**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MENTAL**

DANIELA PEROCO ZANATTA

**CARACTERIZAÇÃO DA CONECTIVIDADE FUNCIONAL DAS
REDES DO ESTADO DE REPOUSO EM PACIENTES DE
PRIMEIRO EPISÓDIO PSICÓTICO UTILIZANDO A
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL**

Ribeirão Preto

2018

DANIELA PEROCCO ZANATTA

**CARACTERIZAÇÃO DA CONECTIVIDADE FUNCIONAL DAS REDES DO
ESTADO DE REPOUSO EM PACIENTES DE PRIMEIRO EPISÓDIO
PSICÓTICO UTILIZANDO A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde Mental da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
(FMRP-USP), para obtenção do título de Doutor
em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Marta Del-Ben
Docente do Departamento de Neurociências e
Ciências do Comportamento - FMRP-USP.

Ribeirão Preto
2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Zanatta, Daniela Perocco

Caracterização da conectividade funcional das redes do estado de repouso em pacientes de primeiro episódio psicótico utilizando a ressonância magnética funcional. / Daniela Perocco Zanatta. Ribeirão Preto, 2018

141 p. : Il.; 30cm

Orientadora: Cristina Marta Del-Ben

Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

1. Primeiro episódio psicótico. 2. Estado de repouso.
3. Conectividade funcional. 4. Redes do repouso.

DANIELA PEROCCO ZANNATA

**CARACTERIZAÇÃO DA CONECTIVIDADE FUNCIONAL DAS REDES DO ESTADO DE
REPOUSO EM PACIENTES DE PRIMEIRO EPISÓDIO PSICÓTICO UTILIZANDO A
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof Dr _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof Dr _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof Dr _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof Dr _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Cristina Del-Ben por sua disponibilidade e permanente curiosidade sobre o funcionamento do cérebro. Por ter me proporcionado um modelo de pesquisadora e de profissional da saúde com sua posição questionadora. Por ter me possibilitado fazer parte de um estudo multicêntrico tão relevante para a Psiquiatria.

Ao Carlo Rondinoni, por todo auxílio ao longo da pós-graduação ao me enviar literatura interessante, ajudar na escrita de artigos e me introduzir no processamento das imagens.

À equipe do Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM21) da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP), principalmente ao Prof. Dr. Geraldo Busatto, Fábio Duran, Lyssandra Tascone e Luciano Sanchez por compartilharem do conhecimento com tanta gentileza e por toda ajuda com o processamento das imagens.

Aos meus colegas de pós-graduação, Ana Paula, Camila, Elizabete, Fabiana, Felipe, Juliana, Vinícius e Taciana por terem tornado essa caminhada mais alegre. O caminho quando nos sentimos acompanhados é mais suave. Em especial, à Rosana Shuhama por sua generosidade em revisar o texto e por toda disponibilidade em me ajudar com as estatísticas do projeto e da tese. Também em especial ao Marcos Rezende por sua imensa ajuda com a formatação da tese.

À Elizabete, minha dupla de neuroimagem dentro do laboratório, pelo auxílio com o recrutamento e seleção dos participantes e com a organização dos fluxogramas.

Aos professores do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento pelo aprendizado oferecido durante as disciplinas. Em especial, à Profa. Dra. Sonia Regina Loureiro por todo apoio e incentivo.

Ao Prof. Dr. Sebastião de Souza Almeida por ter me introduzido na pesquisa durante a Iniciação Científica.

Às instituições financiadoras deste projeto, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior (Capes).

Aos participantes da pesquisa por sua disponibilidade em participar de um protocolo extenso de pesquisa e ainda realizar o exame de ressonância magnética.

Aos técnicos e equipe da ressonância do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica do HCFMRP-USP.

Aos meus amigos pela compreensão das minhas ausências e por todo carinho nas minhas presenças.

Aos meus pais, Paulo e Mônica, por todo carinho, apoio e amor ofertados à mim durante esta jornada. Sem o modelo de seriedade, caráter, persistência e bondade de vocês eu não teria chego até aqui.

Ao Victor, por todo amor, companheirismo e bom humor.

***“Aquele que já não consegue sentir espanto
nem surpresa está, por assim dizer, morto; os
seus olhos estão apagados.”***

Albert Einstein

RESUMO

ZANATTA, D.P. **Caracterização da conectividade funcional das redes do estado de repouso em pacientes de primeiro episódio psicótico utilizando a ressonância magnética funcional**. 2018. 141 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2018.

INTRODUÇÃO: Transtornos psiquiátricos com sintomas psicóticos trazem prejuízos ocupacionais e sociais significativos aos seus portadores, com aumento da mortalidade e morbidade. Estes transtornos têm sido estudados como alterações do padrão de conectividade funcional nas redes cerebrais do estado de repouso. Entretanto, tais relatos são mais frequentes em pacientes crônicos, com literatura escassa sobre pacientes em primeiro episódio psicótico, principalmente não realizando comparações entre as redes. **OBJETIVO:** Este foi um estudo exploratório com objetivo de caracterizar a conectividade funcional cerebral das redes do estado de repouso em pacientes de primeiro episódio psicótico através da ressonância nuclear magnética funcional comparando-os a irmãos e a controles de base populacional. **MÉTODOS:** A amostra foi composta por 38 pacientes em primeiro episódio psicótico, 13 irmãos e 41 controles de base populacional. Foram coletadas imagens por ressonância magnética funcional e a conectividade funcional foi obtida através do coeficiente de correlação de Pearson da série temporal do sinal BOLD de 264 regiões de interesse. A comparação da conectividade funcional entre os grupos de participantes foi feita pelo método *Partial Least Square*. Também foi utilizado o método *Behavior Partial Least Square* para buscar um padrão de conexões alteradas que estivesse associado a gravidade dos sintomas psicóticos, ao tempo de tratamento e a duração da psicose não tratada. A análise estatística contou com 10.000 permutações e um método de reamostragem e foram considerados significativos valores de $p < 0.05$. **RESULTADOS:** As alterações nas redes, em sua maioria, foram devido à mudança de correlação positiva para correlação negativa nos pacientes em relação aos controles. As redes com maior número de conexões alteradas entre pacientes e controles foram a rede sensório-motor mão, *Default Mode Network* (DMN) e rede visual. As conexões estiveram mais alteradas no lobo frontal direito. Não foi encontrada associação entre o padrão de conectividade funcional dos pacientes e a duração de psicose não tratada, o tempo de tratamento farmacológico e a gravidade da psicose. Na comparação entre pacientes e irmãos, foi encontrada uma tendência à significância de um padrão de conexões alteradas. Não foi encontrada diferença significativa entre o grupo de irmãos e o grupo controle. **DISCUSSÃO:** Pacientes em primeiro episódio psicótico apresentaram maior segregação das redes do estado de repouso comparados a controles de base populacional, corroborando a hipótese etiológica da Esquizofrenia de uma desconectividade funcional do cérebro. A rede sensório-motor mão surpreendentemente foi a rede com maior número de alterações, apontando a necessidade de mais estudos sobre a mesma. Os irmãos não apresentaram um padrão de conexões do repouso diferente dos controles, não corroborando as hipóteses de que tal grupo apresentaria um padrão intermediário entre pacientes e controles. **CONCLUSÃO:** Os achados apontam para uma topologia cerebral amplamente prejudicada já no início da psicose, com uma maior segregação entre as redes do estado de repouso em pacientes de primeiro episódio psicótico.

