sup>ANOVA unidirecional; SZ, Esquizofrenia; TB, Transtorno Bipolar; HC, controles saudáveis

As pontuações médias das escalas Di-PAD, ETISR-SF, PANSS e ansiedade social de Liebowitz nos grupos clínicos estão presentes na Tabela 2.

Na escala ETISR-SF, somente o item abuso emocional no grupo SZ teve média significativa ( $s=2.05$  e  $P=0,002$ ). No questionário Di-PAD o modo de início, sintomas depressivos e maníacos apresentaram valores médios correlacionados com o grupo TB. Os itens delírios, alucinações, medo/evitação (ansiedade social de Liebowitz) e itens da escala PANSS obtiveram médias significativas no grupo SZ.

Tabela 2 - Pontuações médias das escalas e questionários entre grupos clínicos

Média (SD)	TB(n=20)	HC (n=21)	SZ(n=21)	P-Valor*
<b>ETISR-SF itens</b>				
Traumas gerais	2.65 (1.66)	2.48 (2.14)	2.00 (1.76)	NS
Castigos físicos	1.40 (1.35)	1.05 (1.24)	1.71 (1.49)	NS
Abuso emocional	2.00 (2.03)	0.38 (0.74)	<b>2.05 (1.83)</b>	0.002
Abuso sexual	0.90 (1.74)	0.67 (0.91)	0.43 (0.98)	NS
<i>Reação ao trauma</i>	0.95 (0.76)	0.57 (0.68)	0.90 (0.77)	NS
<b>Total</b>	7.90 (4.84)	5.14 (4.37)	7.10 (5.07)	NS
<b>Di-PAD variáveis pré-clínicas</b>				
<i>Modo de início</i>	<b>3.20</b> (1.32)	0.00 (0.00)	3.33 (1.43)	<0,001
Histórico Familiar	<b>0.90</b> (0.72)	0.00 (0.00)	0.71 (0.78)	<0,001
<b>Di-PAD depressão</b>				
Sintomas cognitivos	<b>3.85 (2.39)</b>	0.00 (0.00)	1.86 (2.29)	<0,001
Sintomas afetivos	<b>4.85 (2.87)</b>	0.00 (0.00)	2.57 (3.04)	<0,001
Sintomas vegetativos	<b>6.85 (3.94)</b>	0.00 (0.00)	3.57 (4.53)	<0,001
Distúrbios do sono	<b>4.45 (2.37)</b>	0.00 (0.00)	2.52 (3.20)	<0,001
<b>Di-PAD Mania e Psicose</b>				
<i>Humor e pensamento</i>	<b>13.55 (3.43)</b>	0.00 (0.00)	1.10 (1.92)	<0,001
Distúrbio psicomotor	<b>9.75 (3.32)</b>	0.00 (0.00)	0.48 (1.21)	<0,001
Alucinações	2.70 (2.27)	0.00 (0.00)	<b>5.57 (2.86)</b>	<0,001
<i>Delírios</i>	10.05 (6.36)	0.00 (0.00)	<b>17.90 (4.57)</b>	<0,001
<b>PANSS</b>				
<i>Positivo</i>	15.10 (8.26)	0.00 (0.00)	<b>19.95 (9.40)</b>	<0,001
<i>Negativo</i>	10.45 (7.91)	0.00 (0.00)	<b>26.33 (12.88)</b>	<0,001

Psicopatologia geral	31.80 (15.05)	0.00 (0.00)	<b>45.33 (13.69)</b>	<0,001
Score total	57.35 (26.64)	0.00 (0.00)	<b>91.62 (24.46)</b>	<0,001
<b>Escala de Ansiedade Social de Liebowitz</b>				
Medo	14.00 (17.56)	6.67 (6.81)	<b>26.81 (19.59)</b>	<0,001
Evitação	12.85 (18.10)	5.76 (6.74)	<b>25.05 (19.86)</b>	0.001
<i>Total</i>	26.85 (35.28)	12.14 (13.26)	51.86 (39.32)	0.001

Fonte: Autoria própria (2024)

Nota: Forma curta. ETISR-SF - Early Trauma Inventory Self Report-Short Form; Di-PAD - Entrevista Diagnóstica para Psicose e Transtornos Afetivos; PANSS - Escala de Sintomas Positivos e Negativos da SZ; SZ - esquizofrenia; TB - transtorno bipolar; HC- controles saudáveis; NS - não significativo. – ANOVA-unidirecional

A Tabela 3 exibe os resultados da eficiência média global das regiões da rede de interesse entre transtorno bipolar, esquizofrenia e controles saudáveis. Em todas as regiões de interesse avaliada entre os grupos clínicos só encontramos correlação significativa entre a rede Somatomotora e os grupos clínicos: P-valor = 0,017.

Tabela 3 - Diferenças significativas na eficiência média global das regiões da rede de interesse entre transtorno bipolar, esquizofrenia e controles saudáveis

Rede/Hemisfério	Regiões	No de Voxels	Amostra (n=62)	TB (n=20)	HC (n=21)	SZ (n=21)	P Valor*
<b>Esquerdo</b>							
Rede visual	Visual		0.790 (0.058)	0.805 (0.063)	0.794 (0.057)	0.772 (0.051)	NS
Rede somatomotora	Somatomotora		0.773 (0.051)	0.774 (0.036)	0.789 (0.062)	0.755 (0.046)	NS
Rede de atenção dorsal	Posterior	7,437/61	0.778 (0.049)	0.781 (0.039)	0.793 (0.056)	0.759 (0.046)	NS
Rede de atenção ventral	Têmporo-occipital, opérculo frontal/ínsula	1,567/13	0.771 (0.056)	0.772 (0.050)	0.777 (0.061)	0.764 (0.058)	NS
Rede límbica	Orbitofrontal, pólo temporal		0.744 (0.059)	0.738 (0.041)	0.761 (0.073)	0.733 (0.058)	NS
Rede frontoparietal	OFC, vPFC, precúneus, cíngular/vPFC, insular PFC	1,179/42	0.772 (0.054)	0.776 (0.048)	0.784 (0.064)	0.758 (0.048)	NS
Rede modo padrão	<i>Parietal, temporal, ventral PFC, precúneus</i>		0.787 (0.044)	0.796 (0.041)	0.789 (0.041)	0.775 (0.048)	NS
<b>Direito</b>							
	Visual		0.790 (0.055)	0.807 (0.060)	0.781 (0.057)	0.782 (0.046)	NS

Rede Somatomotora	Somatomotora	9,502/10 3	0.768 (0.051)	0.749 (0.044)	0.793 (0.055)	0.762 (0.045)	<b>0.017</b>
Rede de atenção dorsal	Posterior		0.789 (0.059)	0.796 (0.060)	0.794 (0.051)	0.776 (0.066)	NS
Rede de atenção ventral	Têmporo-occipital, frontal operculum/ínsula	1,954/20	0.782 (0.063)	0.767 (0.062)	0.801 (0.060)	0.778 (0.064)	NS
Rede límbica	Orbitofrontal, temporal pole		0.739 (0.059)	0.734 (0.049)	0.727 (0.045)	0.755 (0.077)	NS
Rede frontoparietal	OFC, vPFC, precúneus, cingular/vPFC, insular PFC		0.773 (0.049)	0.767 (0.043)	0.787 (0.052)	0.765 (0.049)	NS
Rede modo padrão	Parietal, temporal, ventral PFC, precúneus		0.780 (0.048)	0.781 (0.041)	0.768 (0.047)	0.793 (0.053)	NS

Fonte: Autoria própria (2024)

Nota: SZ, esquizofrenia; TB, transtorno bipolar; HC, controles saudáveis; COF, córtex orbitofrontal; vmPFC, córtex pré-frontal ventromedial; CPF, córtex pré-frontal; NS, não significativo

As correlações entre os escores dos testes clínicos e cognitivos e a eficiência global (GE) das regiões de interesse para grupo SZ e TB são apresentadas nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4 - Correlações significativas entre parâmetros clínicos e eficiência global média das regiões de interesse na SZ e TB

Variáveis	Região	SZ (n=21)		TB (n=20)	
		correlação	P-Valor	correlação	P-Valor
<b>Escala- Di-PAD</b>					
<b>Idade de início</b>	Rede Frontoparietal esquerda	0.366	NS	-0.558	<b>0.011</b>
<b>Mania (humor e pensamento)</b>	Rede Modo Padrão direita	0.270	NS	-0.576	<b>0.008</b>
<b>Alucinações</b>	Rede de Atenção Dorsal direita	-0.577	<b>0.006</b>	0.011	NS
<b>Distúrbio de sono</b>	Rede Visual Esquerda	-0,582	<b>0006</b>	-0.080	NS
<b>LSAS Item medo</b>	Rede Somatomora esquerda	-0.541	<b>0.011</b>	-0.351	NS
<b>ETISR-SF Item castigo físico</b>	Rede Frontoparietal esquerda	-0.599	<b>0.004</b>	-0.182	NS

Fonte: Autoria própria (2024)

Nota: \*Correlação de Spearman. Di-PAD - Entrevista Diagnóstica para Psicose e Transtornos Afetivos; ETISR-SF – Autorrelato inventário de trauma precoce; LSAS - Escala de Ansiedade Social de Liebowitz; SZ - Esquizofrenia; TB - Transtorno Bipolar; NS - Não significativo.

Tabela 5 - Correlações significativas entre parâmetros cognitivos e eficiência global média das regiões de interesse em SZ e TB

Teste cognitivo	Região	SZ (n=21)		TB (n=20)	
		Correlação	P-Valor	Correlação	P-Valor
<b>TMAT-A</b>	Rede Frontoparietal esquerda	-0.119	NS	0.522	<b>0.018</b>
<b>RAVLT lista A</b>	Rede Límbica Direita	0.524	<b>0.015</b>	0.513	<b>0.021</b>
<b>ROCF score total</b>	Rede Límbica Esquerda	0.536	<b>0.012</b>	-0.216	NS
<b>RAVLT (A1-A5)</b>	Rede Frontoparietal esquerda	0.188	NS	-0.557	<b>0.011</b>

Fonte: Autoria própria (2024)

Nota: \*Correlação de Spearman. TMT-A– Teste de Trilha; RAVLT - Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal Rey; ROCF - Figura Complexa de Rey-Osterreith; SZ – Esquizofrenia; TB – Transtorno Bipolar; NS - Não Significativo

#### 4.1 Grupo SZ e variáveis clínicas

No grupo SZ houve de correlação negativa moderada entre a GE na DAN direita no item de ajuste pré-mórbido (escala Di-PAD), ( $s = -0,580$ ,  $P = 0,006$ ) e no item total psicose/alucinações no Di-PAD, ( $s = -0,577$ ,  $P = 0,006$ ) em pacientes com SCZ. Houve também correlação moderada entre GE na Rede Visual esquerda e o item distúrbio do sono no Di-PAD ( $s = -0,582$ ,  $P = 0,006$ ).

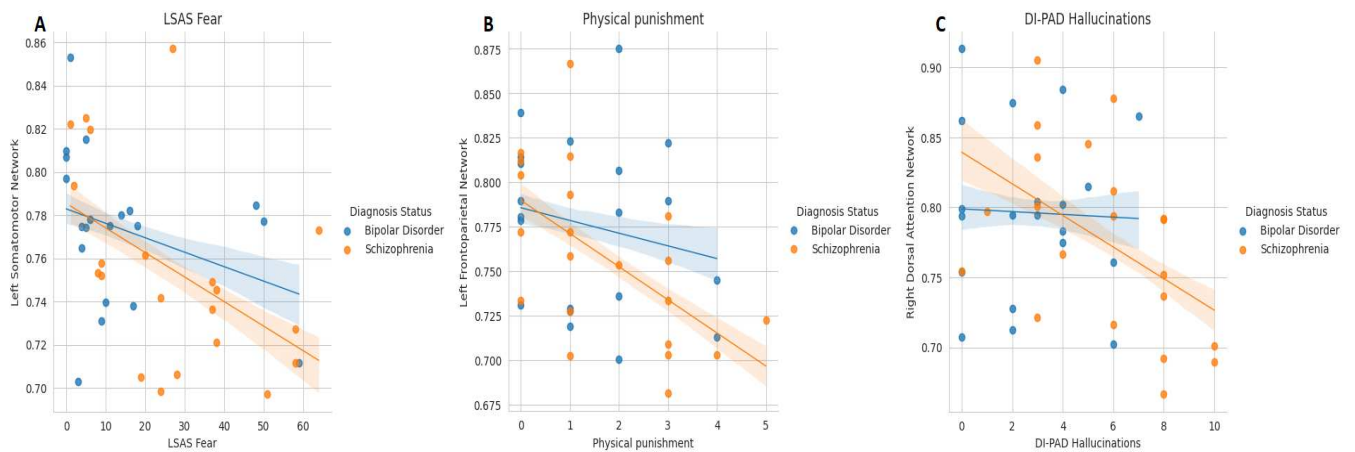
Sobre experiências traumáticas, a presença de castigo físico apresentou correlação negativa moderada com a GE da FPN esquerda ( $s = -0,599$ ,  $P = 0,004$ ). Sobre os itens da escala de ansiedade social foram encontradas correlações negativas moderadas com a GE da SMN esquerda no subitem medo ( $s = -0,541$ ,  $P = 0,011$ ), no subitem evitação ( $s = -0,478$ ,  $P = 0,028$ ) e na pontuação total ( $s = -0,491$ ,  $P = 0,024$ ).

A figura 1 ilustra as correlações significativas entre medidas clínicas e GE nas redes cerebrais no grupo SZ através de gráficos de dispersão e a figura 2 através de mapa de superfície: (a) item medo da escala Liebowitz e SMN esquerda; (b) Castigo físico da escala ETISR-F e FPN Esquerdas; (c) Alucinações- Di-PAD e DAN Direita.

## 4.2 Grupo SZ e variáveis cognitivas

Nos testes cognitivos, a GE da SMN direita apresentou correlação negativa moderada com os erros no teste de atenção concentrada (AC) ( $s = -0,557$ ,  $P = 0,009$ ). O RAVLT-A6 foi positivamente correlacionado com a GE da Rede Límbica direita ( $s = 0,577$ ,  $P = 0,006$ ). O ROCF correlacionou-se positivamente com a mesma região no total de pontos ( $s = 0,536$ ,  $P = 0,012$ ).

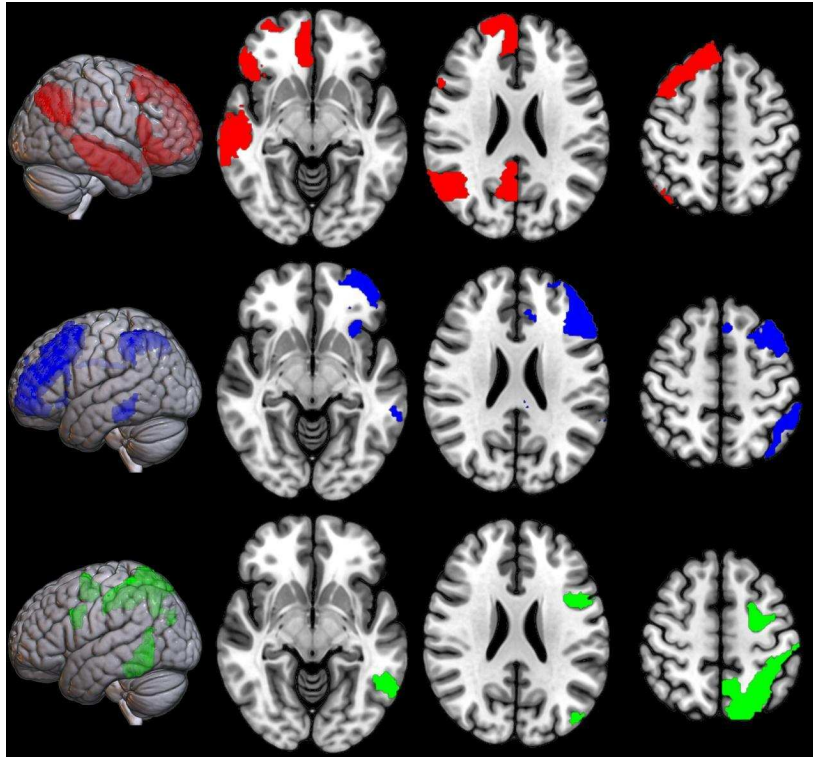
Figura 1 - Correlações significativas entre medidas clínicas e GE em redes distintas no grupo SZ através de gráficos de dispersão



Fonte: Autoria própria (2024)

Nota: (A) Escores de medo ( LSAS ) e SMN esquerda; (B) Castigo físico (ETISR-F) e FPN Esquerda; (C) Alucinações- Di-PAD e DAN Direita ; \*Todas as correlações foram negativas.

Figura 2 - Correlações significativas entre dados clínicos e GE das redes no grupo SZ através de mapas de superfície



Fonte: Autoria própria (2024)

Nota: Correlação entre SMN esquerda e pontuação de Medo no LSAS (vermelho); FPN esquerda e punição física no ETISR-SF (azul); DAN direita e alucinações no Di-PAD (verde). \* Todas as correlações foram negativas.

### 4.3 Grupo TB e variáveis clínicas

Entre os pacientes com TB, houve correlação negativa moderada entre a GE da FPN esquerda e a idade de início da doença ( $s = -0,558$ ,  $P = 0,011$ ). Por outro lado, o item modo de início do transtorno no Di-PAD apresentou correlação positiva moderada com o GE da Rede Límbica esquerda ( $s = 0,502$ ,  $P = 0,024$ ).

Os itens mania, humor irritável e pensamentos acelerados na escala Di-PAD apresentaram correlação negativa moderada com a DMN parietal direita ( $s = -0,576$ ,  $P = 0,008$ ). Para a escala LSAS, a GE VAN esquerda correlacionou-se negativamente com o subitem medo ( $s = -0,483$ ,  $P = 0,031$ ), com o subitem evitação ( $s = -0,536$ ,  $P = 0,015$ ) e com o subitem escala total ( $s = -0,527$ ,  $P = 0,017$ ).

A GE da VAN esquerda também se correlacionou com o histórico de trauma dos pacientes com TB, com correlação positiva moderada com o item punição física na escala ETISR-SF ( $s = 0,494$ ,  $P = 0,027$ ) e correlação negativa com o item abuso sexual ( $s = -0,488$ ,  $P = 0,029$ ).



#### 4.4 Grupo TB e variáveis cognitivas

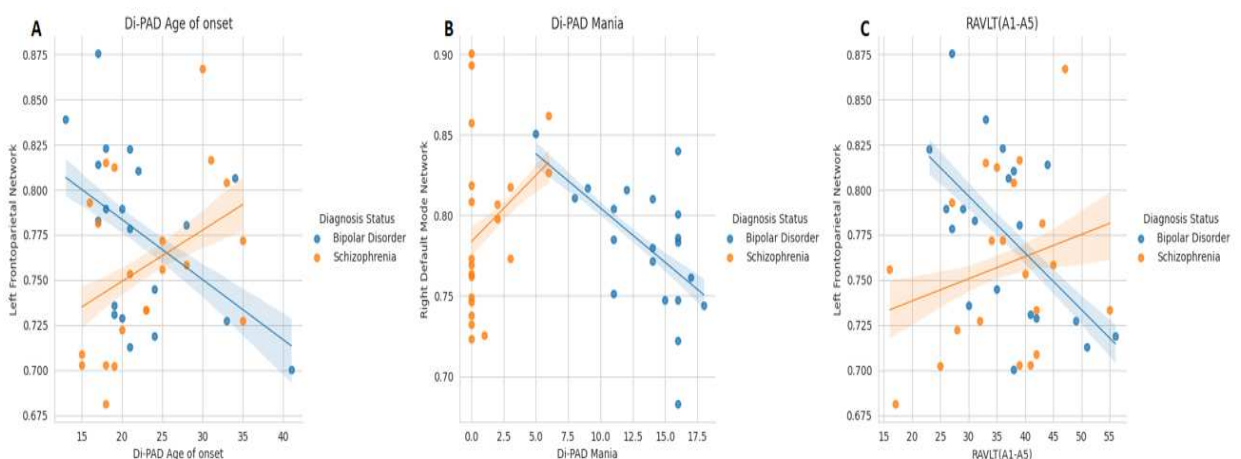
O grupo TB apresentou forte correlação negativa com a GE da FPN esquerda ( $s = -0,783$ ,  $P = 0,000$ ) e escores do ACT ( $s = -0,489$ ,  $P = 0,034$ ). O RAVLT A1-A5 foi negativamente correlacionado com a GE da FPN esquerda ( $s = -0,557$ ,  $P = 0,011$ ). Por outro lado, o RAVLT-B1 apresentou correlação positiva moderada com a GE da FPN direita ( $s = 0,583$ ,  $P = 0,007$ ).

A GE da Rede Límbica à direita apresentou correlação positiva moderada com a lista de reconhecimento A ( $s = 0,513$ ,  $P = 0,021$ ) e com a lista de reconhecimento B ( $s = 0,617$ ,  $P = 0,004$ ) no teste RAVLT.

O número total de pontos ROCF apresentou correlação negativa com a GE da DAN esquerda ( $s = -0,534$ ,  $P = 0,015$ ) e com a GE da FPN esquerda ( $s = -0,494$ ,  $P = 0,027$ ). O total de pontos no item memória também evidenciou correlações negativas com a GE da DAN esquerda ( $s = -0,468$ ,  $P = 0,037$ ) e com a GE da FPN esquerda ( $s = -0,557$ ,  $P = 0,011$ ).

Os números do gráfico de dispersão (Figura 3) e mapa de superfície (Figura 4) ilustram de maneira mais clara as correlações significativas entre medidas clínicas e cognitivas e GE em redes distintas no grupo TB: (a) Di-PAD – Idade de início e Rede Frontoparietal Esquerda; (b) Di-PAD- Mania e Right Default Network; (c) RAVLT A1-A5 e Rede Frontoparietal Esquerda.

Figura 3 - Correlações significativas entre medidas clínicas e cognitivas e GE em redes distintas no grupo TB através de gráficos de dispersão

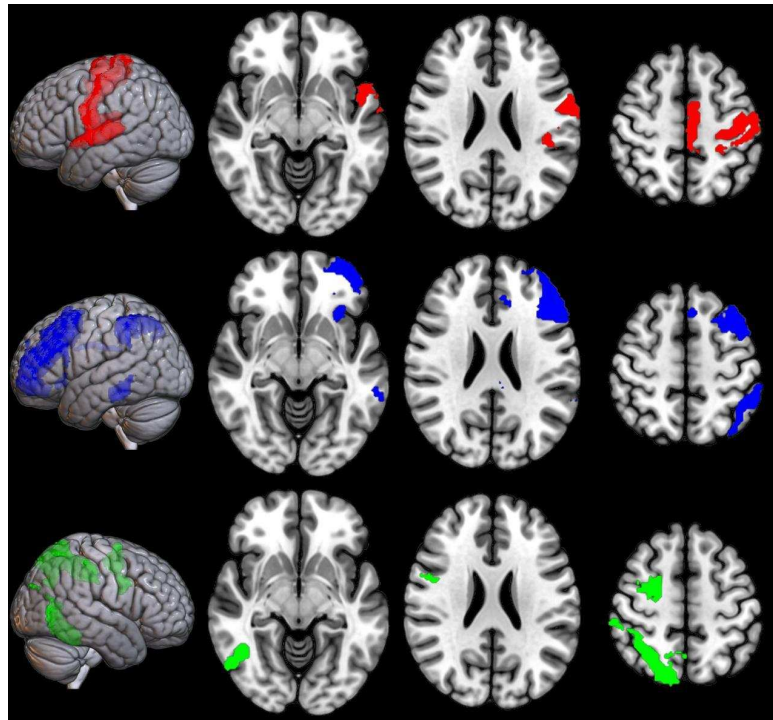


Fonte: Autoria própria (2024)

Nota: (A) Idade de início e FPN esquerda; (B) Di-PAD- Mania e DMN direita (C) RAVLT A1-A5 e FPN esquerda.

\* Todas as correlações foram negativas.

Figura 4 - Correlações significativas entre os dados clínicos e cognitivos e GE de redes distintas no grupo TB através de mapas de superfície



Fonte: Autoria própria (2024)

Nota: Correlação entre DMN direita com sintomas maníacos no Di-PAD (vermelho); FPN esquerda e idade de início no Di-PaD e RAVLT A1-A5 (azul); DAN esquerda e pontuação total no ROCF (verde). \* Todas as correlações foram negativas.

#### 4.5 Grupo HC e variáveis clínicas e cognitivas

Em relação à escala ETISR-SF, o HC curiosamente apresentou forte correlação positiva com GE da FPN esquerda ( $s = 0,621$ ,  $P = 0,003$ ) no item traumas gerais e correlação negativa moderada com GE da Rede Visual direita ( $s = -0,514$ ,  $P = 0,017$ ). O item punição física apresentou forte correlação negativa com a GE da Rede Límbica direita ( $s = -0,667$ ,  $P = 0,001$ ).

Em relação aos testes cognitivos, o RAVLT(A1-A5) apresentou forte correlação negativa com a GE da Rede Límbica direita ( $s = -0,641$ ,  $P = 0,002$ ), enquanto o RAVLT-B1 apresentou forte correlação negativa com GE da rede visual direita ( $s = -0,686$ ,  $P = 0,001$ ) e correlação positiva moderada com GE da FPN direita ( $s = 0,538$ ,  $P = 0,012$ ).

## 5 DISCUSSÃO

A pesquisa investigou sintomas clínicos, cognitivos e experiências traumáticas e sua correlação com a conectividade funcional e eficiência global das redes cerebrais de 41 pacientes SZ ( $n=21$ ) e TB ( $n=20$ ) de origem afrodescendente e indígena em comparação com HC ( $n=21$ ). Os principais achados que servem de base para a discussão a seguir foram: aumento dos

sintomas maníacos e menor ativação da DMN no grupo BD; maior gravidade das alucinações e menor ativação da DAN no grupo SZ; baixa ativação da FPN e castigos físicos no grupo SZ e início mais tardio da bipolaridade.

#### *Dados sociodemográficos na SZ e TB*

Os dados sociodemográficos da nossa pesquisa não apresentaram nenhuma correlação estatística significativa quanto ao gênero, etnia, idade e escolaridade. A amostra apresentou semelhança entre os gêneros, predomínio de adultos jovens de etnia afrodescendente e com anos de escolaridade compatível com ensino médio completo/incompleto. A literatura reforça os achados acima, ao relatar que o transtorno bipolar se manifesta no final da adolescência ou no início da fase adulta, com prevalência semelhante entre os gêneros e com impacto na educação, relações interpessoais e ocupacionais (McCormick; Murray; Mcnew, 2015). Segundo dados do Estudo da Carga Global de Doenças (GBD) em 2019, a SZ tem predominância semelhante entre os gêneros, com idade de início mais precoce da desordem em homens e manifestação mais tardia em mulheres. Está associada a prejuízos cognitivos, psicossociais e econômicos (Solmi *et al.*, 2023).

### **5.1. Conectividade funcional de redes cerebrais afetadas e sintomas clínicos e cognitivos na esquizofrenia**

#### *Traumas na infância e FPN*

Na pesquisa, encontrou-se associação entre o item castigo físico da escala de trauma infantil e a desativação da FPN esquerda. Podemos inferir que quanto maior a exposição a traumas físicos mais desativada ficará a FPN na esquizofrenia. Sabe-se que a FPN está relacionada ao controle de impulsos, emoções e funções executivas (Yuk *et al.*, 2020). Estudos evidenciam que tais funções encontram-se prejudicadas no quadro clínico da SZ, corroborando com nossos achados de desativação ou desconexão da FPN (Chahine *et al.*, 2017).

Traumas na infância provocam sobrecarga de estresse e aumentam as chances de desenvolvimento de SZ, com destaque para prejuízos funcionais, memória, atenção e piora dos sintomas positivos e negativos do transtorno (Alameda *et al.*, 2015; Popovic *et al.*, 2019). Diferente de nossos resultados, Marusak, Etkin e Thomason (2015), correlacionaram FC alterada na SN e DMN em indivíduos expostos a maus tratos na infância, o que enriquece a hipótese de que várias redes cerebrais se tornam disfuncionais diante do trauma precoce.

#### *Alucinações e DMN*

Experiências alucinatórias, no grupo SZ, foram relatadas em nosso estudo associadas a desconexão na DMN. Evidências robustas na literatura relatam o papel da DMN nos sintomas da SZ (The et al., 2022). Marino *et al.* (2022) demonstraram a alteração funcional da DMN e a presença de alucinações auditivo-verbais em pacientes SZ. Além disso, eles demonstraram a relação específica entre alucinações e disfunções do nó (giro angular esquerdo), pertencente a DMN. Achados adicionais foram encontrados em pesquisa de pacientes SZ nos quais a alucinação auditivo-verbal estava associada a alterações conjuntas da rede de saliência e da DMN (ALONSO et al., 2015). Doenças degenerativas tais como a doença de Parkinson também demonstraram alteração da conectividade intrínseca da DMN e surgimento de alucinações (Bejr-Kasem *et al.*, 2019).

#### *Distúrbio de sono e Rede visual*

Outro achado da nossa pesquisa foi a correlação positiva entre a rede visual esquerda e o item distúrbio do sono do questionário Di-PAD, ou seja, quanto pior a qualidade do sono maior a conectividade da rede visual esquerda. A rede visual está relacionada ao processamento de estímulos visuais e de memória. (Liu *et al.*, 2022). Uma vez que distúrbios de sono são frequentes em pacientes SZ, hipoteticamente a rede visual, através de hiperativação, perante os estímulos visuais e distorções nesse processamento, poderia contribuir com alterações na sensopercepção de esquizofrênicos. Diferente do nosso resultado, a literatura demonstra correlações entre distúrbios do sono e desequilíbrio de outras redes cerebrais funcionais, em especial a DMN apresentando hiperativação (Regen *et al.*, 2016).

Em relação aos sintomas de ansiedade social (LSAS) no grupo SZ, nossa pesquisa destacou o aumento da pontuação nos 3 subitens da LSAS: medo, evitação e score total na escala e desativação da rede SMN. Um estudo mostrou sintomas reduzidos de ansiedade social associados ao aumento da atividade do giro pós-central, área anatômica que compõe a rede SMN, corroborando com nossos achados (Li *et al.*, 2016). Diferentemente, um estudo recente evidenciou FC reduzida nas redes FPN, SN e DMN reduzida em pacientes com ansiedade social (Zhao *et al.*, 2022).

#### *Testes cognitivos e redes associadas no grupo SZ*

Em relação ao desempenho nos testes cognitivos no grupo SZ, o teste de atenção concentrada (AC) evidenciou maior número de erros e menor ativação da DMN. O teste avalia a capacidade de focar e manter a atenção em um estímulo alvo em meio a outros estímulos disponíveis (Benczik; Leal; Cardoso, 2016). Sabe-se que a atenção é uma função cognitiva importante para atividades básicas e complexas e que a DMN é desativada em situações de atividade cerebral intensa corroborando com o achado do teste (Esposito *et al.*, 2018). Apesar

do teste demandar atenção, o grupo SZ apresentou mais erros provavelmente devido aos prejuízos globais do transtorno. Pesquisas evidenciaram que a SN e a DAN são ativadas em atividades com objetivos e a DMN desativada (The *et al*, 2022).

A rede límbica teve correlação positiva com o RAVLT-A6. O teste avalia a memória, curva de aprendizagem das palavras, capacidade de interferência proativa de distratores através da leitura de diferentes listas de palavras e depois de um intervalo de tempo realizar o processo de evocação das palavras (Boone *et al.*, 2005). Nessa atividade é esperado ativação da rede límbica, conforme achado no estudo, pois está relacionada com processo de memorização, aprendizagem, olfato, atenção e cognição (Nolte, 2009). O (ROCF) também apresentou aumento da FC da rede límbica no item total de pontos, corroborando com achados a respeito da atividade da rede límbica em situações de tarefas complexas (Kamali *et al.*, 2023).

## **5.2 Conectividade funcional das redes cerebrais afetadas e sintomas clínicos e cognitivos no transtorno bipolar**

### *Mania e DMN*

Nossa pesquisa evidenciou que sintomas do quadro de mania tais como, humor irritável e pensamento acelerado se relacionaram com baixa ativação da rede DMN. No TB, na fase de mania ou hipomania, o sujeito se apresenta extremamente energizado, com agitação psíquica e motora devido a intensa ativação cerebral (Tondo; Vazquez; Baldessarini, 2017). Uma vez que nesta condição, o cérebro está muito ativado, espera-se que a DMN apresente baixa atividade, pois é uma rede ativa em momentos de repouso cerebral. Uma pesquisa demonstrou alterações da FC na região do córtex cingulado posterior, região componente da DMN associado a foco excessivo e fase de mania corroborando com nosso estudo (Magioncalda *et al.*, 2015).

Conexões funcionais anormais em algumas regiões do cérebro bipolar são detectadas através de RMf, sendo a DMN uma das principais redes afetadas. O desempenho da rede DMN na bipolaridade tem sido alvo de estudo devido a achados inconsistentes (Zovetti *et al.*, 2020). Curiosamente, um estudo recente sobre a homogeneidade da DMN em bipolares não tratados com medicamentos mostrou que dentro da própria rede DMN há uma dissociação, ou seja, simultaneamente regiões ativas, córtex pré-frontal medial (MPFC) e outras desativadas, córtex cingulado posterior (PCC), ressaltando que ambos são componentes anatômicos da rede. Isso mostra um padrão heterogêneo de funcionamento da DMN (LI *et al.*, 2021).