Palavras-chave: Primeiro episódio psicótico. Estado de repouso. Conectividade funcional. Redes do repouso.

ABSTRACT

ZANATTA, D.P. **Characterization of resting state functional connectivity networks in first episode psychosis by functional magnetic resonance imaging**. 2018. 141 f. Thesis (Doctor) – University of São Paulo at Ribeirão Preto Faculty of Medicine, Ribeirão Preto, 2018.

INTRODUCTION: Psychiatric disorders with psychotic symptoms bring significant occupational and social harm to their patients, with increased mortality and morbidity. These disorders have been studied as changes in the functional connectivity patterns in resting state brain networks. However, reports are more frequently made in chronic patients, with a scarce literature from first episode psychosis patients, mostly not making intra-networks comparison. **OBJECTIVE:** This was an exploratory study that had the objective of characterize the brain functional connectivity of resting networks in first episode psychosis patients through functional magnetic resonance imaging compared to siblings and to population based controls. **METHODS:** Final sample consisted of 38 first episode psychosis, 13 siblings and 41 population-based controls. Functional magnetic resonance images were collected in first episode psychosis, siblings and population based controls. Functional connectivity was obtained through the Pearson Correlation Coefficient of 264 regions of interest BOLD signal time series'. Comparison of functional connectivity among groups of participants was made using Partial Least Square method. Behavior Partial Least Square was performed to seek for a pattern associated with illness severity, pharmacological treatment time and duration of untreated psychosis. The statistical analysis was conducted with 10,000 permutations and bootstrap considering significant values of $p < 0.05$. **RESULTS:** Aberrant network connections were mostly due to changes of positive correlation to negative correlation in patients compared to controls. The majority of altered connections were found in sensory-motor network, DMN and visual network. The areas most affected were right frontal lobe. It was not found a functional connectivity pattern associated with illness severity, treatment time and duration of untreated psychosis. A tendency difference was found in the connectivity pattern between siblings and patients. No different connectivity pattern was found between siblings and controls. **DISCUSSION:** First episode psychosis presented more segregated resting state networks than controls, reinforcing the disconnectivity etiology hypothesis for schizophrenia. An unexpected result was sensory-motor hand network being the network with more altered connections, pointing to the need of more studies to comprehend it. The sibling group did not differ from the control group, not corroborating the hypotheses that such a group would present an intermediate pattern between patients and controls. **CONCLUSION:** The findings point to a largely impaired brain topology already at the beginning of the psychosis, with greater segregation between resting state networks in patients with first episode psychosis.

Keywords: first episode psychosis, resting state, functional connectivity, resting networks

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Distribuição dos valores de correlação do PLS e respectivos intervalos de confiança entre pacientes, irmãos e controles.	46
Figura 2 - Distribuição de direção das alterações das conexões das redes do estado de repouso entre pacientes e controles.	47
Figura 3 - Conexões das redes do estado de repouso que mostraram alterações significativas entre pacientes e controles.	48
Figura 4 - Distribuição das conexões alteradas da rede sensório-motor mão e direção das alterações.	50
Figura 5 - Distribuição das conexões alteradas da DMN e direção das alterações.	51
Figura 6 - Distribuição das conexões alteradas da rede visual e direção das alterações.	52
Figura 7 - Áreas cerebrais do estado de repouso que mostraram significativa entre pacientes e controles.	53
Figura 8 - Distribuição da direção das conexões alteradas no lobo frontal direito, segundo a direção e a região anatômica.	55
Figura 9 - Gráfico de distribuição da direção das conexões alteradas do lobo parietal esquerdo.	56
Figura 10 - Gráfico de distribuição da direção das conexões alteradas no neocórtex temporal direito.	57
Figura 11 - Distribuição de direção das alterações das conexões das redes do estado de repouso entre pacientes e irmãos.	58
Figura 12 - Conexões das redes do estado de repouso que mostraram alterações significativas entre pacientes e irmãos.	59
Figura 13 - Áreas cerebrais do estado de repouso que mostraram significativa alteração de conexão entre o grupo de pacientes e irmãos.	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização demográfica de pacientes em primeiro episódio psicótico, irmãos e controles.	44
Tabela 2 - Caracterização da lateralidade dos pacientes, irmãos e controles.	44
Tabela 3 - Caracterização clínica dos pacientes em primeiro episódio psicótico.....	45
Tabela 4 - Pares de redes cerebrais, número de conexões significativas e porcentagem de conexões que contribuíram para o padrão de conectividade funcional de pacientes e controles.	49
Tabela 5 - Pares de lobos cerebrais, número de conexões significativas e porcentagem de conexões que contribuíram para alterações no padrão de conectividade funcional de pacientes e controles.....	54
Tabela 6 - Pares de redes cerebrais, número de conexões significativas e porcentagem de conexões que contribuíram para o padrão de conectividade funcional de pacientes e irmãos.	60
Tabela 7 - Pares de lobos cerebrais, número de conexões significativas e porcentagem de conexões que contribuíram para o padrão de conectividade funcional diferente entre pacientes e irmãos.	63
Tabela 8 - Motivos para não realização do exame de MRI de pacientes, irmãos e controles.	129
Tabela 9 - Caracterização da idade, porcentagem de homens e escolaridade dos participantes do projeto temático comparados aos participantes do estudo de neuroimagem.....	133
Tabela 10 - Dados sociodemográficos dos pacientes de primeiro episódio psicótico agrupados por diagnóstico.....	135
Tabela 11 - Dados sociodemográficos dos irmãos incluídos na etapa de neuroimagem.....	140
Tabela 12 - Dados sociodemográficos dos controles incluídos na etapa de neuroimagem.	141