Zovetti *et al* (2020), realizaram uma pesquisa na qual analisou estudos realizados entre 2010 e 2020 sobre DMN e TB evidenciando momentos de alteração da FC, com ativação ou

desativação da DMN. Tais variações da FC da rede podem variar pelo tamanho da amostra, uso de medicamentos ou fase do transtorno avaliada no momento da pesquisa, mas demonstram a incerteza que ainda está presente na compreensão do mecanismo disfuncional da DMN na bipolaridade e a busca por possíveis biomarcadores da rede.

#### *Idade de início do TB e FPN*

Em relação a idade de início mais precoce da do transtorno afetivo bipolar, nosso estudo evidenciou maior ativação da FPN corroborando com pesquisas que correlacionam o papel da FPN no desenvolvimento do TB. Sabe-se que a manifestação clínica do TB geralmente surge entre o final da adolescência e início da vida adulta (Tondo; Vazquez; Baldessarini, 2017). Achados de ressonância magnética estrutural no TB já relataram redução significativa no volume do córtex pré-frontal dorsolateral, uma das regiões da FPN (Adler *et al.*, 2007).

Chen *et al* (2018), demonstraram a redução de substância cinzenta na região pré-frontal do cérebro e o acompanhamento longitudinal revelou diminuição do volume cortical frontal em bipolares maníacos. Achados adicionais detectaram aumento compensatório do lobo parietal inferior (região da FPN) em pacientes bipolares que apresentavam maior duração do quadro psicopatológico (Gao *et al.*, 2023).

O giro frontal médio esquerdo (MFG) é uma região anatômica central nas pesquisas da FPN no TB afetando a autorregulação, cognição e pode envolver o sistema límbico provocando os déficits emocionais no transtorno (Lorenz *et al.*, 2018). Estudos revelam aumento na conectividade funcional da FPN em pacientes maníacos e associação com prejuízos cognitivos e instabilidade emocional (Huang *et al.*, 2022). Hipoteticamente, em consonância com a literatura, a hiperativação da FPN, em nosso estudo, pode ter aumentado as chances da manifestação clínica do TB em idade mais precoce que o habitual (Gao *et al.*, 2023).

#### *Experiências traumáticas na infância e redes associadas*

A rede de atenção está diretamente relacionada ao processo de seleção e orientação de informações e estímulos, na qual a DAN está voltada a orientação voluntária e sustentada de estímulos e a VAN está relacionada a atenção voltada ao estado de alerta (Lanssens *et al.*, 2020). Tal informação é congruente com o achado em nossa pesquisa sobre disfunção da VAN em pacientes bipolares com experiências traumáticas (abuso sexual e castigo físico) na infância (Markett *et al.*, 2022).

Uma vez que sujeitos expostos a situações traumáticas tenham maior atividade da amígdala pelo medo/trauma, a VAN também se torna hiperativa colocando o sujeito em estado de alerta para uma possível experiência desagradável/ameaça (Markett *et al.*, 2022). Segundo Chauhan *et al* (2023), traumas na infância aumentam o risco do surgimento de TB, com idade

mais precoce, maior gravidade do quadro e com redução do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) substância que favorece o crescimento e manutenção dos neurônios e aumento de citocinas pró-inflamatórias.

*Testes cognitivos no TB e redes associadas*

Nos testes cognitivos no grupo TB, o mau desempenho no teste RALVT se associou à maior ativação da FPN esquerda. Uma vez que o teste avalia memória e aprendizagem (Cotta *et al.*, 2012), esperava-se uma correlação positiva entre a rede FPN e o desempenho no teste, ou seja, quanto mais ativa a FPN melhor a performance no teste. Entretanto, Dickinson, Becerra e Coombes (2017) evidenciaram os prejuízos cognitivos do TB e o mau funcionamento das redes cerebrais de repouso, logo a hiperativação da FPN poderia ser um mecanismo compensatório com a finalidade de contornar os déficits na cognição.

Vale ressaltar que o grupo TB também apresentou desempenho prejudicado no ROCF e maior ativação da DAN, ou seja, em dois testes cognitivos diferentes (Ravlt e ROCF). O grupo TB apresentou hiperfunção de redes diferentes envolvidas no processo de atenção, memória operacional verbal e visual (Cotta *et al.*, 2012), corroborando com a literatura em afirmar que processos de ativação e desativação das redes demonstram uma complexidade no funcionamento de redes envolvidas diretamente em processos cognitivos e emocionais no transtorno e a influência nas redes a depender da fase do transtorno, quer seja a depressão ou mania (Zhang *et al.*, 2022).

Uma metanálise que avaliou a FC de redes cerebrais de diversos transtornos mentais incluindo o TB, evidenciou alterações no funcionamento dentro (intrínseco) e entre as redes DMN, FPN e SN (Sha *et al.*, 2019). Outros achados cognitivos do nosso estudo foram a desativação da FPN relacionada a dois testes cognitivos: TMT e AC, com velocidade de processamento reduzida no TMT e pior desempenho no teste AC, respectivamente. Rai *et al* (2021), demonstraram resultados semelhantes, nos quais a FPN apresentou conectividade funcional diminuída em testes cognitivos.

*Dados clínicos e cognitivos no grupo HC e redes associadas*

Entre os controles saudáveis é válido ressaltar correlação entre dois itens (traumas gerais e castigos físicos) da escala de trauma precoce e disfunções em redes cerebrais diferentes. Tal achado corrobora com dados da literatura que associam traumas na infância a desconexão funcional das redes cerebrais (Vai *et al.*, 2024). Hipoteticamente em indivíduos saudáveis o processo de desconexão de redes possivelmente seja de menor impacto, pois os sujeitos não desenvolvem transtornos psiquiátricos. Reforçando nossos achados, um estudo

realizado com jovens saudáveis expostos a traumas na infância evidenciou baixa estabilidade das redes cerebrais e disfunções associadas (Huang *et al.*, 2021).

Dentre os diversos testes cognitivos aplicados no grupo HC, o RAVLT teve uma correlação significativa com diferentes redes cerebrais. A etapa RAVLT (A1-A5) teve correlação negativa com a rede límbica e a etapa B1 correlação negativa com rede visual e positiva com rede frontoparietal. Em etapas distintas do teste, com memorização, evocação e uso de distratores para memória, redes diferentes apresentaram ativação ou desativação, inclusive simultâneas. Este achado reforça a hipótese de que as redes cerebrais funcionais trabalham em conjunto durante os processos cognitivos e a forte relação estatística entre conectividade funcional e ativação em tarefas cognitivas (Cole *et al.*, 2016).

### **Limitações**

O nosso estudo apresenta limitações quanto ao tamanho pequeno da amostra e poder estatístico reduzido na comparação entre os grupos analisados. Outra questão pertinente é o conceito de etnia. Na nossa pesquisa objetivamos avaliar a conectividade funcional em grupos afrodescendentes e indígenas, pois há muitos estudos de conectividade funcional entre caucasianos e poucos estudos nessas etnias. Sabe-se, porém, que o conceito de etnia é complexo e envolve fatores genéticos e socioculturais. Para selecionar a amostra utilizamos o conceito de etnia autodeclarada, que segundo Gong e colaboradores (2015) é uma definição válida e confiável. Sabemos, porém, que a autodeclaração étnica/racial é passível de falhas na avaliação da herança genética.

Tivemos limitação também em relação a detecção de possíveis biomarcadores associados as redes funcionais em estado de repouso em pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar para auxiliar no diagnóstico e diferenciação dos fenótipos clínicos. Nossas pesquisas futuras sobre neuroimagem funcional podem incluir tais considerações como objetivos-alvo.

## **6 CONCLUSÃO**

Com o estudo realizado, percebe-se que a conectividade funcional alterada das redes cerebrais DMN, FPN, DAN e límbica foram correlacionados com sintomas de psicose, alteração do humor, histórico de castigo físico, alterações cognitivas e desenvolvimento mais precoce da esquizofrenia e bipolaridade na etnia afrodescendente e indígena. Na nossa pesquisa, as evidências sugerem que trauma infantil está relacionado com a precocidade da manifestação inicial dos transtornos.



As redes supracitadas corroboram com estudos de conectividade funcional, com destaque para a rede DMN E FPN e a forte correlação com diversas desordens psiquiátricas, com ênfase na SZ e TB. Um diferencial do nosso estudo foi selecionar uma amostra de etnia afrodescendente(negra) e indígena, sendo o primeiro estudo da América Latina com tais etnias. São grupos populacionais sub-representados na maioria das pesquisas sobre conectividade funcional que incluem geralmente amostras caucasianas e asiáticas.

Torna-se também, um incentivo para pesquisas futuras sobre conexões cerebrais com etnias diversas para compor uma amostra populacional abrangente e aprimorar o entendimento da fisiopatologia e delimitar possíveis marcadores que auxiliem no diagnóstico precoce e tratamento de transtornos mentais crônicos.

## REFERÊNCIAS

- ADLER, Caleb M. *et al.* Voxel-Based Study of Structural Changes in First-Episode Patients with Bipolar Disorder. **Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 61, n. 6, p. 776-781, mar. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.042>.
- ALAMEDA, L. *et al.* Childhood sexual and physical abuse: age at exposure modulates impact on functional outcome in early psychosis patients. **Psychological Medicine**, [S.L.], v. 45, n. 13, p. 2727-2736, 24 abr. 2015. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0033291715000690>.
- ALEXOPOULOS, George S. *et al.* Functional connectivity in the cognitive control network and the default mode network in late-life depression. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 139, n. 1, p. 56-65, jun. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.002>.
- ALONSO-SOLÍS, Anna *et al.* Resting-state functional connectivity alterations in the default network of schizophrenia patients with persistent auditory verbal hallucinations. **Schizophrenia Research**, [S.L.], v. 161, n. 2-3, p. 261-268, fev. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.047>.
- ANDERSON, George; MAES, Michael. Bipolar Disorder: role of immune-inflammatory cytokines, oxidative and nitrosative stress and tryptophan catabolites. **Current Psychiatry Reports**, [S.L.], v. 17, n. 2, 27 jan. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-014-0541-1>.
- APA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- ARCURI, Silvia M; MCGUIRE, Philip K. Ressonância magnética funcional e sua contribuição para o estudo da cognição em esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 38-41, maio 2001. EDITORA SCIENTIFIC. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462001000500012>.
- ARMITAGE, P.. Tests for Linear Trends in Proportions and Frequencies. **Biometrics**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 375, set. 1955. JSTOR. <http://dx.doi.org/10.2307/3001775>.
- BEHZADI, Yashar *et al.* A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. **Neuroimage**, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 90-101, ago. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.042>.
- BEJR-KASEM, Helena *et al.* Disruption of the default mode network and its intrinsic functional connectivity underlies minor hallucinations in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 78-86, 10 dez. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.27557>.
- BENCZIK, Edyleine Bellini Peroni; LEAL, Graziella Ceregatti; CARDOSO, Tábata. A utilização do teste de atenção concentrada (AC) para a população infanto-juvenil: uma contribuição para a avaliação neuropsicológica. **Rev. psicopedag.** São Paulo , v. 33, n. 100, p. 37-49, 2016 . Disponível em: <https://www.revistapsicopedagogia.com.br/detalhes/16/atuizacao-do-teste-de-atencao-concentrada--ac--para-a-populacao-infanto-juvenil--uma-contribuicao-para-a-avaliacao-neuropsicologica>. Acesso em: 16 jul. 2024.

BISWAL, Bharat *et al.* Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. **Magnetic Resonance In Medicine**, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 537-541, out. 1995. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910340409>.

BISWAL, Bharat B.. Resting state fMRI: a personal history. **Neuroimage**, [S.L.], v. 62, n. 2, p. 938-944, ago. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.090>.

BOONE, K *et al.* Comparison of various RAVLT scores in the detection of noncredible memory performance. **Archives Of Clinical Neuropsychology**, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 301-319, maio 2005. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.acn.2004.08.001>.

BREMNER, J Douglas *et al.* Psychometric Properties of the Early Trauma Inventory–Self Report. **Journal Of Nervous & Mental Disease**, [S.L.], v. 195, n. 3, p. 211-218, mar. 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/01.nmd.0000243824.84651.6c>.

BUCKNER, Randy L. *et al.* The brain's default network: updated anatomy, physiology and evolving insights. **Nature Reviews Neuroscience**, [S.L.], v. 20, n. 10, p. 593-608, 6 set. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41583-019-0212-7>.

BUCKNER, Randy L.; YEO, B.T. Thomas. Borders, map clusters, and supra-areal organization in visual cortex. **Neuroimage**, [S.L.], v. 93, p. 292-297, jun. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.036>.

BULLMORE, Ed; SPORNS, Olaf. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. **Nature Reviews Neuroscience**, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 186-198, 4 fev. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2575>.

CAMBRAIA, Suzy Vijande. O Teste de Atenção Concentrada AC. Vetor Editora: 2009.

CAMPANHOLO, Kenia Repiso *et al.* Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. **Dementia & Neuropsychologia**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 26-31, mar. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1980-57642014dn81000005>.

CHAHINE, George *et al.* Disruptions in the left frontoparietal network underlie resting state endophenotypic markers in schizophrenia. **Human Brain Mapping**, [S.L.], v. 38, n. 4, p. 1741-1750, 23 dez. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.23477>.

CHAUHAN, Vinay s *et al.* Childhood trauma and bipolar affective disorder: is there a linkage?. **Industrial Psychiatry Journal**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 9-14, nov. 2023. Medknow. [http://dx.doi.org/10.4103/ipj.ipj\\_206\\_23](http://dx.doi.org/10.4103/ipj.ipj_206_23).

CHAVES, AC, Shirakawa, I. Escala das síndromes negativa e positiva -PANSS e seu uso no Brasil. **Revista de Psiquiatria Clínica** [S.L.], v.25, p. 337–43, 1998.

CHEN, Lixiang *et al.* Common and distinct abnormal frontal-limbic system structural and functional patterns in patients with major depression and bipolar disorder. **Neuroimage**:

Clinical, [S.L.], v. 20, p. 42-50, 2018. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2018.07.002>.

CHEN, Taolin *et al.* A domain-general brain network underlying emotional and cognitive interference processing: evidence from coordinate-based and functional connectivity meta-analyses. **Brain Structure And Function**, [S.L.], v. 223, n. 8, p. 3813-3840, 6 ago. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-018-1727-9>.

CHING, Christopher R. K. *et al.* What we learn about bipolar disorder from large-scale neuroimaging: findings and future directions from the enigma bipolar disorder working group. **Human Brain Mapping**, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 56-82, 29 jul. 2020. Wiley.  
<http://dx.doi.org/10.1002/hbm.25098>.

COLE, David M; SMITH, Stephen M; BECKMANN, Christian F. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. **Frontiers In Systems Neuroscience**, [S.L.], v. 6, n. 4, 2010. Frontiers Media SA.  
<http://dx.doi.org/10.3389/fnsys.2010.00008>.

COLE, Michael W *et al.* Activity flow over resting-state networks shapes cognitive task activations. **Nature Neuroscience**, [S.L.], v. 19, n. 12, p. 1718-1726, 10 out. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.4406>.

COTTA, Mariana Fonseca *et al.* O Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) no diagnóstico diferencial do envelhecimento cognitivo normal e patológico. **Contextos Clínicos**, [S.L.], v. 5, n. 1, 18 jun. 2012. UNISINOS - Universidade do Vale do Rio Dos Sinos. <http://dx.doi.org/10.4013/ctc.2012.51.02>.

DAWSON, Neil; MORRIS, Brian J; A PRATT, Judith. Functional brain connectivity phenotypes for schizophrenia drug discovery. **Journal Of Psychopharmacology**, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 169-177, 7 jan. 2015. SAGE Publications.  
<http://dx.doi.org/10.1177/0269881114563635>.

DICKINSON, Tania; BECERRA, Rodrigo; COOMBES, Jacqui. Executive functioning deficits among adults with Bipolar Disorder (types I and II): a systematic review and meta-analysis. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 218, p. 407-427, ago. 2017. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.010>.

ESPOSITO, Roberto *et al.* Modifications in resting state functional anticorrelation between default mode network and dorsal attention network: comparison among young adults, healthy elders and mild cognitive impairment patients. **Brain Imaging And Behavior**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 127-141, 7 fev. 2017. Springer Science and Business Media LLC.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11682-017-9686-y>.

FOX, Michael D. *et al.* The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 102, n. 27, p. 9673-9678, 23 jun. 2005. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0504136102>.

FRANK, Jean; LANDEIRA-FERNANDEZ, J.. Comparison between two scoring systems of the Rey–Osterrieth Complex Figure in left and right temporal lobe epileptic

patients. **Archives Of Clinical Neuropsychology**, [S.L.], v. 23, n. 7-8, p. 839-845, 2008. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.acn.2008.06.001>.

GABÍNIO, Thalita *et al.* Early trauma, attachment experiences and comorbidities in schizophrenia. **Trends In Psychiatry And Psychotherapy**, [S.L.], v. 40, n. 3, p. 179-184, 5 abr. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0005>.

GAO, Yujun *et al.* Frontoparietal network homogeneity as a biomarker for mania and remitted bipolar disorder and a predictor of early treatment response in bipolar mania patient. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 339, p. 486-494, out. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.033>.

HARIKUMAR, Amritha *et al.* A Review of the Default Mode Network in Autism Spectrum Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Brain Connectivity**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 253-263, 1 maio 2021. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/brain.2020.0865>.

HEUVEL, Martijn P. van Den; POL, Hilleke E. Hulshoff. Exploring the brain network: a review on resting-state fmri functional connectivity. **European Neuropsychopharmacology**, [S.L.], v. 20, n. 8, p. 519-534, ago. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>.

HUANG, Danqing *et al.* Childhood trauma is linked to decreased temporal stability of functional brain networks in young adults. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 290, p. 23-30, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.061>.

JIMENEZ, Amy M. *et al.* Linking resting-state networks and social cognition in schizophrenia and bipolar disorder. **Human Brain Mapping**, [S.L.], v. 40, n. 16, p. 4703-4715, 19 jul. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.24731>.

KAMALI, Arash *et al.* The Cortico-Limbo-Thalamo-Cortical Circuits: an update to the original papez circuit of the human limbic system. **Brain Topography**, [S.L.], v. 36, n. 3, p. 371-389, 26 abr. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10548-023-00955-y>.

KAY, S. R.; FISZBEIN, A.; OPLER, L. A.. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 261-276, 1 jan. 1987. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>.

KESHAVAN, Matcheri S. *et al.* Neuroimaging in Schizophrenia. **Neuroimaging Clinics Of North America**, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 73-83, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2019.09.007>.

LANSENS, Armien *et al.* Role of the dorsal attention network in distracter suppression based on features. **Cognitive Neuroscience**, [S.L.], v. 11, n. 1-2, p. 37-46, 1 nov. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17588928.2019.1683525>.

LEFORT-BESNARD, Jérémy *et al.* Different shades of default mode disturbance in schizophrenia: subnodal covariance estimation in structure and function. **Human Brain Mapping**, [S.L.], v. 39, n. 2, p. 644-661, 3 nov. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.23870>.

- LI, Kaiming *et al.* Review of methods for functional brain connectivity detection using fMRI. **Computerized Medical Imaging And Graphics**, [S.L.], v. 33, n. 2, p. 131-139, mar. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2008.10.011>.
- LI, Sujuan *et al.* Dissociation Pattern in Default-Mode Network Homogeneity in Drug-Naive Bipolar Disorder. **Frontiers In Psychiatry**, [S.L.], v. 12, 9 ago. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2021.699292>.
- LIEBERMAN, Jeffrey A. *et al.* The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. **Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 50, n. 11, p. 884-897, dez. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01303-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01303-8).
- LIEBOWITZ, Michael R. *et al.* Social Phobia. **Modern Trends In Pharmacopsychiatry**, [S.L.], v. 22, p. 141-173, 1987. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000414022>.
- LIMONGI, Roberto *et al.* Glutamate and Dysconnection in the Salience Network: neurochemical, effective connectivity, and computational evidence in schizophrenia. **Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 88, n. 3, p. 273-281, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.021>.
- LIU, Zhanglihan *et al.* Within- and across-network alterations in the default network and in visual network patients with somatic symptom disorder. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, [S.L.], v. 327, p. 111563, dez. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2022.111563>.
- LORENZ, Romy *et al.* Dissociating frontoparietal brain networks with neuroadaptive Bayesian optimization. **Nature Communications**, [S.L.], v. 9, n. 1, 26 mar. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-03657-3>.
- LUNA, Licia P. *et al.* Resting-state fMRI functional connectivity and clinical correlates in Afro-descendants with schizophrenia and bipolar disorder. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, [S.L.], v. 331, jun. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2023.111628>.
- LUO, Xiaomei *et al.* Disrupted Cerebellar Connectivity With the Central Executive Network and the Default-Mode Network in Unmedicated Bipolar II Disorder. **Frontiers In Psychiatry**, [S.L.], v. 9, 18 dez. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2018.00705>.
- MAGIONCALDA, Paola *et al.* Conectividade funcional e variabilidade neuronal da atividade do estado de repouso no transtorno bipolar — redução e desacoplamento nas estruturas da linha média cortical anterior. **Hum Brain Mapp**, [s. l.], v. 36, n. 2, p. 666-682, 2015.
- MAGIONCALDA, Paola; MARTINO, Matteo. A unified model of the pathophysiology of bipolar disorder. **Molecular Psychiatry**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 202-211, 15 abr. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-021-01091-4>.

- MALLOY-DINIZ, Leandro Fernandes *et al.* The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the brazilian elderly population. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 324-329, 3 ago. 2007. EDITORA SCIENTIFIC. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462006005000053>.
- MANELIS, Anna *et al.* Anticipation-related brain connectivity in bipolar and unipolar depression: a graph theory approach. **Brain**, [S.L.], v. 139, n. 9, p. 2554-2566, 30 jun. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww157>.
- MAREK, Scott; DOSENBACH, Nico U. F.. The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping. **Dialogues In Clinical Neuroscience**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 133-140, 30 jun. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.31887/dcns.2018.20.2/smarek>.
- MARINO, Marco *et al.* Default mode network alterations underlie auditory verbal hallucinations in schizophrenia. **Journal Of Psychiatric Research**, [S.L.], v. 155, p. 24-32, nov. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.08.006>.
- MARKETT, Sebastian *et al.* Attention networks and the intrinsic network structure of the human brain. **Human Brain Mapping**, [S.L.], v. 43, n. 4, p. 1431-1448, 9 dez. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.25734>.
- MARUSAK, Hilary A.; ETKIN, Amit; THOMASON, Moriah E.. Disrupted insula-based neural circuit organization and conflict interference in trauma-exposed youth. **Neuroimage: Clinical**, [S.L.], v. 8, p. 516-525, 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2015.04.007>.
- MASSUDA, Raffael *et al.* Verbal memory impairment in healthy siblings of patients with schizophrenia. **Schizophrenia Research**, [S.L.], v. 150, n. 2-3, p. 580-582, nov. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.019>.
- MCCORMICK, Ursula; MURRAY, Bethany; MCNEW, Brittany. Diagnosis and treatment of patients with bipolar disorder: a review for advanced practice nurses. **Journal Of The American Association Of Nurse Practitioners**, [S.L.], v. 27, n. 9, p. 530-542, set. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1002/2327-6924.12275>.
- MECHAWAR, N; SAVITZ, J. Neuropathology of mood disorders: do we see the stigmata of inflammation?. **Translational Psychiatry**, [S.L.], v. 6, n. 11, 8 nov. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2016.212>.
- MENON, Vinod. 20 years of the default mode network: a review and synthesis. **Neuron**, [S.L.], v. 111, n. 16, p. 2469-2487, ago. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2023.04.023>.
- MENON, Vinod. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. **Trends In Cognitive Sciences**, [S.L.], v. 15, n. 10, p. 483-506, out. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>.
- MONACO, Luciana da Mata. **Conectividade funcional cerebral no estado de repouso através de técnicas complementares de imagens por ressonância magnética**. 2017. 132 f.

Dissertação (Mestrado) - Curso de Filosofia, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

MURPHY, Kieran J.; BRUNBERG, James A.. Adult claustrophobia, anxiety and sedation in MRI. **Magnetic Resonance Imaging**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 51-54, jan. 1997. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0730-725x\(96\)00351-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0730-725x(96)00351-7).

NARAYAN, Sujatha *et al.* Molecular profiles of schizophrenia in the CNS at different stages of illness. **Brain Research**, [S.L.], v. 1239, p. 235-248, nov. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2008.08.023>.

NOLTE John. **The Human Brain: An Introduction to It's Functional Anatomy**. Mosby: 2009.

NORTHOFF, Georg *et al.* All roads lead to the motor cortex: psychomotor mechanisms and their biochemical modulation in psychiatric disorders. **Molecular Psychiatry**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 92-102, 17 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-020-0814-5>.

OSÓRIO, Flávia L. *et al.* Psychometrics Properties of Early Trauma Inventory Self Report – Short Form (ETISR-SR) for the Brazilian Context. **Plos One**, [S.L.], v. 8, n. 10, p. 7-9, 3 out. 2013. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0076337>.

OSTERRIETH, PA. Filetest de copie d'une figure complex: Contribution a l'etude de la percepção et de la memoire [O teste de copiar uma figura complexa: Uma contribuição para o estudo da percepção e da memória. **Arquivos de Psicologia**, [S.L.], v.p. 30, 286–356, 1944.

POPOVIC, David *et al.* Childhood Trauma in Schizophrenia: current findings and research perspectives. **Frontiers In Neuroscience**, [S.L.], v. 13, 21 mar. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.00274>.

POWER, Jonathan D. *et al.* Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. **Neuroimage**, [S.L.], v. 59, n. 3, p. 2142-2154, fev. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.018>.

PTAK, Radek; SCHNIDER, Armin. The Dorsal Attention Network Mediates Orienting toward Behaviorally Relevant Stimuli in Spatial Neglect. **The Journal Of Neuroscience**, [S.L.], v. 30, n. 38, p. 12557-12565, 22 set. 2010. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.2722-10.2010>.

RAI, Sabina *et al.* Default-mode and fronto-parietal network connectivity during rest distinguishes asymptomatic patients with bipolar disorder and major depressive disorder. **Translational Psychiatry**, [S.L.], v. 11, n. 1, 23 out. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-021-01660-9>.

REGEN, Wolfram *et al.* Objective sleep disturbances are associated with greater waking resting-state connectivity between the retrosplenial cortex/hippocampus and various nodes of the default mode network. **Journal Of Psychiatry And Neuroscience**, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 295-303, set. 2016. CMA Joule Inc.. <http://dx.doi.org/10.1503/jpn.140290>.



REY, André. **L'Examen Clinique en Psychologie Paris**. Paris: Presses universitaires de France, 1958.

RODRIGUES-AMORIM, Daniela *et al.* The neurobiological hypothesis of neurotrophins in the pathophysiology of schizophrenia: a meta-analysis. **Journal Of Psychiatric Research**, [S.L.], v. 106, p. 43-53, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.09.007>.

RUBINOV, Mikail; SPORNS, Olaf. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. **Neuroimage**, [S.L.], v. 52, n. 3, p. 1059-1069, set. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>.

SADAGHIANI, Sepideh; HESSELMANN, Guido; KLEINSCHMIDT, Andreas. Distributed and Antagonistic Contributions of Ongoing Activity Fluctuations to Auditory Stimulus Detection. **The Journal Of Neuroscience**, [S.L.], v. 29, n. 42, p. 13410-13417, 21 out. 2009. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.2592-09.2009>.

SALMON, Carlos Ernesto Garrido; LEONI, Renata Ferranti. Conectividade Funcional Cerebral utilizando Técnicas de Imagens por Ressonância Magnética. **Revista Brasileira de Física Médica**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 66, 1 set. 2019. Revista Brasileira de Fisica Medica. <http://dx.doi.org/10.29384/rbfm.2019.v13.n1.p66-75>.

SANTOS, Larissa Forni dos *et al.* Psychometric Validation Study of the Liebowitz Social Anxiety Scale - Self-Reported Version for Brazilian Portuguese. **Plos One**, [S.L.], v. 8, n. 7, 26 jul. 2013. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0070235>.

SCHAEFER Alexandre *et al.* Parcelamento local-global do córtex cerebral humano a partir de ressonância magnética de conectividade funcional intrínseca. **Córtex Cerebral**, [S.L.], v. 28, n.9, p. 1-20, 2018.

SEITZMAN, Benjamin A. *et al.* The State of Resting State Networks. **Topics In Magnetic Resonance Imaging**, [S.L.], v. 28, n. 4, p. 189-196, ago. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/rmr.0000000000000214>.

SHA, Zhiqiang *et al.* Common Dysfunction of Large-Scale Neurocognitive Networks Across Psychiatric Disorders. **Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 85, n. 5, p. 379-388, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.11.011>.

SMITHA, Ka *et al.* Resting state fMRI: a review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. **The Neuroradiology Journal**, [S.L.], v. 30, n. 4, p. 305-317, 29 mar. 2017. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1971400917697342>.

SOLMI, Marco *et al.* Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. **Molecular Psychiatry**, [S.L.], v. 28, n. 12, p. 5319-5327, 27 jul. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-023-02138-4>.

SPRENG, R Nathan *et al.* Structural Covariance Reveals Alterations in Control and Salience Network Integrity in Chronic Schizophrenia. **Cerebral Cortex**, [S.L.], v. 29, n. 12, p. 5269-5284, 8 maio 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhz064>.

THE, Jessica Tran *et al.* Hyperactivity of the default mode network in schizophrenia and free energy: a dialogue between freudian theory of psychosis and neuroscience. **Frontiers In Human Neuroscience**, [S.L.], v. 16, p. 1-3, 14 dez. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2022.956831>.

TONDO, Leonardo; VAZQUEZ, Gustavo; BALDESSARINI, Ross. Depression and Mania in Bipolar Disorder. **Current Neuropharmacology**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 353-358, 28 fev. 2017. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1570159x14666160606210811>.

VAI, Benedetta *et al.* Adverse childhood experiences differently affect Theory of Mind brain networks in schizophrenia and healthy controls. **Journal Of Psychiatric Research**, [S.L.], v. 172, p. 81-89, abr. 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.02.034>.

VAN DIJK, Koene R. A. *et al.* Intrinsic Functional Connectivity As a Tool For Human Connectomics: theory, properties, and optimization. **Journal Of Neurophysiology**, [S.L.], v. 103, n. 1, p. 297-321, jan. 2010. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00783.2009>.

WOODWARD, Neil D.; CASCIO, Carissa J.. Resting-State Functional Connectivity in Psychiatric Disorders. **Jama Psychiatry**, [S.L.], v. 72, n. 8, p. 743, 1 ago. 2015. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0484>.

YATHAM, Lakshmi N *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 97-170, mar. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12609>.

YU, Qingbao *et al.* Brain Connectivity Networks in Schizophrenia Underlying Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging. **Current Topics In Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 12, n. 21, p. 2415-2425, 1 nov. 2012. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/156802612805289890>.

YUK, Veronica *et al.* Frontoparietal Network Connectivity During an N-Back Task in Adults With Autism Spectrum Disorder. **Frontiers In Psychiatry**, [S.L.], v. 11, 9 set. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2020.551808>.

ZHANG, Xun *et al.* Large-scale brain functional network abnormalities in social anxiety disorder. **Psychological Medicine**, [S.L.], v. 53, n. 13, p. 6194-6204, 4 nov. 2022. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0033291722003439>.

ZHANG, Zhifang *et al.* Altered effective connectivity among core brain networks in patients with bipolar disorder. **Journal Of Psychiatric Research**, [S.L.], v. 152, p. 296-304, ago. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.06.031>.

ZHAO, Xusheng *et al.* Deep reinforcement learning guided graph neural networks for brain network analysis. **Neural Networks**, [S.L.], v. 154, p. 56-67, out. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neunet.2022.06.035>.

ZOVETTI, Niccolò *et al.* Default mode network activity in bipolar disorder. **Epidemiology And Psychiatric Sciences**, [S.L.], v. 29, 2020. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s2045796020000803>.

## APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Version date: 09/09/15

Page 1 of 5

---

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

---

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

---

#### 1. Sobre ser voluntário nesta pesquisa.

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

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

#### 2. Qual é o objetivo deste estudo?

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

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

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

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

Os participantes serão distribuídos da seguinte maneira:

500 participantes com esquizofrenia ou transtorno bipolar

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

**4. O que pediremos para o participante fazer?**

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

**Entrevista**

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

**Familiares**

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

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

**5. Avaliação genética**

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

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

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

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

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

## **6. Quais são os possíveis riscos ou desconfortos?**

### ***Entrevista***

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

### ***Doação de amostra de sangue***

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

### ***Contato com familiares***

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

#### **7. Quais são os possíveis benefícios?**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **9. Possível uso futuro das suas informações.**

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

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

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

Nome do Voluntário (participante da pesquisa)

Assinatura do voluntário

Data

Nome do pesquisador responsável

Assinatura do pesquisador

Data



## APÊNDICE B– TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO CONTROLES SAUDÁVEIS

Version date: **09/09/15**

Page 1 of 4

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – GRUPO CONTROLE

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

#### 1. Sobre ser voluntário nesta pesquisa.

Você está sendo convidado para fazer parte de uma pesquisa científica. Sua participação é voluntária, o que significa que você pode escolher se deseja ou não participar deste estudo. **Caso concorde em participar você fará parte do GRUPO CONTROLE, formado por pessoas sem doenças mentais.**

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

#### 2. Qual é o objetivo deste estudo?

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

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

Caso você concorde em participar, faremos uma avaliação inicial de aproximadamente meia hora. Calculamos que 1 mil participantes devem participar desta pesquisa, sendo 500 no Brasil (UCDB) e 500 nos Estados Unidos (NYULMC):

Os participantes serão distribuídos da seguinte maneira:

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

500 participantes com esquizofrenia ou transtorno bipolar

**4. O que pediremos para o participante fazer?**

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

**Entrevista**

A sua entrevista durará cerca de 30 minutos e será preenchida por um dos pesquisadores. Ela poderá ser feita agora ou marcada para um outro horário.