LISTA DE SIGLAS

- ACC – Córtex cingular anterior, do inglês, *anterior cingulate cortex*
- APA – American Psychiatric Association
- BOLD – do inglês, *Blood Oxygen Level Dependent*
- BPRS – Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica, do inglês, *Brief Psychiatric Rating Scale*
- DLPFC – Córtex pré-frontal dorsolateral, do inglês, *Dorsolateral prefrontal cortex*
- DMN – do inglês, *Default Mode Network*
- DP – Desvio Padrão
- DRS – Distrito Regional de Saúde
- DSM – Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais, do inglês, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
- DTI – do inglês: *Diffusion Tensor Imaging*
- DUP – Duração de Psicose não tratada, do inglês, *duration of untreated psychosis*
- EDM – Episódio Depressivo Maior
- FC – Conectividade funcional, do inglês: *functional connectivity*
- FMRP - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
- fMRI – Ressonância magnética funcional, do inglês, *functional magnetic resonance imaging*
- HCFMRP - Hospital das Clínicas de Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
- MPFC – Córtex pré-frontal medial, do inglês: *medial prefrontal cortex*
- MRI – Ressonância magnética, do inglês: *magnetic resonance imaging*
- N.I. – Não informado
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- PCC – Córtex cingular posterior, do inglês: *posterior cingulate cortex*
- SCID – Entrevista clínica estruturada para o DSM, do inglês, *Structured Clinical Interview for DSM*
- STREAM – projeto temático, do inglês, *Schizophrenia and other psychosis Translational Research: Environment and Molecular Biology*
- TAB – Transtorno Afetivo Bipolar

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 TRANSTORNOS PSICÓTICOS	15
1.2 ESTADO DE REPOUSO AFERIDO PELA RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA FUNCIONAL	19
1.3 TRANSTORNOS PSICÓTICOS E AS REDES DO ESTADO DE REPOUSO	23
1.4 VULNERABILIDADE PARA TRANSTORNOS PSICÓTICOS E ESTADO DE REPOUSO	28
1.5 JUSTIFICATIVA	30
2. OBJETIVOS E HIPÓTESES	32
2.1 HIPÓTESES	32
3. MÉTODOS	34
3.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTUDO	34
3.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO	34
3.2.1 Captação de casos incidentes, irmãos e controles de base populacional	34
3.2.2 Critérios para a composição da amostra de neuroimagem	35
3.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO	36
3.3.1 - Entrevista clínica estruturada para o DSM IV – versão clínica (SCID)	36
3.3.2 Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)	36
3.3.3 Cronograma de Início de Sintomas de Nottingham (NOS)	37
3.3.4 Questionário de Experiências com Maconha (<i>Cannabis Experience Questionnaire</i>)	37
3.3.5 Inventário de Dominância Manual de Edimburgo (IDME)	37
3.4 RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA (FMRI)	37
3.5 PROCEDIMENTOS PARA A COLETA DE DADOS DE NEUROIMAGEM	38
3.6 ANÁLISE DOS DADOS	39
3.6.1 Análise estatística das variáveis clínicas	39
3.6.2 Análise das imagens	39
3.6.2.1 Pré-processamento das imagens	39
3.6.2.2 Processamento das imagens	40
3.6.2.3 Análise estatística das imagens	40
3.6.2.4 Organização dos dados	41
4. RESULTADOS	44

4.1	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA DE NEUROIMAGEM.....	44
4.2	CONECTIVIDADE FUNCIONAL CEREBRAL: ANÁLISE GERAL	45
4.3	PADRÃO DE CONECTIVIDADE FUNCIONAL CEREBRAL: COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES E CONTROLES	46
4.4	PADRÃO DE CONECTIVIDADE FUNCIONAL CEREBRAL: COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES E IRMÃOS	57
4.4.1	Padrão de conectividade funcional cerebral: comparação entre irmãos e controles.	64
4.5	ASSOCIAÇÕES ENTRE CONECTIVIDADE FUNCIONAL CEREBRAL E VARIÁVEIS CLÍNICAS	64
5.	DISCUSSÃO	66
5.1	LIMITAÇÕES	72
5.2	FORÇAS DO ESTUDO	73
6.	CONCLUSÕES	75
7.	REFERÊNCIAS	77
8.	ANEXOS	84
9.	APÊNDICES	125

1 - INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 TRANSTORNOS PSICÓTICOS

Os sintomas psicóticos, segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª edição (*Diagnostic Statistical Manual, DSM-5*) (*American Psychiatric Association*, 2013), podem ser caracterizados em sintomas positivos, como as alucinações, delírios, comportamento desorganizado ou catatônico; e em sintomas negativos, como o embotamento afetivo e avolia.

Delírios são alterações do pensamento em que existe uma crença fixa que não pode ser mudada apesar das evidências conflitantes (APA, 2013). As alucinações estão entre os sintomas psicóticos mais recorrentes, sendo definidas como alterações da sensopercepção em que o indivíduo atribui, erroneamente, a fatores externos, experiências que na verdade estão acontecendo internamente, e que, portanto, não são partilhadas por outras pessoas e ocorrem sem um estímulo externo (APA, 2013). Uma das características da pessoa com transtorno psicótico é o prejuízo na organização do pensamento, que muitas vezes se apresenta por meio de discursos desorganizados e incoerentes.

Outro sintoma é o comportamento motor grosseiramente desorganizado, que pode ser observado como atividade motora excessiva e/ou sem causa óbvia, como, por exemplo, os movimentos estereotipados ou movimentos involuntários. Há, ainda, o comportamento catatônico que é caracterizado por redução acentuada na reatividade ao ambiente (APA, 2013).

Dadas as características dos sintomas psicóticos, as pessoas diagnosticadas com estes transtornos apresentam prejuízo na capacidade ocupacional, nos relacionamentos sociais e no funcionamento global (MAIA; DURANTE; RAMOS, 2004).

Transtornos psicóticos estão associados a alta morbidade (STILO; MURRAY, 2010), maior mortalidade (MCGRATH et al., 2008) e a custos financeiros significativos para tratamento (CARR et al., 2004), o que aponta para a necessidade de melhor identificação e tratamento dos mesmos. Os sintomas psicóticos estão presentes em diversos transtornos psiquiátricos, sendo mais prevalentes dentro do espectro da Esquizofrenia (APA, 2013). Dentre os transtornos psicóticos, a Esquizofrenia é o mais frequente, possuindo prevalência de 4 para cada 1.000 habitantes (MCGRATH et al., 2008).

A Esquizofrenia é uma doença que afeta 21 milhões de pessoas no mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2016). Em estudo realizado no Brasil, entre julho de

2002 e dezembro de 2004, que visou identificar a incidência de primeiro episódio psicótico na cidade de São Paulo, foi descrita a incidência de 15,8/100.000 habitantes por ano (MENEZES; SCAZUFCA, 2007). Especificamente, 39,4% dos pacientes foram diagnosticados com Esquizofrenia ou Transtorno Esquizofreniforme, 24% com outras Psicoses não afetivas (como o Transtorno Psicótico Breve e o Transtorno Delirante), 23,2% com Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) e 13,6% foram diagnosticados com Episódio Depressivo Maior com sintomas psicóticos (MENEZES; SCAZUFCA, 2007). Tal incidência brasileira de primeiro episódio psicótico foi próxima da encontrada na Itália (16,4/100.000 habitantes por ano) (TARRICONE et al., 2012), porém, foi menor do que a encontrada no Reino Unido (KIRKBRIDE et al., 2006), sugerindo índices mais semelhantes entre os povos latinos.

Em estudo recente, com o mesmo objetivo de verificar a incidência de psicose, que abarcou cinco países europeus e o Brasil, a incidência total das psicoses foi de 21,4/100.000 habitantes por ano. E, especificamente na região de Ribeirão Preto, onde a coleta brasileira foi realizada, a incidência de psicose foi de 21,5/100.000 (95%IC=19,4-23,5) pessoas-ano, sendo 14,8/100.000 (95%IC=13,4-16,3) para psicose não afetiva e 6,6 (95%IC=5,7-7,7) para psicose afetiva (JONGSMA et al., 2018).

Atualmente, sabe-se que a psicose é mais frequente em homens, com início no final da adolescência ou no começo da vida adulta, e que a distribuição geográfica é heterogênea (STILO; MURRAY, 2010). Além disso, a etiologia dos transtornos psicóticos é multifatorial, envolvendo fatores biológicos e sociais.

Dentre os fatores sociais de risco para o desenvolvimento dos transtornos psicóticos, pode-se destacar a relevância da imigração. Um estudo italiano mostrou que a incidência de psicose é 2,5 maior em imigrantes do que entre os nativos (TARRICONE et al., 2012). Uma revisão sistemática (MCGRATH et al., 2008) encontrou um risco ainda maior (4,6 *odds ratio*), confirmando a hipótese de que a imigração é um importante fator psicossocial de vulnerabilidade. Ainda, dentre os fatores de risco, destacam-se a urbanização e o isolamento social (BROOME et al., 2005).

Fatores sociais também podem contribuir para uma redução nos índices de recorrência de sintomas psicóticos. Em um estudo de revisão da literatura, com 38 artigos, observou-se que a disponibilidade de uma rede de apoio associou-se à uma diminuição das taxas de reinternação psiquiátrica (GAYER-ANDERSON; MORGAN, 2013). A adesão ao tratamento medicamentoso reduziu as taxas de reagudizações (TEN VELDEN HEGELSTAD et al., 2013) (Ten Velden Hegelstad *et al.*, 2013), e também contribuiu para a diminuição das taxas de suicídio (TAYLOR et al., 2012).

Por outro lado, em um estudo de coorte com pacientes psicóticos, após dez anos do primeiro episódio, foi identificado que longa duração de psicose não tratada e a presença de sintomas psicóticos positivos no início do transtorno concorriam para a ausência de remissão dos sintomas (TEN VELDEN HEGELSTAD et al., 2013).

Existem ainda evidências do envolvimento de fatores genéticos na etiologia da Esquizofrenia. Em um estudo longitudinal, finlandês, os filhos adotivos de mães biológicas com transtornos psicóticos apresentaram, quando comparadas a outras crianças adotadas sem a vulnerabilidade genética, diagnósticos dentro do espectro da Esquizofrenia com maior frequência na vida adulta, quando tiveram um ambiente familiar adotivo mais conflituoso (TIENARI et al., 2004). Neste estudo, os autores concluíram que os componentes genéticos e os ambientais, isoladamente, são insuficientes para explicar o desenvolvimento de transtornos psicóticos, havendo a necessidade de uma interação genético-ambiental.

Embora haja evidências de um componente genético na Esquizofrenia e outras psicoses, os estudos sobre a vulnerabilidade genética ainda necessitam de um número maior de participantes para encontrar genes relacionados à doença (VAN WINKEL et al., 2010). Entretanto, foi encontrada uma associação entre Esquizofrenia e um polimorfismo de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism*) do cromossomo 6p22.1 (SHI et al., 2009). Além disso, as variantes no número de cópias (CNVs - *copy number variants*) nos cromossomos 1q21.1, 2p16.3, 15q11.2, 15q13.3, 16p11.2 e 22q11.2, foram convincentemente implicadas no risco para Esquizofrenia (VAN WINKEL et al., 2010).

Ainda, com relação aos fatores biológicos que contribuem para a ocorrência dos transtornos psicóticos, além da já mencionada hipótese genética, destaca-se também a hipótese dopaminérgica. Anormalidades em relação à quantidade e qualidade dos neurotransmissores têm sido implicadas na fisiopatogenia da Esquizofrenia, com destaque para o papel da dopamina. A hipótese dopaminérgica para a Esquizofrenia surge na literatura como uma das principais e mais estudadas. De acordo com esta hipótese, um aumento de dopamina no cérebro acarretaria atribuições aberrantes aos estímulos externos e representações internas (KAPUR, 2003).