**5. Avaliação genética**

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

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

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

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

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

**6. Quais são os possíveis riscos ou desconfortos?*****Entrevista***

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

***Doação de amostra de sangue***

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

**7. Quais são os possíveis benefícios?**

Através da utilização de instrumentos de avaliação para pesquisa, problemas de saúde que passam despercebidos normalmente podem ser identificadas e direcionadas para tratamento. A equipe de pesquisa garantirá sem qualquer custo o acesso aos tratamentos gratuitos especializados necessários para os problemas identificados na avaliação com os instrumentos e na avaliação genética. Todo indivíduo pode ter acesso a seus dados genéticos, desta maneira, todo o participante terá acesso gratuito ao resultado do seu exame genético e receberá o aconselhamento genético adequado pela equipe de pesquisa, também sem qualquer custo. Não haverá qualquer pagamento, doação ou "brinde" para os participantes, assim como não haverá cobrança material ou em dinheiro de qualquer espécie para a sua participação. Por outro lado, todo o gasto necessário para a sua participação como passagens e alimentação será ressarcido pelo pesquisador responsável.

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

Caso você se sinta prejudicado em qualquer momento do estudo, por favor, entre em contato com o coordenador dos centros brasileiros do GPC, Professor André Barciela Veras, no telefone (067) 99228119 ou no e-mail [barcielaveras@hotmail.com](mailto:barcielaveras@hotmail.com). No caso de qualquer complicação de saúde, o coordenador adotará todas as medidas em parceria com a equipe da pesquisa e os centros de saúde para garantir a atenção adequada. Caso você tenha dúvidas sobre os aspectos éticos deste estudo, por favor, entre em contato com o Professor André B. Veras. Caso não se sinta satisfeito com os esclarecimentos oferecidos pelo coordenador da pesquisa e continue se sentindo prejudicado, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Universidade Católica Dom Bosco (UCDB). O CEP-UCDB, é a instituição responsável pela autorização e fiscalização ética deste estudo. Você terá direito às indenizações previstas pela lei brasileira diante de qualquer dano provocado pelos procedimentos desta pesquisa, assim como direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos ou indiretos e imediatos ou tardios causados pelos procedimentos desta pesquisa pelo tempo que for necessário, garantido pelo pesquisador responsável.

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

Todo o indivíduo tem o direito de retirar a qualquer momento seu material genético de bancos onde se encontre armazenado, sendo assim, você pode voltar atrás na sua decisão de permitir acesso das suas informações

peçoais e genéticas em qualquer momento. Neste caso, você também deve entrar em contato com o Professor André B. Veras. A retirada do consentimento de guarda dos dados genéticos humanos armazenado em bancos deverá ser realizada por escrito e assinada, e que pode acontecer a qualquer tempo, sem prejuízo ao participante da pesquisa, com validade a partir da data da comunicação da decisão.

#### 9. Possível uso futuro das suas informações.

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

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

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

\_\_\_\_\_  
Nome do Voluntário (participante da pesquisa)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do voluntário

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

\_\_\_\_\_  
Data

## ANEXO A- ARTIGO PUBLICADO





Psychiatry Research: Neuroimaging

Volume 340, June 2024, 111766



# Resting-state fMRI is associated with trauma experiences, mood and psychosis in Afro-descendants with bipolar disorder and schizophrenia

Mariélia B.L. de Freitas<sup>a</sup>, Licia P. Luna<sup>b</sup>, Márcia Beatriz<sup>c,d</sup>, Romulo Kunrath Pinto<sup>e</sup>, Candida H.Lopes Alves<sup>d</sup>, Lays Bittencourt<sup>e</sup>, Antônio E. Nardi<sup>f</sup>, Viola Oertel<sup>g</sup>, André B. Veras<sup>f</sup>, David Freitas de Lucena<sup>a,1</sup>, Gilberto Sousa Alves<sup>d,e,f,1</sup>  

Show more 

 Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2023.111766> ↗

[Get rights and content](#) ↗

## ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE CATÓLICA  
DOM BOSCO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estudo Genético de Coorte em Psiquiatria entre Afrodescendentes: Esquizofrenia e Transtorno Bipolar.

**Pesquisador:** André Barciela Veras

**Área Temática:** Genética Humana:

(Haverá envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético, salvo nos casos em que houver cooperação com o Governo Brasileiro.);  
(Haverá armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no País, quando de forma conveniada com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais.);  
(Trata-se de pesquisa em genética do comportamento.);

**Versão:** 4

**CAAE:** 45604215.3.1001.5162

**Instituição Proponente:** Universidade Católica Dom Bosco

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.482.988

#### Apresentação do Projeto:

A intenção deste estudo é identificar fatores genéticos ligados à esquizofrenia e ao transtorno bipolar. Convidaremos indivíduos portadores de esquizofrenia e transtorno bipolar (casos) e indivíduos não acometidos por tais transtornos (controles) para participar do estudo. Os casos serão entrevistados sobre seus sintomas e a história do transtorno pelos quais são acometidos. Todos os participantes do estudo devem ter no mínimo 18 anos de idade e devem concordar em fornecer uma pequena amostra de sangue (<50ml). Os fatores genéticos, assim como seus papéis na regulação gênica identificados na amostra de sangue, serão analisados para o entendimento das diferenças destes fatores entre os indivíduos com esquizofrenia e transtorno bipolar e os indivíduos não acometidos. Será analisado estatisticamente se estas diferenças poderiam acontecer apenas ao acaso. No caso de serem encontradas diferenças não decorrentes do acaso, isto pode indicar que os fatores genéticos identificados estariam envolvidos no desenvolvimento dos transtornos estudados, podendo influenciar o curso do problema mental. Os achados deste

**Endereço:** Av. Tamarandé, 6000  
**Bairro:** Jardim Seminário **CEP:** 79.117-900  
**UF:** MS **Município:** CAMPO GRANDE  
**Telefone:** (67)3312-3615 **Fax:** (67)3312-3723 **E-mail:** cep@ucdb.br

UNIVERSIDADE CATÓLICA  
DOM BOSCO



Continuação do Parecer: 1.482.988

estudo podem colaborar para o entendimento de como os transtornos mentais estudados ocorrem, para o desenvolvimento de melhores tratamentos e até para prevenção dos acometimentos patológicos. Desejamos ainda contatar os participantes em estudos futuros para avaliar suas evoluções, mas somente os pacientes que consentirem com esta etapa serão novamente abordados.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário**

Ampliar e diversificar a amostra populacional e de material biológico de indivíduos afrodescendentes portadores de esquizofrenia, transtorno bipolar e controles saudáveis.

**Objetivo Secundário**

Comparar a amostra de casos com os controles saudáveis. Identificar novos locus gênicos ligados a esquizofrenia e ao transtorno bipolar. Contribuir com o banco de amostras biológicas do repositório do GPC.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos ou desconfortos**

**Entrevista**

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

**Doação de amostra de sangue**

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

**Possíveis Benefícios**

Através da utilização de instrumentos de avaliação para pesquisa, problemas de saúde que passam

**Endereço:** Av. Tamandaré, 6000  
**Bairro:** Jardim Seminário **CEP:** 79.117-900  
**UF:** MS **Município:** CAMPO GRANDE  
**Telefone:** (67)3312-3615 **Fax:** (67)3312-3723 **E-mail:** cep@ucdb.br

Continuação do Parecer: 1.482.988

desapercebidos normalmente podem ser identificadas e direcionadas para tratamento. A equipe de pesquisa garantirá sem qualquer custo o acesso aos tratamentos gratuitos especializados necessários para os problemas identificados na avaliação com os instrumentos e na avaliação genética. Todo indivíduo pode ter acesso a seus dados genéticos, desta maneira, todo o participante terá acesso gratuito ao resultado do seu exame genético e receberá o aconselhamento genético adequado pela equipe de pesquisa, também sem qualquer custo. Não haverá qualquer pagamento, doação ou "brinde" para os participantes, assim como não haverá cobrança material ou em dinheiro de qualquer espécie para a sua participação. Por outro lado, todo o gasto necessário para a sua participação como passagens e alimentação será ressarcido pelo pesquisador responsável.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa em questão foi avaliada e aprovada pelo CEP/UCDB e encaminhada para a CONEP que fez várias recomendações. Todas as recomendações feitas pela CONEP e pelo CEP/UCDB foram contempladas.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos de apresentação estão de acordo com o exigido pela lei.

**Recomendações:**

Não há recomendações. Todas as recomendações feitas anteriormente foram cumpridas.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Colegiado acompanha o voto do Relator.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_510160.pdf	11/03/2016 10:13:58		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEGPCbrasilCONTROLE.pdf	11/03/2016 10:11:41	André Barciela Veras	Aceito
Outros	RespostasCONEP.pdf	04/10/2015 13:12:31	André Barciela Veras	Aceito

**Endereço:** Av. Tamandaré, 6000  
**Bairro:** Jardim Seminário **CEP:** 79.117-900  
**UF:** MS **Município:** CAMPO GRANDE  
**Telefone:** (67)3312-3615 **Fax:** (67)3312-3723 **E-mail:** cep@ucdb.br



UNIVERSIDADE CATÓLICA  
DOM BOSCO



Continuação do Parecer: 1.482.988

Outros	screeningPORTUGUES.pdf	04/10/2015 13:03:32	André Barciela Veras	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	NIH_GDS_Policy_portugues.pdf	04/10/2015 12:49:52	André Barciela Veras	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEGPCBrasilCEP2marcado.pdf	04/10/2015 12:47:19	André Barciela Veras	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2015GPCProtocol_portuguesCEP2marcado.pdf	04/10/2015 12:45:29	André Barciela Veras	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	NIH_GDS_Policy.pdf	30/09/2015 11:13:14	André Barciela Veras	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	DECLARACAOaoCONEPsigiloautorizacao.pdf	17/09/2015 12:32:21	André Barciela Veras	Aceito
Outros	DI_PAD_CGP_portugues.pdf	09/09/2015 09:28:39	André Barciela Veras	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	letterUCDB_GPC_conep.pdf	09/07/2015 11:12:28		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Veras Letter_pato_portugues.pdf	09/07/2015 11:04:41		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	approvalRB_NYU_portugues.pdf	09/07/2015 11:03:51		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta_Valfrido_conep.pdf	09/07/2015 11:03:13		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	letter_Nardi_conep.pdf	09/07/2015 11:02:31		Aceito
Folha de Rosto	folhaDrostoCEP.pdf	07/05/2015 16:32:47		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	approvalRB_NYU.pdf	06/05/2015 16:37:12		Aceito
Declaração de	Carta Gilberto.pdf	05/05/2015		Aceito

Endereço: Av. Tamandaré, 6000  
 Bairro: Jardim Seminário CEP: 79.117-900  
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE  
 Telefone: (67)3312-3615 Fax: (67)3312-3723 E-mail: cep@ucdb.br

UNIVERSIDADE CATÓLICA  
DOM BOSCO



Continuação do Parecer: 1.482.988

Instituição e Infraestrutura	Carta Gilberto.pdf	15:53:22		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Veras Letter_pato.pdf	05/05/2015 15:51:26		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPO GRANDE, 07 de Abril de 2016

---

**Assinado por:**  
**Jacir Alfonso Zanatta**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Tamararé, 6000  
**Bairro:** Jardim Seminário **CEP:** 79.117-900  
**UF:** MS **Município:** CAMPO GRANDE  
**Telefone:** (67)3312-3615 **Fax:** (67)3312-3723 **E-mail:** cep@ucdb.br

## ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CONEP

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estudo Genético de Coorte em Psiquiatria entre Afrodescendentes: Esquizofrenia e Transtorno Bipolar.

**Pesquisador:** André Barciela Veras

**Área Temática:** Genética Humana:

(Haverá envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético, salvo nos casos em que houver cooperação com o Governo Brasileiro.);

(Haverá armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no País, quando de forma conveniada com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais.);

(Trata-se de pesquisa em genética do comportamento.);

**Versão:** 3

**CAAE:** 45604215.3.1001.5162

**Instituição Proponente:** Universidade Católica Dom Bosco

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.312.993

#### Apresentação do Projeto:

Introdução:

A esquizofrenia é um transtorno mental crônico de causa desconhecida e que afeta cerca de 1% da população. Indivíduos com esquizofrenia comumente apresentam um prejuízo do contato com a realidade (psicose), experimentando sintomas como delírios e alucinações. Além dos efeitos devastadores de tal condição sobre o indivíduo e seus familiares, o custo financeiro do transtorno é significativo. Em países onde há dados sobre este último aspecto, como os Estados Unidos da América, o custo para a esquizofrenia em 2002, incluindo a perda de produtividade do acometido, os cuidados familiares dispensados e as mortes prematuras por suicídio, foi estimado em 62,7 bilhões de dólares, sendo 22,7 bilhões do total dirigidos para cuidados diretos de saúde. Estudos com familiares, gêmeos e filhos adotivos sugerem que fatores hereditários (genéticos) têm um importante papel na condição patológica. O Transtorno Bipolar também é uma condição crônica e

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

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

**UF:** DF **Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5878

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.312.993

que se manifesta ao longo da vida através de episódios recorrentes de mania e depressão, que podem durar dias a meses. O transtorno frequentemente começa na adolescência ou no início da idade adulta e, ocasionalmente, na infância. Os episódios de mudança do humor podem ser súbitos e dramáticos, além de costumadamente muito frequentes ao longo do ciclo de vida, acometendo um grande número de indivíduos. Mais de 10 milhões de pessoas nos Estados Unidos da América são acometidas pelo Transtorno Bipolar, que afeta igualmente homens e mulheres. Doenças poligênicas complexas como o diabetes, doenças cardiovasculares, câncer e os transtornos psiquiátricos maiores são todas influenciadas por múltiplos genes, por fatores ambientais de risco e a pela interação entre eles. Até recentemente, estratégias para identificar as contribuições genéticas para doenças complexas incluíam análises de conexões e de genes candidatos para associações com a doença, mas apenas achados limitados foram atingidos desta forma. Desde o sequenciamento completo do genoma humano em 2001, milhões de polimorfismos isolados de nucleotídeos (single nucleotide polymorphisms SNPs) têm sido identificados e uma base internacional de alótipos (HapMap) tem sido constituída. Tais progressos, associados com os avanços tecnológicos recentes, a genotipagem multiplex de SNPs e a produção de estudos de associação “SNP-based” com genoma completo de alta densidade (SNP-based association studies-WGA), se tornaram uma nova estratégia promissora para a identificação de locus relacionados com doenças complexas. Avanços iniciais foram alcançados com essas estratégias em afecções como a degeneração macular ligada à idade, o câncer de mama, câncer de próstata, doença inflamatória intestinal, doença coronariana e diabetes tipo II. O Genomic Psychiatric Cohort Study (GPC) é formado por uma grande coorte clínica de pacientes com esquizofrenia (n=10,000), de pacientes com Transtorno Bipolar (n=5,000), familiares dos pacientes (n=3,000) e controles sem história pessoal ou familiar de esquizofrenia ou Transtorno Bipolar (n=15,000), estando as informações armazenadas na University of Southern California (USC). A New York University School of Medicine (NYUMC) é um dos polos componentes do GPC nos Estados Unidos. A investigadora principal deste estudo da NYUMC, Professora Dolores Malaspina, é coordenadora do Laboratório InSPIRES, pertencente ao Departamento de Psiquiatria da NYU. A referida pesquisadora desenvolve uma parceria com o pesquisador principal do estudo brasileiro, Professor Dr. André B. Veras, coordenador do Grupo de Pesquisa Translacional em Saúde Mental, pertencente ao Programa de Pós-graduação em Psicologia da Saúde da Universidade Católica Dom Bosco (UCDB). O estudo deseja permitir a constituição de uma grande base de informações genéticas de uma amostra de pacientes com Esquizofrenia, Transtorno Bipolar e controles saudáveis para a exploração da variedade de riscos genéticos destas síndromes. Além

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.312.993

disso, em razão de da grande diversidade dos locais de coleta da NYUMC e do Brasil, os achados 70.750-521 (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br Endereço: Bairro: CEP: Telefone: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDA do estudo nos permitirão o enfoque em outras etnias, além daquelas presentes na população europeia ocidental, onde a maior parte das coletas do GPC vem sendo realizada. No Brasil, quatro polos realizarão coleta de dados: (1) O polo Centro-oeste, coordenador do projeto no país, situado na Universidade Católica Dom Bosco (Campo Grande / MS), coordenado pelo Professor Dr. André Barciela Veras, Docente Permanente do Programa de Pós-graduação em Psicologia da Saúde da UCDB; (2) O polo Sudeste, coordenado pelo Professor Dr. Antônio Egidio Nardi, Professor Titular de Psiquiatria na Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB-UFRJ) e coordenador do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental (PROPSAM-UFRJ); Os polos Norte-Nordeste, (3) Um coordenado pelo Professor Dr. Gilberto Sousa Alves, Professor Adjunto de Psiquiatria no Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará (UFC) e coordenador da Residência Médica em Psiquiatria do Hospital Nina Rodrigues (São Luis – MA), (4) E outro coordenado pelos Professores Valfrido Leão de Melo Neto, Professor Assistente de Psiquiatria na Universidade Federal de Alagoas (UFAL) e coordenador da Residência Médica em Psiquiatria do Hospital Universitário (HU-UFAL), e Professora Veronica de Medeiros Alves, Professora Assistente da UFAL e Doutoranda em Saúde Mental pelo PROPSAM-UFRJ. Além dos polos brasileiros, um polo adicional nos Estados Unidos também fará coleta de dados para o estudo. O polo estrangeiro, gerenciado pelo estudo brasileiro, será coordenado pela Pesquisadora Fabiana Leão Lopes, Doutora em Psiquiatria pela UFRJ, mas atualmente situada no laboratório Human Genetics Branch - NIMH/NIH. Em parceria com o Professor Antônio E. Nardi e a Professora Veronica de M. Alves, a Dra. Fabiana Lopes coordena pesquisa em genética do transtorno bipolar, utilizando amostras de comunidades do Rio Grande do Sul. Ainda que uma pesquisadora internacional, suas pesquisas e parcerias possibilitam o recrutamento da região Sul do Brasil. Considerando os polos envolvidos no GPC brasileiro, seremos capazes de coletar amostras das cinco grandes regiões do Brasil, contribuindo significativamente com a diversificação genética do GPC.