Como, até o momento, não foram encontrados biomarcadores capazes de apoiar o diagnóstico de transtornos psicóticos, o diagnóstico psiquiátrico é realizado com base na descrição e na observação dos sintomas, o qual pode mudar após um número maior de observações clínicas ao longo do tempo (KIM et al., 2011). O DSM-5 (APA, 2013) fez algumas alterações em relação à sua edição anterior, nos critérios diagnósticos para os transtornos psicóticos. Dentre as mudanças, podem ser destacadas: a retirada dos subtipos de Esquizofrenia

e do critério que propunha que era necessário apenas um sintoma psicótico para o diagnóstico se o delírio apresentado fosse bizarro. Foi mantido o critério de pelo menos dois de cinco sintomas psicóticos para o diagnóstico, e, que pelo menos um dos sintomas seja alucinação, delírio ou discurso desorganizado. Assim, como pode ser observado pelos critérios do DSM-5, o diagnóstico é realizado com base na descrição e na observação dos sintomas longitudinalmente.

Uma vez que, conforme relatado anteriormente, estudos já têm apontado para o papel da vulnerabilidade biológica e dos fatores sociais na etiologia dos transtornos psicóticos, novas investigações têm procurado verificar o papel da interação entre vulnerabilidade biológica e fatores ambientais na etiologia destes transtornos. Esses estudos sugerem que determinados aspectos biológicos e do meio ambiente levariam a anormalidades desenvolvimentais no cérebro (INSEL, 2010; MORGAN; FISHER, 2006). A busca por marcadores biológicos, além de contribuir para uma maior acurácia do diagnóstico psiquiátrico, também está relacionada ao melhor entendimento da neurobiologia dos transtornos psicóticos. E, neste sentido, também podem contribuir para modelos etiológicos de psicose integrando risco genético com fatores ambientais associados ao transtorno, como aqueles com foco no impacto ambiental na expressão gênica.

Uma hipótese etiológica a ser destacada é a da desconectividade funcional, que propõe que a Esquizofrenia pode ser compreendida como uma doença que apresenta falhas na integração funcional do cérebro (FRISTON, 1998). Friston, propôs que a integração funcional se refere ao funcionamento, em conjunto, dos sistemas especializados que são necessários para a adaptação sensório-motora e cognitiva, sendo que estas estariam prejudicadas na Esquizofrenia. A integração funcional é mediada pela influência da atividade de um sistema neural sobre outro e é, portanto, determinada pelas conexões entre eles. Logo, esta hipótese sugere que a Esquizofrenia não seria uma doença caracterizada apenas por um mau funcionamento em uma região, mas, como uma doença que apresenta prejuízo na conexão entre diferentes sistemas funcionais (FRISTON, 1998).

Ainda, sobre a hipótese da desconectividade funcional, Friston propõe que o padrão das conexões seria influenciado por funções epigenéticas e pela plasticidade neuronal, sendo estas dependentes das atividades e experiências de cada indivíduo. Esta hipótese etiológica está em consonância com a hipótese neurodesenvolvimental, na medida em que a especialização dos sistemas neurais e a forma como as conexões entre eles se estabelece ao longo da vida estaria prejudicada na Esquizofrenia (FRISTON, 1998; INSEL, 2010).

Uma das maneiras de testar essa hipótese é através do emprego de técnicas de Ressonância Magnética (em inglês: *magnetic resonance imaging* – MRI) que tem a capacidade de investigar a dinâmica das conexões cerebrais *in vivo* de forma não invasiva (COVOLAN; ARAÚJO; CARLOS, 2002).

1.2 ESTADO DE REPOUSO AFERIDO PELA RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA FUNCIONAL

Apesar do cérebro humano ser responsável por apenas 2% do nosso peso corporal, ele consome 20% de todo oxigênio que inspiramos e é considerado o órgão mais complexo do corpo humano (RAICHLE et al., 2001).

Muito do conhecimento inicial sobre o cérebro veio do estudo de suas estruturas através de estudos com MRI estrutural, porém este método não possibilita observar a neurofisiologia diretamente. Esta limitação foi superada com o advento da MRI funcional (fMRI). O uso crescente da fMRI, como ferramenta para observação do cérebro em funcionamento, possibilitou uma inferência de quais áreas são ativadas por determinado processo mental e quais áreas são desativadas.

As imagens de fMRI são baseadas na resposta hemodinâmica que considera indicadores relacionados ao fluxo sanguíneo, partindo das diferenças inerentes entre hemoglobina oxigenada e desoxigenada, o que resulta em um contraste natural conhecido como *Blood Oxygen Level Dependent* (BOLD), que pode ser captado em imagens (RAICHLE et al., 2001).

As imagens partem de uma inferência de que áreas em que há maior consumo de oxigênio estão relacionadas à atividade cerebral durante o exame. O sinal BOLD é, no entanto, sensível a movimentos da cabeça e a condições fisiológicas como a respiração e os batimentos cardíacos, sendo necessário que, durante o pré-processamento das imagens, tais condições sejam minimizadas ao máximo. Entretanto, a correção total não é possível e algum ruído do sinal ainda permanece nos dados (POWER et al., 2012).

Acreditava-se que o cérebro em estado de repouso não estaria engajado em atividade alguma, sendo, inclusive, feita a coleta de dados de repouso apenas como uma forma de comparação com outras tarefas. Uma vez que o cérebro está funcionando constantemente, Raichle et al. (2001) propuseram o estudo do cérebro em estado de repouso (em inglês: *resting-state*). Neste estado seria possível verificar o funcionamento basal do cérebro quando o indivíduo não está ocupado ativamente em nenhuma tarefa. Para tanto, este clássico estudo foi realizado com fMRI, e aos participantes era solicitado apenas que mantivessem os olhos

fechados e não pensassem em nada (RAICHLE et al., 2001). A atividade de não pensar em nada específico é conhecida como pensamento independente de estímulo ou, coloquialmente, por sonhar acordado.

O estudo do cérebro em estado de repouso deve ocorrer na ausência de estímulo do mundo externo, em um estado não intencional sendo, inclusive, muitas vezes despercebido, sendo difícil de acompanhar, replicar ou reportar (GRUBERGER et al., 2011).