Hipótese:

Com a reunião de uma grande e diversificada amostra, que neste estudo inclui populações de diferentes origens étnicas, observaremos novos genes ligados com a esquizofrenia e o transtorno bipolar.

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.312.993

**Metodologia:**

Trata-se de um estudo genético que necessita de uma entrevista clínica de 30 minutos de duração e da coleta de uma amostra de sangue de cerca de 50 ml. Os pacientes em tratamento hospitalar ou ambulatorial serão também convidados para realização da entrevista diagnóstica completa através do instrumento DIPAD (Diagnostic Interview for Psychosis and Affective Disorders), de tempo de aplicação de cerca de 2 horas. Os familiares dos pacientes que aceitarem participar do estudo serão contatados e convidados a participar, oferecendo informações sobre o paciente em questão e sobre a história da família para transtornos mentais. Os familiares que aceitarem participar do estudo também terão uma amostra de sangue coletada e serão submetidos igualmente à entrevista diagnóstica. As informações oferecidas para a pesquisa por pacientes e familiares não serão compartilhadas entre os mesmos pelos pesquisadores, sendo garantido o sigilo entre o examinador e o examinado. A participação dos familiares não é obrigatória para que o paciente faça parte da pesquisa. Igual número de controles saudáveis pareados por sexo e idade, sem história pessoal e familiar de transtornos mentais do Eixo I, será avaliado pela entrevista de rastreio e amostra de sangue. O material genético (DNA) será extraído da amostra de sangue. Será também cultivada linhagem celular para análises futuras. As células cultivadas serão utilizadas para informação genética e observação de outros elementos biológicos futuros. Todas as informações genéticas serão arquivadas através de um número de referência para preservação do anonimato do voluntário. Será realizada uma análise completa do genoma das amostras de DNA. Os dados genéticos (genótipo) dos casos serão comparados com os controles. As diferenças entre estes grupos podem demonstrar genótipos associados com o risco de desenvolvimento dos transtornos mentais avaliados, com suas respostas terapêuticas ou com outras condições patológicas relacionadas. MicroRNAs, que têm um importante papel na regulação gênica, serão extraídos da amostra de sangue antes do armazenamento. Tais subamostras também serão armazenadas e arquivadas por um código de identificação. Os materiais e os dados da análise genética serão enviados e arquivados no National Institutes of Mental Health (NIMH) Repository. O repositório está situado na University of Southern Califórnia, sob coordenação do Professor Dr. Carlos N. Pato. Número de Indivíduos A parceria dos polos GPC-NYU & GPC-brasileiro pretende avaliar 1000 indivíduos: sendo 500 pacientes portadores de esquizofrenia ou transtorno bipolar e 500 controles saudáveis, incluindo os familiares dos pacientes. Indivíduos controles são necessários para que os marcadores ligados aos transtornos mentais sejam claramente

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.312.993

diferenciados dos indivíduos hígidos. O GPC-brasileiro contribuirá com 500 indivíduos, entre pacientes e controles, igualmente distribuídos entre os polos participantes, ou seja, cada polo coletará 100 indivíduos, sendo 50 portadores de esquizofrenia ou transtorno bipolar e 50 controles saudáveis. Gênero dos Participantes Homens e mulheres serão recrutados para este estudo, que tem a intenção de constituir cerca de 50% da amostra de homens e a outra metade de mulheres. Idade dos participantes Serão recrutados para participar do estudo indivíduos maiores de 18 anos. Origem étnica Com a intenção de diversificação étnica para ampliação da variabilidade genética, indivíduos afrodescendentes serão recrutados para formação da amostra de casos e controles. A caracterização deste aspecto será determinada pela forma como o sujeito da pesquisa designar sua etnia ou pela forma como designar a etnia de seus pais.

**Crítérios de Inclusão:**

1. Homens ou mulheres que se identifiquem como afrodescendentes ou que identifiquem um de seus genitores como afrodescendentes e que sejam maiores de 18 anos de idade.
2. Indivíduos que apresentarem diagnóstico para esquizofrenia de qualquer subtipo ou para Transtorno Bipolar de acordo com os critérios do DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000) e/ou do ICD-10 (World Health Organization, 1993), e/ou do DSM-5 (APA, 2013); e controles saudáveis com idade comparável sem diagnósticos do eixo I (DSM-IV).

**Crítérios de Exclusão:**

1. Acometimento por problemas mentais orgânicos (i.e., epilepsia, tumor cerebral, SIDA, infecções do SNC, trauma craniano grave e retardo mental moderado a grave).
2. História de dependência significativa de álcool e outras drogas pelo DSM-5 que possa gerar confusão diagnóstica com os transtornos mentais avaliados nos casos.
3. Indivíduos não fluentes na língua portuguesa. Todos os instrumentos de avaliação estão padronizados em português.
4. Indivíduos incapazes de compreender ou impedidos de oferecer o consentimento livre e

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.312.993

esclarecido.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Ampliar e diversificar a amostra populacional de indivíduos portadores de esquizofrenia e transtorno bipolar.

Objetivos Secundários:

Compara a amostra de casos com os controles saudáveis e seus familiares. Identificar novos locus gênicos ligados a esquizofrenia e ao transtorno bipolar.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Constam no projeto cadastrado na Plataforma Brasil:

Riscos:

Uma vez baseado em entrevistas, questionários e coleta de amostra de sangue venoso, o estudo não produz riscos maiores que os mínimos para o participante. Proteção contra riscos Coleta de amostra de sangue. Pode haver desconforto leve ou dor associada à coleta da amostra de sangue venoso. Alguns participantes podem experimentar leve ardência e vermelhidão local. Não mais do que riscos mínimos estão associados ao procedimento, mesmo em condições especiais como entre gestantes ou lactantes. As amostras de sangue serão coletadas por técnicos habilitados. Entrevista. Apesar do leve risco de que uma entrevista psiquiátrica cause algum desconforto ou estresse psicológico, a experiência dos entrevistadores faz com que este estresse seja minimizado. Os avaliadores estarão atentos aos sentimentos do paciente durante a entrevista, evitando temas sensíveis. Caso alguma pergunta faça o indivíduo se sentir desconfortável ou envergonhado, tais perguntas podem ser puladas. Além disso, os voluntários podem interromper a entrevista em qualquer ponto da mesma. Contato com Familiares. Para os indivíduos internados ou em tratamento ambulatorial, perguntar aos familiares se estes têm interesse em participar pode causar algum desconforto ou estresse para o paciente. Tais pacientes podem se recusar a convocar seus familiares sem qualquer prejuízo para a sua participação. O risco destacado neste

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



COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.312.993

tópico não cabe para os voluntários controle, uma vez que não serão solicitados a convocar membros da família. Consequência das informações genéticas. O presente estudo é uma pesquisa genética que pode ser utilizada para o desenvolvimento de testes genéticos no futuro. Os voluntários que aceitarem participar deste estudo continuarão submetidos apenas a uma pesquisa genética, não a uma testagem genética. Os pacientes serão esclarecidos destas diferenças. As informações obtidas neste estudo não têm serventia para informar sobre risco futuro para a saúde do paciente e seus familiares. Todas as amostras serão identificadas por códigos, com remoção dos dados do indivíduo. Publicações científicas não incluirão dados de identificação dos participantes. Compartilhamento de material genético com instituição estrangeira. Os dados genéticos e os clínicos poderão ser compartilhados com o GPC e seus pesquisadores ao redor do mundo. Todos os dados serão anônimos, com nomes e demais informações substituídas por códigos numéricos. O material genético será enviado ao repositório central do GPC, na USC - NIMH/NIH. Privacidade e compartilhamento de dados. Amostras de sangue e dados serão identificados por um número. Apenas os coordenadores dos polos de investigação terão acesso aos códigos de ligação entre número e identidade individual. Os segredos dos códigos e os TCLEs serão mantidos em arquivos de acesso restrito, separados dos arquivos de informação genética e clínica. Nenhuma informação, incluindo o fato do paciente ter participado do estudo, será fornecida sem autorização para terceiros como familiares, público geral, empregadores, agentes financeiros e agentes legais. Nenhuma informação será acrescentada aos registros médicos do paciente pelos pesquisadores. Segurança dos arquivos eletrônicos. Informações diagnósticas e do curso clínico e das amostras biológicas serão inseridas em uma base de dados eletrônica em um computador protegido por senha de identificação. Nenhuma informação que identifique os indivíduos será inserida nesta base de dados. A base de dados, protegida por senha, será de acesso restrito. Risco de identificação por informações de familiares. Informações da história familiar serão armazenadas de forma codificada. Nomes e outras informações que caracterizem a família do voluntário não serão usados. Nenhuma população particularmente identificável, como os grupos vivendo em uma condição especial (indígena, quilombola), será usada neste estudo. Armazenamento do material coletado.

**Benefícios:**

Através da utilização de instrumentos de avaliação para pesquisa, condições clínicas negligenciáveis podem ser identificadas e direcionadas para tratamento. Caso as pesquisas de

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.312.993

identificação de genes ligados com a esquizofrenia e com o Transtorno Bipolar sejam bem-sucedidas, melhores recursos de diagnóstico precoce e melhores tratamentos podem ser disponibilizados no futuro.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

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

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

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

**Recomendações:**

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

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

1. Solicita-se inserir na Plataforma Brasil o documento intitulado "DI-PAD (Diagnostic Interview for Psychosis and Affective Disorders)" citado no Projeto Detalhado.

RESPOSTA: Documento anexado conforme solicitação.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, intitulado "TCLE-GPCbrasilCEP1.pdf", datado de 06/05/2015:

2.1 O TCLE é um documento no qual o pesquisador comunica, ao possível participante ou responsável, como será a pesquisa para a qual está sendo convidado, fornecendo a ele(a) todos os esclarecimentos necessários para decidir livremente se quer participar ou não. Solicita-se que o TCLE seja reformulado em LINGUAGEM CLARA E ACESSÍVEL conforme as normas gramaticais de português, substituindo os termos técnicos por palavras de fácil entendimento ou adicionando uma breve explicação sobre o termo empregado no texto (Item IV.1.b, da Resolução CNS nº 466 de 2012).

RESPOSTA: Realizada ampla revisão do texto com a intenção de torna-lo mais compreensível e eliminar termos técnicos.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.2 Na página 1 de 5, item "Sobre se voluntariar para esta pesquisa", lê-se: "As pessoas que concordam em participar de uma pesquisa são denominadas "sujeitos" ou "sujeitos de pesquisa".

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.312.993

Solicita-se que o termo "sujeito" seja substituído pelo termo "participante da pesquisa" em todo o texto, conforme definição disposta no item II.10 da Resolução CNS nº 466 de 2012.

RESPOSTA: Todos os termos foram substituídos conforme recomendado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.3 Na página 1 de 5, item "Sobre se voluntariar para esta pesquisa", lê-se: " Caso você decida participar do estudo, o presente termo de consentimento deverá ser assinado. Neste caso, uma CÓPIA deste termo será fornecida para você guardar". (Destaque nosso). Solicita-se substituir o termo "cópia" por "via" e descrever no TCLE que este deverá ser assinado em duas VIAS, ficando uma retida com o pesquisador responsável/ pessoa por ele delegada e a outra com o participante/ responsável legal. Devendo as páginas de assinaturas estar na mesma folha (Conforme Resolução CNS nº 466 de 2012 itens IV.3.f e IV.5.d).

RESPOSTA: Modificado no texto exatamente conforme sugerido.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.4 Na página 2 de 5, item "O que os participantes serão solicitados a fazer?", lê-se: "A participação neste estudo implica em completar um breve QUESTIONÁRIO de rastreio e uma ENTREVISTA DIAGNÓSTICA [...]". (Destques nossos). Solicita-se que sejam incluídos na Plataforma Brasil os instrumentos de coletas de dados, o questionário de rastreio citado e o roteiro da entrevista diagnóstica (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.4.8).

RESPOSTA: Questionário de rastreio e entrevista diagnóstica (DI-PAD) anexados aos materiais da pesquisa.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.5 Na página 2 de 5, item "O que os participantes serão solicitados a fazer?", lê-se: "[...] além da doação de uma pequena amostra de sangue de NÃO MAIS QUE 50 ML, o equivalente a 4 colheres de sopa." (destaque nosso). Solicita-se esclarecer qual o volume exato a ser utilizado na pesquisa.

RESPOSTA: O trecho foi modificado para atender a necessidade de precisão da amostra de sangue a ser doada, ficando definida no TCLE como 50 ml.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.6 Na página 3 de 5, item "Avaliação genética" lê-se: "Nenhuma informação específica sobre os seus genes será fornecida para você, seus familiares ou seus profissionais de saúde. Isto porque

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.312.993

ainda não se conhece a importância desses dados para a saúde ou a forma de aplicá-los para cada indivíduo com ou sem transtornos mentais". Não é adequado restringir o fornecimento de informações sobre os testes genéticos, sendo assim, solicita-se que seja incluído no TCLE, de forma CLARA e AFIRMATIVA, o aconselhamento genético e acompanhamento clínico como benefício direto ao estudo clínico, e que tal acompanhamento não gerará custos ao participante de pesquisa (Item V.1.c, da Resolução CNS nº 340 de 2004).

RESPOSTA: A frase citada foi modificada para "Nenhuma informação específica sobre os seus genes será fornecida para qualquer pessoa como seus familiares ou seus profissionais de saúde sem a sua autorização." Foi inserido no item 7, sobre os benefícios, "A equipe de pesquisa garantirá sem qualquer custo o acesso aos tratamentos gratuitos especializados necessários para os problemas identificados na avaliação com os instrumentos e na avaliação genética. Todo o participante terá acesso gratuito ao resultado do seu exame genético e receberá o aconselhamento genético adequado pela equipe de pesquisa, também sem qualquer custo.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.7 Na página 4 de 5, item "Quais são os possíveis benefícios?", se lê: "Não haverá qualquer pagamento, doação ou "brinde" para os sujeitos participantes, assim como não haverá cobrança material ou em dinheiro de qualquer espécie para a sua participação". Solicita-se descrever no TCLE a garantia de ressarcimento das despesas do participante da pesquisa E DE SEU ACOMPANHANTE, quando necessário, como exemplo pode-se citar o transporte e a alimentação (Itens II.21 e IV.3.g, da Resolução CNS nº 466 de 2012).

RESPOSTA: Foi inserido neste item, logo após a frase destacada, que "Por outro lado, todo o gasto necessário para a sua participação como passagens e alimentação, sua e do seu acompanhante, será ressarcido pelo pesquisador responsável."

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.8 Na página 4 de 5, item "Permissão para uso futuro das informações", ressaltar que a cada novo estudo estará condicionado à: (a) apresentação de novo projeto de pesquisa para ser analisado e aprovado pelo Sistema CEP/CONEP e (b) obrigatoriamente, a um novo consentimento do participante de pesquisa por meio de um TCLE específico referente ao novo projeto de pesquisa (Resolução CNS nº 441 de 2011, item 6 e Portaria MS nº 2.201 de 2011, capítulo II, artigo 5 e capítulo IV, seção II, artigos 17, 18 e 22).