Estudos têm demonstrado que determinadas áreas cerebrais são ativadas sincronicamente em determinados processos mentais e, para a descrição desse processo, foi criado o termo conectividade funcional (FC, do inglês: *functional connectivity*), sendo o conjunto de áreas sincrônicas denominado de rede (DI; BISWAL, 2015). Rede pode ser definida também como o conjunto de nós ou vértices e as conexões (ou grafos) estabelecidas entre estes vértices (POWER et al., 2011). Em estudos de fMRI, tipicamente os nós são conjuntos de *voxels* e a conexão entre eles é a correlação do sinal BOLD entre as séries temporais de cada nó.

As redes cerebrais possuem como característica comum o fato de refletirem uma arquitetura de pequeno mundo, ou seja, a composição dos nós e suas conexões em uma mesma rede deve ser mais forte do que a conexão com os nós pertencentes a outras redes. Isto implica numa maior velocidade de transmissão de informação entre os nós (RUBINOV; SPORNS, 2010).

Um ponto interessante, destacado pelos pesquisadores, é que as redes encontradas possuem localizações e nomeclaturas relacionadas às funções que, anatomicamente, já são bastante conhecidas como, por exemplo, áreas relacionadas ao processamento visual e a funções motoras (DAMOISEAUX et al., 2006). A título de exemplo, na chamada rede visual encontramos o giro occipital lateral e o superior e, na rede sensório-motora, os giros pré e pós central (DAMOISEAUX et al., 2006).

Atualmente fala-se da existência de redes para tarefas diversas como motricidade, memória, visual, executiva, entre outras (MEDA et al., 2012). A descoberta de um crescente número de redes tem intrigado pesquisadores por demonstrar que durante o estado de repouso não apenas o cérebro se mantém ativo, como também existe uma dinâmica cerebral típica, com diferentes redes se alternando ao longo do tempo (VIDAURRE; SMITH; WOOLRICH, 2017).

Dentre as redes de estado de repouso, destaca-se a *Default Mode Network* (DMN). A DMN inclui regiões espacialmente distintas cuja atividade padrão se correlaciona inversamente com a excitação e o esforço (ROSAZZA; MINATI, 2011). O padrão da DMN não está ligado a estímulos externos, dessa forma, mesmo quando a mente não está ocupada em nenhuma tarefa

específica, ou seja, em estado de repouso, ela ainda está ativa e tende a vagar por eventos autobiográficos passados (ANDREWS-HANNA et al., 2010).

Por diminuir a atividade durante o engajamento em alguma tarefa explícita a DMN passou a ser conhecida também como *task negative network*. Na primeira descrição do padrão da DMN, as áreas descritas foram o córtex pré-frontal medial (MPFC, do inglês: *medial prefrontal cortex*), córtex cingular posterior (PCC, do inglês: *posterior cingulate cortex*), lobo parietal inferior bilateral e lobo temporal medial. Em interessante estudo utilizando DTI (do inglês: *Diffusion Tensor Imaging*) e fMRI, no estado de repouso, foram descritas conexões estruturais entre o MPFC e o PCC, e entre o lobo temporal medial e o PCC, em 23 controles saudáveis. Sendo estas as regiões canônicas da DMN, indicando que aspectos anatômicos estão relacionados à sua localização (GREICIUS et al., 2009).

A chamada rede de saliência é composta pela ínsula anterior direita, estriado, córtex pré-frontal dorsolateral e ACC (do inglês, *anterior cingulate cortex*) dorsal, e tem sido implicada como a responsável pela alternância entre a DMN e as redes *task positive*; agindo, assim, como um filtro que seleciona os estímulos relevantes dentre as centenas de outros recebidos, tanto autonômicos/viscerais como aqueles externos relacionados à tomada de decisão (SEELEY et al., 2007). Dentre as áreas pertencentes à rede de saliência, destaca-se a ínsula, região cerebral que une áreas subcorticais ao córtex, e está associada a funções diversas, como percepção corporal, percepção de dor, empatia, e processamento emocional (MENON; UDDIN, 2010).

A rede sensório-motor, composta pelos giros pré e pós-centrais e dividida em ventral e dorsal, também possui grafos (conexões) no parietal operculum, na região relacionada à área somatossensorial secundária e em uma pequena parte do tálamo posterior ventral. A rede sensório-motor está envolvida na percepção corporal (sensações motoras) e no controle motor (DAMOISEAUX et al., 2006). Em estudos mais recentes, a rede sensório-motor foi dividida em uma parte relacionada à face (sensório-motor facial) e outra relacionada ao restante do corpo - chamada de rede sensório-motora mão (POWER et al., 2011).

A rede fronto-parietal consiste no córtex pré-frontal dorsolateral, lobo parietal inferior, córtex prefrontal dorsal, sulco intraparietal, precuneus e córtex cingular medial. Esta rede tem como função iniciar o controle atencional em resposta a pistas/estímulos (DOSENBACH et al., 2007).

A rede cíngulo-opercular inclui o córtex pré-frontal anterior, ínsula anterior, ACC dorsal e tálamo. Ela provê a manutenção e a sustentação da atenção durante a execução da tarefa, prevenindo distratores (DOSENBACH et al., 2007).

Tem sido proposto que, embora estas redes tenham como função manter/sustentar informações relevantes para o processamento da tarefa, elas o fazem por razões distintas: a rede fronto-parietal estaria ligada a um controle adaptativo e a rede cíngulo-opercular à manutenção estável do conjunto, destacando a importância de uma interação adequada entre ambas as redes para um funcionamento cerebral adequado (DOSENBACH et al., 2008). Este mesmo artigo ainda descreve uma rede cerebelar composta pelo lobo inferior cerebelar bilateral e hemisfério lateral bilateral e que tem sido implicada no processamento de erros e na otimização do desempenho da atividade. Assim, a rede cerebelar envia e/ou recebe informações sobre erros provenientes das redes fronto-parietal e cíngulo-opercular, funcionando como uma rede intermediária de comunicação entre estas.

A rede atensiva é subdividida em duas partes: uma dorsal e outra ventral. A dorsal é composta pelo sulco intraparietal e pelo sulco frontal superior bilateral, e está envolvida em atenção voluntária. Já a rede atensiva ventral é composta pela junção temporo-parietal direita e córtex frontal ventral direito, e está envolvida em atenção involuntária, havendo aumento de sua ativação após a detecção de objetos proeminentes que estejam relacionados à tarefa proposta (FOX et al., 2006).