RESPOSTA: Foi inserida neste item a frase "Para o uso futuro dos dados, cada novo estudo estará

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.312.993

condicionado à: (a) apresentação de novo projeto de pesquisa para ser analisado e aprovado pelo Sistema CEP/CONEP e (b) obrigatoriamente, a um novo consentimento do participante de pesquisa por meio de um TCLE específico referente ao novo projeto de pesquisa”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.9 Solicita-se que seja expressa de forma CLARA E AFIRMATIVA, no TCLE a explicitação da garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, não devendo constar, portanto, nenhuma ressalva que afaste as devidas responsabilidades (Item IV.3.h, da Resolução CNS nº 466 de 2012).

RESPOSTA: Foi inserido no item 8 “Você terá direito às indenizações previstas pela lei brasileira diante de qualquer dano provocado pelos procedimentos desta pesquisa.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.10 Solicita-se informar que o TCLE será elaborado em duas vias, RUBRICADAS EM TODAS AS SUAS PÁGINAS e assinadas, ao seu término, PELO CONVIDADO A PARTICIPAR DA PESQUISA, ou por seu representante legal, assim como pelo PESQUISADOR RESPONSÁVEL, ou membro da equipe. Salienta-se que os campos de assinatura, ao final do documento, DEVEM ESTAR NA MESMA PÁGINA DE ASSINATURA (item IV.5.d. da Resolução CNS nº 466 de 2012).

RESPOSTA: Foi inserida a ressalva sugerida na página de assinaturas. O TCLE foi formatado para manter os campos de assinatura na mesma página.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.11 Solicita-se que seja expresso de modo claro e afirmativo o direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos/ indiretos e imediatos/ tardios pelo tempo que for necessário ao participante da pesquisa, garantido pelo pesquisador responsável (Itens II.3.1 e II.3.2. da Resolução CNS nº 466 de 2012).

RESPOSTA: Foi adicionado ao item 8, “Você terá direito às indenizações previstas pela lei brasileira diante de qualquer dano provocado pelos procedimentos desta pesquisa, assim como direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos ou indiretos e imediatos ou tardios causados pelos procedimentos desta pesquisa pelo tempo que for necessário, garantido pelo pesquisador responsável.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.312.993

2.12 Solicita-se que seja inserido no TCLE que a retirada do consentimento de guarda dos dados genéticos humanos armazenado em bancos deverá ser realizada POR ESCRITO E ASSINADA, e que dar-se-á a qualquer tempo, sem prejuízo ao participante da pesquisa, com validade a partir da data da comunicação da decisão, (Itens III.6 e III.7, da Resolução CNS nº 340 de 2004 e Item 10.I. da Resolução CNS nº 441 de 2011).

RESPOSTA: Foi inserido no final do item 8, "A retirada do consentimento de guarda dos dados genéticos humanos armazenado em bancos deverá ser realizada por escrito e assinada, e que pode acontecer a qualquer tempo, sem prejuízo ao participante da pesquisa, com validade a partir da data da comunicação da decisão."

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.13 Solicita-se inserir na Plataforma Brasil declaração garantindo que os dados genéticos resultantes de pesquisa associados a um indivíduo identificável não poderão ser divulgados nem ficar acessíveis a terceiros, notadamente a empregadores, empresas seguradoras e instituições de ensino, e também não devem ser fornecidos para cruzamento com outros dados armazenados para propósitos judiciais ou outros fins, exceto quando for obtido o consentimento do participante da pesquisa (Item III.11 da Resolução CNS nº 340 de 2004).

RESPOSTA: Declaração formulada e anexada na plataforma.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.14 Solicita-se descrever no TCLE os procedimentos que serão utilizados na pesquisa, com o detalhamento dos métodos a serem utilizados, isto é, descrever todos os procedimentos e exames que serão realizados nas amostras biológicas no estudo (Item IV.3.a. da Resolução CNS nº 466 de 2012).

RESPOSTA: Descrição dos procedimentos no item 5. Avaliação Genética, reorganizado e readequado para entendimento do público geral.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.15 Na página 4 de 5, item "9. Permissão para uso futuro das informações", não é adequado solicitar a permissão de uso futuro de dados do material biológico armazenado nesse documento. Segundo a Resolução CNS nº 441 de 2011, item 6 e Portaria MS 2.201 de 2011, capítulo II, artigo 5 e capítulo IV, seção II, artigos 17, 18 e 22, deverá haver a apresentação de um novo projeto de pesquisa para ser analisado e aprovado pelo Sistema CEP/CONEP e obrigatoriamente, um novo

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.312.993

consentimento do participante de pesquisa por meio de um TCLE específico referente ao novo projeto. Adicionalmente, deve ser retirado o trecho: "Para autorizar a sua participação e o uso futuro dos dados coletados neste estudo, assine no campo abaixo. Eu autorizo os pesquisadores envolvidos com este projeto a usar as informações que forneci em estudos futuros organizados pelo GPC. Assinalando a opção abaixo, autorizo adicionalmente que os pesquisadores do presente projeto entre em contato comigo caso haja necessidade de fornecer novas informações, exclusivamente clínicas. No momento em que for contactado, posso novamente decidir se continuo ou não interessado em participar fornecendo novas informações. Assinalando nesta opção você autoriza que os pesquisadores entre em contato com você no future para colherem informações clínicas adicionais. Rubrica do voluntário ATENÇÃO: O próximo campo deve ser preenchido pelo entrevistador. Realizada verificação de capacidade de entendimento do voluntário pelo entrevistador. Rubrica do entrevistador". Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Foi retirado todo o trecho destacado. O item 9 foi modificado de acordo com as recomendações do item 2.8 deste parecer.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.16. De acordo com a Resolução CNS nº 340 de 2004 item III.7, "Todo indivíduo pode ter ACESSO A SEUS DADOS GENÉTICOS, assim como TEM O DIREITO DE RETIRÁ-LOS DE BANCOS ONDE SE ENCONTREM ARMAZENADOS, A QUALQUER MOMENTO.". Diante do exposto, solicita-se que essa informação seja inserida no TCLE.

RESPOSTA: Forma inseridas as ressalvas no item 8 do TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. No projeto detalhado (arquivo: "2015 GPC Protocol\_portuguesCEP1.pdf"), página 4 de 12, item "II. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA", se lê: "[...] sendo 500 pacientes portadores de esquizofrenia ou transtorno bipolar e 500 controles saudáveis, incluindo os familiares dos pacientes.". Já no TCLE, página 2 de 5, item "3. Por quanto tempo você participará do estudo?", lê-se: "500 sujeitos controles saudáveis sem história familiar e pessoal de esquizofrenia ou transtorno bipolar". Considerando que parentes não podem ser considerados grupo controle, solicita-se esclarecer quem será o grupo controle, pois há incongruência nas informações apresentadas e como serão recrutados os indivíduos do grupo controle.

RESPOSTA: Foram realizados os seguintes ajustes no projeto: (1) No primeiro parágrafo do item I.3 do projeto, foi retirada a afirmação de que "Os familiares que aceitarem participar do estudo

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.312.993

também terão uma amostra de sangue coletada e serão submetidos igualmente à entrevista diagnóstica.”

(2) No item II.1 do projeto, foi retirado o trecho destacado da primeira frase “A parceria dos polos GPC-NYU & GPC-brasileiro pretende avaliar 1000 indivíduos: sendo 500 pacientes portadores de esquizofrenia ou transtorno bipolar e 500 controles saudáveis, incluindo os familiares dos pacientes.” (3) A descrição do procedimento de recrutamento do grupo controle foi destacada no projeto no último parágrafo do item V.1 “Controles saudáveis: Os sujeitos serão recrutados a partir de anúncios em mídias locais, como jornais, revistas e websites. Potenciais participantes entrarão em contato com a coordenação local. Pelo primeiro contato telefônico serão avaliados os critérios iniciais de inclusão e exclusão. Indivíduos elegíveis e que manifestarem interesse em participar serão convocados para apresentação e assinatura do TCLE, com subsequente entrevista e coleta de amostra de sangue.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. No projeto detalhado, arquivo intitulado "2015 GPC Protocol\_portuguesCEP1.pdf" página 3 de 12, lê-se: “Será também cultivada linhagem celular para análises futuras. As células cultivadas serão utilizadas para informação genética e observação de outros elementos biológicos futuros.”. Solicita-se justificar esse procedimento, visto que não está de acordo com o objetivo do projeto e o título do projeto. Adicionalmente, sendo previsto o cultivo de células para análise futura, deduz-se que haverá a formação de biobanco no exterior. Diante do exposto, solicita-se adequação, de acordo com a Resolução CNS nº 441 de 2011 e Portaria MS 2201 de 2011.

RESPOSTA: O trecho citado foi modificado no projeto para apresentar com clareza o objetivo de contribuir com amostras para o biobanco do GPC: “O material genético (DNA) será extraído da amostra de sangue. Será também cultivada linhagem celular para contribuição com o banco de amostras biológicas do GPC e possíveis análises futuras.” Em seguida, os objetivos descritos na plataforma foram revistos e formulados da seguinte maneira: “Objetivo Primário: Ampliar e diversificar a amostra populacional e de material biológico de indivíduos afrodescendentes portadores de esquizofrenia, transtorno bipolar e controles saudáveis. Objetivos secundários: Comparar a amostra de casos com controles saudáveis. Identificar novos locus gênicos ligados com a esquizofrenia e ao transtorno bipolar. Contribuir com o banco de amostras biológicas do repositório do AA-GPC.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

5. Solicita-se apresentar documento, devidamente assinado pelo pesquisador, atestando o

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



COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.312.993

compromisso de que toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida à aprovação do CEP institucional e, quando for o caso, da CONEP (Resolução CNS nº 441 de 2011, item 2.III). Salienta-se que para cada novo projeto será necessário um novo TCLE.

RESPOSTA: Declaração formulada e anexada na plataforma.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

6. O projeto de pesquisa em tela prevê a inclusão de participantes para constituição de grupo controle. Solicita-se que seja apresentado TCLE para esse grupo de participantes observando-se o disposto na Resolução CNS nº 466 de 2012.

RESPOSTA: TCLE do grupo controle formulado e anexado na plataforma.

ANÁLISE: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. APESAR DE APRESENTAR O NOVO TCLE, O DOCUMENTO NÃO APRESENTA IDENTIFICAÇÃO DE QUE SERÁ APLICADO PARA PARTICIPANTES DO GRUPO CONTROLE. O DOCUMENTO NÃO APRESENTA PROBLEMAS, MAS GERA DÚVIDAS AO PARTICIPANTE QUANTO AO SEU TIPO DE PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO. RECOMENDAÇÃO PARA VERIFICAÇÃO NO CEP.

7. Solicita-se que seja apresentado regulamento aprovado pela instituição depositária destinado à constituição e ao funcionamento do banco de material biológico humano de acordo com o exposto na Resolução CNS nº 441 de 2011.

RESPOSTA: Anexado regulamento sobre repositórios e biobancos do NIH (National Institutes of Health Genomic Data Sharing Policy), assim como versão traduzida para o português.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

8. Solicita-se a inclusão nos TCLEs a informação de que o participante da pesquisa deve ser informado sobre a perda ou destruição de suas amostras biológicas, bem como sobre o encerramento do Biobanco ou do Biorrepositório, quando for o caso, de acordo com o exposto na Resolução CNS nº 441 de 2011.

RESPOSTA: Foi inserida uma frase para esclarecimento desta obrigação no fim do item 9 do TCLE: "No caso da perda ou destruição da seu material (sangue, células do sangue, DNA das células do sangue) ou no caso do fechamento do banco de dados onde seu material será armazenado, você será informado do ocorrido pelos membros da pesquisa."

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.312.993

9. A documentação do projeto de pesquisa deve se adequar ao disposto na Resolução CNS nº 441 de 2011, item 14: No caso de constituição ou participação em banco de material biológico humano no exterior, devem ser obedecidas as normas nacionais e internacionais para remessa de material e ser apresentado o regulamento da instituição destinatária para análise do Sistema CEP/CONEP quanto ao atendimento dos requisitos desta Resolução.

I - O pesquisador e instituição brasileiros devem ter direito ao acesso e à utilização, em pesquisas futuras, do material biológico humano armazenado no exterior, não necessariamente das amostras por ele depositadas pelo pesquisador, garantida, no mínimo, a proporcionalidade da participação.

II - O direito de acesso e utilização compreende as amostras, informações associadas e resultados incorporados ao banco, obtidos em pesquisas aprovadas pelo Sistema CEP/CONEP.

III - os direitos relativos ao material biológico humano armazenado no exterior não podem ser considerados exclusivos de Estado ou instituição.

IV - A utilização de amostras de brasileiros armazenadas no exterior somente poderá se realizar se observado o item 5 desta Resolução e com a participação de pesquisador e/ou instituição brasileiros.

V - A instituição destinatária no exterior deve comprometer-se a respeitar a legislação brasileira, em especial a vedação do patenteamento e da utilização comercial de material biológico humano.

RESPOSTA: O regulamento solicitado no item 7 deste parecer foi anexado para apreciação pelo CONEP. Através das novas declarações solicitadas e anexadas na plataforma, o coordenador da pesquisa se compromete a respeitar as normas nacionais e internacionais para remessa de material para participação em banco de material biológico humano no exterior.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

**Considerações Finais a critério da CONEP:**

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, devendo o CEP verificar o cumprimento das questões acima, antes do início do estudo.

Situação: Protocolo aprovado com recomendação.

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.312.993

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_510160.pdf	04/10/2015 13:14:26		Aceito
Outros	RespostasCONEP.pdf	04/10/2015 13:12:31	André Barciela Veras	Aceito
Outros	screeningPORTUGUES.pdf	04/10/2015 13:03:32	André Barciela Veras	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	NIH_GDS_Policy_portugues.pdf	04/10/2015 12:49:52	André Barciela Veras	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEGPCbrasilCONTROLEnota.pdf	04/10/2015 12:48:45	André Barciela Veras	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEGPCbrasilCEP2marcado.pdf	04/10/2015 12:47:19	André Barciela Veras	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2015GPCProtocol_portuguesCEP2marcado.pdf	04/10/2015 12:45:29	André Barciela Veras	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	NIH_GDS_Policy.pdf	30/09/2015 11:13:14	André Barciela Veras	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	DECLARACAOaoCONEPsigilautorizacao.pdf	17/09/2015 12:32:21	André Barciela Veras	Aceito
Outros	DI_PAD_CGP_portugues.pdf	09/09/2015 09:28:39	André Barciela Veras	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	letterUCDB_GPC_conep.pdf	09/07/2015 11:12:28		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Veras Letter_pato_portugues.pdf	09/07/2015 11:04:41		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	approvallRB_NYU_portugues.pdf	09/07/2015 11:03:51		Aceito
Declaração de	carta_Valfrido_conep.pdf	09/07/2015		Aceito

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.312.993

Instituição e Infraestrutura	carta_Valfrido_conep.pdf	11:03:13		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	letter_Nardi_conep.pdf	09/07/2015 11:02:31		Aceito
Folha de Rosto	folhaDrostoCEP.pdf	07/05/2015 16:32:47		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	approvallRB_NYU.pdf	06/05/2015 16:37:12		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta Gilberto.pdf	05/05/2015 15:53:22		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Veras Letter_pato.pdf	05/05/2015 15:51:26		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado com Recomendação