A rede visual é composta por grafos do lobo occipital e uma porção pequena do córtex parietal superior e do tálamo póstero-lateral (POWER et al., 2011).

Existem redes que são correlacionadas negativamente (referidas como anti-conectadas ou anti-correlacionadas) à DMN, conhecidas como *Task Positive Networks* (FOX et al., 2005). A anti-correlação entre as redes é tão importante quanto as correlações positivas, uma vez que competem entre si, revelando um aspecto significativo do estado de repouso (FOX et al., 2005). Entretanto, esta divisão de redes em *task positive* ou *task negative* não é um consenso, com alguns autores propondo, por exemplo, que a DMN pertence ao bloco das redes sensório-motor (POWER et al., 2011). Outros autores categorizam-na como parte de um outro bloco de redes implicado em funcionamentos executivos, juntamente com a rede de linguagem, rede atensiva, rede de controle executivo e outras com predomínio de ativação em áreas pré-frontais (VIDAURRE; SMITH; WOOLRICH, 2017).

Especula-se que, uma vez que existe uma anti-correlação entre grupos de redes *task positive* e *task negative*, para que ocorra um bom funcionamento cerebral, é necessário uma supressão de atividade neural das redes *task negative* para comportamentos dirigidos a objetivos, reforçando a importância do estudo da dinâmica da anti-correlação das redes cerebrais do repouso (ANTICEVIC et al., 2012).

Terminologias diversas têm sido utilizadas para descrever os pensamentos e outras funções cognitivas do cérebro em repouso. Como mencionado anteriormente, há autores que os referenciam como momentos autobiográficos ou como sonhar acordado, termos que remontam a processos internos. Outros autores têm utilizado o termo pensamento independente de estímulos para definir esse fenômeno. Para sanar essa dificuldade, Hanna-Andrews e colaboradores sugeriram o termo pensamento auto-gerado por abarcar tanto a dimensão interna quanto a externa (ANDREWS-HANNA; SMALLWOOD; SPRENG, 2014). Pensamentos auto-gerados podem favorecer a criatividade, resolução de problemas, mas também podem estar relacionados a conteúdos ligados ao estresse e infelicidade, e prejudicar o desempenho em tarefas, estando, portanto, ligados tanto a aspectos adaptativos, como a aspectos mal-adaptativos do indivíduo. Especificamente, em relação à DMN, um funcionamento exacerbado está relacionado ao mau desempenho em atividades que exigem atenção e cognição (VATANSEVER et al., 2015).

1.3 TRANSTORNOS PSICÓTICOS E AS REDES DO ESTADO DE REPOUSO

Estudos apontam que o funcionamento cerebral de pacientes com transtornos psicóticos apresenta anormalidades, que diferem dos padrões de conexões apresentados em pessoas que não possuam tais transtornos, em relação a áreas cerebrais e redes do estado de repouso (ALONSO-SOLÍS et al., 2012; HUANG et al., 2010).

Alguns estudos se ocuparam de observar determinadas áreas cerebrais que estão associadas a funções executivas comprometidas na Esquizofrenia. Nesse contexto, o primeiro estudo conduzido com FC, em pacientes no primeiro episódio de Esquizofrenia, visou identificar as conexões estabelecidas numa área implicada em tarefas executivas – o córtex pré-frontal dorsolateral (em inglês: *dorsolateral prefrontal cortex*, DLPFC) . Neste estudo, foi relatada nos pacientes, uma diminuição da FC do córtex pré-frontal dorsolateral bilateral com PCC, precuneus, tálamo e estriado, juntamente com um aumento de FC entre o DLPFC esquerdo e o lobo temporal medial esquerdo (ZHOU et al., 2007).

Ainda, sobre alterações no lobo frontal, em um estudo de meta-análise, na qual foram avaliados 11 artigos sobre o estado de repouso em pacientes com Esquizofrenia, foi descrita uma hipoativação no córtex pré-frontal ventromedial destes pacientes (KÜHN; GALLINAT, 2013).

Em estudos com *resting-state*, têm sido encontradas alterações majoritariamente no córtex pré-frontal (ALONSO-SOLÍS et al., 2012; HE et al., 2013; ZHOU et al., 2007), estando as alterações associadas a prejuízos no pensamento abstrato (ORLIAC et al., 2013). O MPFC está, ainda, associado à capacidade de inferir sentimentos próprios e em relação a outras pessoas, sendo fundamental para o convívio social (GUSNARD; RAICHLE; RAICHLE, 2001).

Um estudo com 66 pacientes, em primeiro episódio de Esquizofrenia, sem tratamento farmacológico, utilizando a amplitude da oscilação de baixa frequência do sinal BOLD, mostrou uma menor ativação no córtex frontal medial e uma maior ativação no putâmen, corroborando os achados de meta-análise de estudos com pacientes no início da doença (HUANG et al., 2010).

Utilizando o mesmo método de análise de dados, outros pesquisadores observaram os efeitos de um antipsicótico de segunda geração, após seis semanas de tratamento e encontraram um aumento de atividade no córtex parietal bilateral, córtex prefrontal bilateral, córtex temporal superior esquerdo e no núcleo caudado direito, sendo o aumento de ativação nestas áreas correlacionado com a diminuição dos sintomas psicóticos (LUI et al., 2010).

Quanto às alterações da FC dentro das redes do estado de repouso em pacientes com transtornos psicóticos, a rede mais estudada tem sido a DMN, porém não existe um consenso sobre a direção das alterações observadas. Enquanto alguns estudos apontam para um aumento de FC dentro da DMN de pacientes tanto com Esquizofrenia crônica (KHADKA et al., 2013; SHIN et al., 2015; WOODWARD; ROGERS; HECKERS, 2011) como de início recente (ALONSO-SOLÍS et al., 2012; WANG et al., 2017a; WHITFIELD-GABRIELI; FORD, 2012), outros notaram que, dentro da mesma rede, algumas áreas podem estar com conectividade aumentada e outras com conectividade diminuída em pacientes crônicos (KHADKA et al., 2013) e em pacientes em primeiro episódio de Esquizofrenia (WANG et al., 2017b).