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Sim

BRASILIA, 08 de Novembro de 2015

---

**Assinado por:**  
**Jorge Alves de Almeida Venancio**  
**(Coordenador)**

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

## ANEXO D- ENTREVISTA DIAGNÓSTICA PARA PSICOSE E TRANSTORNOS AFETIVOS (Di-PAD)

Entrevista de Diagnóstico Para Psicoses e Perturbações Afetivas

DI-PAD – FOLHA DE RESPOSTA

### A. GERAL

1 - Fonte de Informação	
- 1	
- 2	
- 3	
- 4	
- 5	
- 6	

2- CÓDIGO DO SEXO	
Masculino	0
Feminino	1

3- Idade   

4- Solteiro	
- 0	
- 1	

5. Idade de Início:   

6- Modo de Início	
- 0	
- 1	
- 2	
- 3	
- 4	

7- Precipitantes Psicossociais Anteriores ao Início do 1º Episódio	
- 0	
- 1	

8- Emprego à data de início	
- 0	
- 1	

9- Ajustamento ao trabalho Pré-Mórbido	
- 0	
- 1	

10- Ajustamento Social Pré-Mórbido	
- 0	
- 1	

11 – Doença Cerebral Ant. ao Início dos Sintomas	
- 0	
- 1	

### B- HISTÓRICO FAMILIAR:

12- História Familiar de Esquizofrenia	
- 0	
- 1	

13- História familiar de outra Doença Psiquiátrica	
- 0	
- 1	

### C- DEPRESSÃO

14.01- Disforia	
- 0	
- 1	

14.02	
- 0	
- 1	

15- PERDA DO PRAZER	
- 0	
- 1	
- 2	
- 3	

16- Perda de Energia ou Cansaço
- 0
- 1
- 2
- 3

17- Lentificação Motora
- 0
- 1
- 2
- 3

18- Dificuldade de Concentração
- 0
- 1
- 2
- 3

19- Alteração da Libido
- 0
- 1
- 2

20- Auto-Culpabilização Excessiva
- 0
- 1
- 2
- 3

21- Comportamento Suicida
- 0
- 1
- 2
- 3

22- Diminuição Do Apetite
- 0
- 1
- 2
- 3

23- Perda De Peso
- 0
- 1
- 2
- 3

24- Aumento do Apetite
- 0
- 1
- 2
- 3

25- Aumento do Peso
- 0
- 1
- 2
- 3

26- Insônia Inicial
- 0
- 1
- 2
- 3

27- Insônia Intermediária
- 0
- 1

28- Acordar Precoce
- 0
- 1
- 2
- 3

29- Sonolência Excessiva
- 0
- 1
- 2
- 3

30- Variação Diurna
- 0
- 1

#### D- MANIA

31- Ejação Do Humor
- 0
- 1
- 2
- 3

32- Humor Irritável
- 0
- 1
- 2
- 3

<b>33- Pressão Do Discurso</b>
- 0
- 1
- 2
- 3

<b>34- Pensamentos Acelerados</b>
- 0
- 1

<b>35- Distratibilidade</b>
- 0
- 1
- 2
- 3

<b>36- Necessidade De Sono Reduzida</b>
- 0
- 1
- 2
- 3

<b>36.1- Atividade Excessiva</b>
- 0
- 1
- 2
- 3

<b>37- Atividade Imprudente</b>
- 0
- 1
- 2
- 3

<b>38- Aumento da Sociabilidade</b>
- 0
- 1
- 2
- 3

<b>39- Aumento da Auto Estima</b>
- 0
- 1
- 2
- 3

## E- ALUCINAÇÕES

<b>40- Alucinações de Qualquer Modalidade</b>
- 0
- 1
- 2

<b>41- Vozes Neutras ou Alucinações não Verbais</b>
- 0
- 1
- 2

<b>42- Vozes de Comando, Acusatórias, Insultuosas</b>
- 0
- 1
- 2

<b>43- Vozes Comentadoras Da Atividade</b>
- 0
- 1
- 2

<b>44- ALUCINAÇÕES AUDITIVAS NA 3ª PESSOA</b>
- 0
- 1
- 2

## F- PERTURBAÇÕES DO PENSAMENTO

<b>45- INSERÇÃO DO PENSAMENTO</b>
- 0
- 1
- 2

<b>46- DIFUSÃO DO PENSAMENTO</b>
- 0
- 1
- 2

<b>47- ROUBO DO PENSAMENTO</b>
- 0
- 1
- 2

<b>48- Eco Do Pensamento</b>
- 0
- 1
- 2

**G- DELÍRIOS**

<b>49- Rastreo de Delírios</b>
- 0
- 1

<b>50- Delírio de Culpa</b>
- 0
- 1
- 2
- 3

<b>51- Delírio de Pobreza</b>
- 0
- 1
- 2
- 3

<b>52- Delírios Nilóticos</b>
- 0
- 1
- 2
- 3

<b>53- Delírios de Passividade</b>
- 0
- 1
- 2

<b>54- Delírios de Influência</b>
- 0
- 1
- 2

<b>55- Delírios Persecutórios</b>
- 0
- 1
- 2

<b>56- Delírio de Grandiosidade</b>
- 0
- 1
- 2
- 3

<b>57- Humor Delirante</b>
- 0
- 1
- 2

<b>58- Ideias Delirantes Primárias</b>
- 0
- 1
- 2

<b>59- Delírios Bizarros</b>
- 0
- 1
- 2

<b>60- Insight</b>
- 0
- 1

<b>61- Relação Entre os Sint. Psicóticos e os Sint. Afetivos</b>
- 0
- 1
- 2
- 3

<b>62- Resp. Dos Sint. Psicóticos Aos Eurolépticos</b>
- 0
- 1

**H- COTAÇÕES DO ENTREVISTADOR**

<b>63- Delírios Estruturado</b>
- 0
- 1
- 2

<b>64- Delírios Espalhados/R Sistematizados</b>
- 0
- 1
- 2

<b>65- Delírios e Alucinações duram pelo menos 1 Semana</b>
- 0
- 1
- 2

<b>66- Alucinações e Delírios Persecutórios ou de Cúme</b>
- 0
- 1
- 2

67. DURAÇÃO DA DOENÇA EM SEMANAS: \_\_\_\_\_



<b>68- Prejuízo ou Incapacidade durante a Doença</b>
- 0
- 1
- 2
- 3

<b>69- Deterioração do Nível de Funcionamento Pré Mórbido</b>
- 0
- 1

<b>70- Curso Da Perturbação</b>
- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

<b>71- RAPPORT /INTERAÇÃO</b>
- 0
- 1

<b>72- CREDIBILIDADE DA INFORMAÇÃO RECOLHIDA</b>
- 0
- 1

<b>73- Catatonia</b>
- 0
- 1
- 2

<b>74- Comportamento Bizarro</b>
- 0
- 1

<b>75 – Atividade Agitada</b>
- 0
- 1
- 2
- 3

<b>76- Restrição Do Afeto</b>
- 0
- 1
- 2

<b>77- Embotamento Afetivo</b>
- 0
- 1
- 2

<b>78- Afeto Inapropriado</b>
- 0
- 1
- 2

<b>79- Discurso difícil de entender</b>
- 0
- 1

<b>80- Discurso Incoerente</b>
- 0
- 1

<b>81- Perturbação formal positivo do pensamento</b>
- 0
- 1
- 2

<b>82- Distúrbio formal negativo do pensamento</b>
- 0
- 1
- 2

## ANEXO E- ETISR-SF- AUTORRELATO DE INVENTÁRIO DE TRAUMA PRECOCE

Traduzido do Inglês para o Português - www.onlinedoctranslator.com

Formulário resumido de auto-relato de inventário de trauma precoce (ETISR-SF)		
J. Douglas Bremner, Escola de Medicina da Universidade Emory, Atlanta GA		
Nome ou ID do participante: _____ Data de nascimento: _____ Idade: _____ Data da avaliação: _____		
<b>Parte 1. Traumas Gerais. Antes dos 18 anos</b>		
1. Você já esteve exposto a um desastre natural com risco de vida?	SIM	NÃO
2. Você se envolveu em algum acidente grave? .....	SIM	NÃO
3. Você já sofreu algum ferimento ou doença grave? .....	SIM	NÃO
4. Você já passou pela morte ou doença grave de um dos pais ou de um responsável principal? .....	SIM	NÃO
5. Você passou pelo divórcio ou separação dos seus pais? .....	SIM	NÃO
6. Você sofreu a morte ou ferimento grave de um irmão? .....	SIM	NÃO
7. Você já sofreu a morte ou ferimento grave de um amigo? .....	SIM	NÃO
8. Você já testemunhou violência contra outras pessoas, incluindo familiares? .....	SIM	NÃO
9. Alguém da sua família já sofreu de doença mental ou psiquiátrica ou teve um "colapso"? .....	SIM	NÃO
10. Seus pais ou responsável principal tiveram problemas com alcoolismo ou abuso de drogas? .....	SIM	NÃO
11. Você já viu alguém ser assassinado? .....	SIM	NÃO
<b>Parte 2. Castigo Físico. Antes dos 18 anos</b>		
1. Você já levou um tapa na cara com a mão aberta? .....	SIM	NÃO
2. Você já se queimou com água quente, cigarro ou outra coisa? .....	SIM	NÃO
3. Você já levou socos ou chutes? .....	SIM	NÃO
4. Você já foi atingido por algum objeto que foi jogado em você? .....	SIM	NÃO
5. Você já foi empurrado ou empurrado? .....	SIM	NÃO
<b>Parte 3. Abuso Emocional. Antes dos 18 anos</b>		
1. Você foi frequentemente humilhado ou ridicularizado? .....	SIM	NÃO
2. Você foi frequentemente ignorado ou sentiu que não contava? .....	SIM	NÃO
3. Muitas vezes lhe disseram que você não prestava? .....	SIM	NÃO
4. Na maioria das vezes você foi tratado de maneira fria e indiferente ou fez com que se sentisse como se não fosse amado? .....	SIM	NÃO
5. Seus pais ou responsáveis muitas vezes não conseguiam entender você ou suas necessidades? .....	SIM	NÃO
<b>Parte 4. Eventos Sexuais. Antes dos 18 anos</b>		
1. Você já foi tocado em alguma parte íntima ou privada do seu corpo (por exemplo, seios, coxas, órgãos genitais) de uma forma que o surpreendeu ou o deixou desconfortável? .....	SIM	NÃO
2. Você já viu alguém esfregando os órgãos genitais em você? .....	SIM	NÃO
3. Você já foi forçado ou coagido a tocar outra pessoa em uma parte íntima ou privada do corpo dela? .....	SIM	NÃO
4. Alguém já fez sexo genital com você contra sua vontade? .....	SIM	NÃO
5. Você já foi forçado ou coagido a fazer sexo oral em alguém contra sua vontade? .....	SIM	NÃO
6. Você já foi forçado ou coagido a beijar alguém de forma sexual em vez de afetuosa? .....	SIM	NÃO
<i>Se você respondeu "SIM" para algum dos eventos acima, responda o seguinte para aquele que teve maior impacto em sua vida. Ao responder, considere como você se sentiu no momento do evento.</i>		
1. Você sentiu emoções de intenso medo, horror ou desamparo? .....		NÃO
2. Você se sentiu fora do corpo ou como se estivesse sonhando? .....	SIM	NÃO
<small>Revisado em 09/03</small>		

**ANEXO F- ESCALA DE SINTOMAS POSITIVOS E NEGATIVOS DA  
ESQUIZOFRENIA- PANSS**

		3.escalaPANSS.pdf						
		PDF - 339 KB						
<b>PANSS (1)</b>								
1 = AUSENTE	2=MÍNIMO	3=LEVE	4=MODERADO					
5= MORDERADAMENTE GRAVE		6= GRAVE	7 EXTREMO					
<b>1 ESCALA POSITIVA ( P )</b>								
P1	DELÍRIOS .....	1	2	3	4	5	6	7
P2	DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL .....	1	2	3	4	5	6	7
P3	COMPORTAMENTO ALUCINATÓRIO .....	1	2	3	4	5	6	7
P4	EXCITAÇÃO .....	1	2	3	4	5	6	7
P5	GRANDIOSIDADE .....	1	2	3	4	5	6	7
P6	DESCONFIANÇA/PERSEGUIÇÃO .....	1	2	3	4	5	6	7
P7	HOSTILIDADE .....	1	2	3	4	5	6	7
	SUB-TOTAL							
<b>2 ESCALA NEGATIVA ( N )</b>								
N1	EMBOTAMENTO AFETIVO .....	1	2	3	4	5	6	7
N2	RETRAIMENTO EMOCIONAL .....	1	2	3	4	5	6	7
N3	CONTATO POBRE .....	1	2	3	4	5	6	7
N4	RETRAIMENTO SOCIAL PASSIVO/APATICO .....	1	2	3	4	5	6	7
N5	DIFICULADE NO PENSAMENTO ABSTRATO .....	1	2	3	4	5	6	7
N6	FALTA DE ESPONTANEIDADE NA FLUENCIA DA CONVERSA .....	1	2	3	4	5	6	7
N7	PENSAMENTO ESTEREOTIPADO .....	1	2	3	4	5	6	7
	SUB-TOTAL							
<b>3. ESCALA DE PSICOPATOLOGIA GERAL ( G )</b>								
G1	PREOCUPAÇÃO SOMÁTICA .....	1	2	3	4	5	6	7
G2	ANSIEDADE .....	1	2	3	4	5	6	7
G3	SENTIMENTOS DE CULPA .....	1	2	3	4	5	6	7
G4	TENSÃO .....	1	2	3	4	5	6	7
G5	MANEIRISMO E POSTURA .....	1	2	3	4	5	6	7
G6	DEPRESSÃO .....	1	2	3	4	5	6	7
G7	RETARDO MOTOR .....	1	2	3	4	5	6	7
G8	FALTA DE COOPERAÇÃO .....	1	2	3	4	5	6	7
G9	CONTEÚDO INCOMUM DO PENSAMNETO .....	1	2	3	4	5	6	7
G10	DESORIENTAÇÃO .....	1	2	3	4	5	6	7
G11	ATENÇÃO POBRE .....	1	2	3	4	5	6	7
G12	FALTA DE JULGAMENTO E INSIGHT .....	1	2	3	4	5	6	7
G13	AMBIVALÊNCIA VOLITIVA .....	1	2	3	4	5	6	7
G14	POBREZA NO CONTROLE DOS IMPULSOS .....	1	2	3	4	5	6	7
G15	PREOCUPAÇÃO .....	1	2	3	4	5	6	7
G16	ESQUIVA SOCIAL ATIVA .....	1	2	3	4	5	6	7
	SUBTOTAL							
ESCORE TOTAL DA PANSS (somados os três subtotais)								

## ANEXO G- ESCALA DE ANSIEDADE SOCIAL DE LIEBOWITZ (LSAS)



### 5.AnsiedadeSocial\_Liebowitz.pdf

...

PDF - 42 KB

#### Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (LSAS)

Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (LSAS) é um questionário, que tem como objetivo principal avaliar o leque de interações sociais e situações de desempenho que os indivíduos com fobia social temem e/ou evitam.

É também uma ferramenta popular usada por pesquisas para avaliar a eficiência dos vários tratamentos para ansiedade social, incluindo ensaios farmacológicos.

Existe uma escala de ansiedade social alterada para crianças e adolescentes.

O questionário inclui 24 itens. Cada item é composto por uma situação, o grau de ansiedade (0-3 = nenhum, leve, moderada, grave) e o grau de evitação (0-3 = nunca, às vezes, muitas vezes, geralmente)

	<b>MEDO OU ANSIEDADE</b> 0 = Nenhum 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Intenso	<b>EVITAÇÃO</b> 0 = Nunca 1 = Ocasionalmente 2 = Frequentemente 3 = Geralmente
1. Telefonar em público.		
2. Participar de pequenos grupos.		
3. Comer em locais públicos.		
4. Beber com outros em locais públicos.		
5. Falar com pessoas em posição de autoridade.		
6. Agir, realizar ou falar em frente a uma audiência.		
7. Ir a uma festa.		
8. Trabalhar sendo observado.		
9. Escrever sendo observado.		
10. Chamar alguém que você não conhece muito bem.		
11. Falar com pessoas que você não conhece muito bem.		
12. Encontrar com estranhos.		
13. Urinar em banheiro público.		
14. Entrar em uma sala onde outros já estão sentados.		
15. Ser o centro das atenções.		
16. Falar em uma reunião.		
17. Fazer uma prova.		
18. Expressar uma discordância ou desaprovação para pessoas que você não conhece bem.		
19. Olhar nos olhos de pessoa que você não conhece bem.		
20. Relatar algo para um grupo.		
21. Tentar paquerar alguém.		
22. Devolver mercadorias para uma loja.		
23. Dar uma festa.		
24. Resistir às pressões de um vendedor.		

## ANEXO H- QUESTIONÁRIO DE RASTREIO DO GPC- VERSÃO PORTUGUÊS

### QUESTIONÁRIO DE RASTREIO PARA O GENOMIC PSYCHIATRIC COHORT STUDY, VERSÃO EM PORTUGUÊS

“**FAMÍLIA**” quer dizer apenas parentes de sangue como **mãe, pai, irmãos e irmãs** (incluindo meio-irmãos) e **filhos**. Para responder as perguntas, não leve em consideração outros parentes. Por favor, responda todas as perguntas. Caso a pergunta não se aplique a você, então marque **NÃO**.

Data de hoje: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

#### Você já participou de um estudo genético?

Sim     Não     Não tenho certeza

Se você já participou desse estudo, obrigado. Por favor, não preencha este questionário novamente.

#### Sexo?

Masculino     Feminino

#### Você foi adotado?

Sim     Não     Não sei

#### Você se considera brasileiro?

Sim     Não     Não sei

#### De qual etnia você se considera?

Indígena     Negro     Pardo     Branco     Asiático

#### Quantos anos você tem?

\_\_\_\_\_ anos

#### Qual seu endereço?

Rua/avenida \_\_\_\_\_  
Nº \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ Tel.: \_\_\_\_\_

Em qual ano sua mãe nasceu?

\_\_\_\_\_

Em qual ano seu pai nasceu?

\_\_\_\_\_

Etnia (marque todas que se aplicarem)	Você	Sua Mãe	Sua avó Materna	Seu avô Materno	Seu Pai	Sua avó Paterna	Seu avô Paterno
Caucasiano (branco)							
Afrodescendente (negro)							
Asiático							
Indígena							
Pardo							
Não sei							