As discrepâncias descritas podem ser decorrentes das diferentes metodologias utilizadas. Ao passo que alguns estudos extraíram a DMN a partir de regiões de interesse (ALONSO-SOLÍS et al., 2012), utilizando áreas pré estabelecidas para extrair a rede, outros utilizaram a análise dos componentes independentes, um método que decompõe o sinal em componentes independentes quanto ao espaço e tempo (WANG et al., 2017b). Ademais, há aqueles que não descreveram os diagnósticos que compõem sua amostra de primeiro episódio psicótico (ALONSO-SOLÍS et al., 2012), enquanto outros se restringiram ao primeiro episódio de Esquizofrenia (WANG et al., 2017b).

Além disso, partindo do método da análise dos componentes independentes, há relatos da topologia da rede estar alterada, apresentando áreas cerebrais maiores pertencentes à DMN

nos pacientes do que nos controles (WHITFIELD-GABRIELI et al., 2009). Quanto às conexões entre as redes do estado de repouso, também foi encontrado um aumento da conectividade entre a DMN e a ínsula esquerda, sendo esta última um dos componentes do sistema límbico e da rede de saliência, o que pode prejudicar a diferenciação entre estímulos externos e internos, como as alucinações auditivas (HE et al., 2013). Todavia, noutro estudo, houve relato de diminuição na conexão entre a DMN e a rede de saliência em pacientes com Esquizofrenia crônica (SHIN et al., 2015).

Como os sintomas psicóticos estão presentes em diferentes transtornos mentais, Meda e colaboradores hipotetizaram que encontrariam conexões anormais similares nas redes cerebrais de pacientes com Esquizofrenia e em pacientes com transtorno afetivo bipolar. Os dados encontrados corroboraram a hipótese, pois foi localizada uma FC menor entre a rede fronto-occipital e a DMN, sugerindo que estas redes possuem um papel comum nas psicoses. Entretanto, deve-se destacar que a FC foi mais reduzida em pacientes com Esquizofrenia do que em pacientes bipolares. Nos primeiros foi também encontrada uma correlação positiva entre a FC e os sintomas psicóticos positivos. Uma vez que essas redes estão relacionadas ao processamento visual e à cognição social, os autores propuseram que a alteração pode ser percebida através da manifestação de sintomas paranóides (MEDA et al., 2012).

Outras redes do estado de repouso, que não a DMN, têm sido menos estudadas. Os achados em relação à rede de saliência são contrastantes, com alguns estudos não encontrando alterações (KHADKA et al., 2013; WOODWARD; ROGERS; HECKERS, 2011), enquanto outros reportaram diminuição da conectividade dentro da rede em áreas frontais (SHIN et al., 2015; WANG et al., 2017b) e em áreas subcorticais que foram correlacionadas com a presença de delírios (ORLIAC et al., 2013). Em relação à conexão da rede de saliência com outras redes, além da diminuição de conexão com a DMN, já descrita, também foi reportada uma diminuição de conexão com a rede fronto-parietal (SHIN et al., 2015), e com a rede cíngulo-opercular, sendo esta última alteração preditiva de sintomas de desorganização (MAMAH; BARCH; REPOVŠ, 2013). A literatura tem sugerido que diminuições de FC na rede de saliência podem estar relacionadas ao prejuízo dos pacientes em identificar se a origem da fonte do estímulo é externa ou interna, como ocorre em alucinações auditivas (ALDERSON-DAY et al., 2016).

Há relatos de diminuição de FC na rede fronto-parietal em pacientes com Esquizofrenia crônica (SHIN et al., 2015), e na rede fronto-parietal entre o DLPFC e o giro frontal medial em um grupo misto de pacientes com Esquizofrenia e com transtorno esquizoafetivo comparados a indivíduos saudáveis (WOODWARD; ROGERS; HECKERS, 2011).

Em estudo que verificou a FC entre três redes cognitivas, foi reportada uma redução da conexão da rede fronto-parietal com a rede cíngulo-opercular e com a rede cerebelar em pacientes com Esquizofrenia, e em seu grupo de irmãos comparados aos voluntários saudáveis (MAMAH; BARCH; REPOVŠ, 2013). O mesmo estudo encontrou uma correlação positiva entre os valores de FC das redes fronto-parietal e cerebelar com melhor desempenho cognitivo nos controles, indicando uma associação entre as redes cognitivas e os prejuízos observados nestes domínios em pacientes com Esquizofrenia (MAMAH; BARCH; REPOVŠ, 2013).

A rede visual, quando extraída por análise dos componentes independentes, é constituída por áreas occipitais e frontais, sendo denominada também como rede fronto-occipital. Foi encontrada uma diminuição da FC no cúneus, em pacientes com Esquizofrenia e em pacientes com TAB, em relação ao grupo controle (MEDA et al., 2012). Neste mesmo estudo, ainda foram descritas diminuição de FC no giro lingual direito e na rede fronto-occipital, apenas no grupo dos pacientes com Esquizofrenia (MEDA et al., 2012). Outro estudo relatou uma redução da FC no córtex occipital lateral de pacientes com diagnóstico recente de Esquizofrenia, sendo tal área considerada como parte da rede visual (SHARMA et al., 2018).

Em um dos primeiros artigos com emprego da fMRI, em pacientes com Esquizofrenia, foi achado uma diminuição da ativação no córtex sensório-motor durante a execução de tarefas motoras que tinham como objetivo verificar a variabilidade do movimento executado pelos pacientes em diferentes velocidades (SCHRÖDER et al., 1999). Em uma revisão sistemática da literatura, sobre achados de neuroimagem e de sintomas psicóticos, foram avaliados 44 artigos publicados entre 1982 e 2015 (HIRJAK et al., 2015). Dentre estes, apenas seis estudos utilizaram a fMRI em tarefas específicas para verificar coordenação motora e sinais de inibição do movimento, indicando, portanto, uma importante lacuna na literatura. Outros autores também destacam que alterações da motricidade de pacientes psicóticos foram pouco estudadas, ocorrendo num período de tempo em que estes sintomas eram menos avaliados, sendo considerados mais como resultado do tratamento medicamentoso do que como um domínio a ser compreendido nos pacientes psicóticos (WALTHER; STRIK, 2012).

Em relação à rede sensório-motora do estado de repouso, os relatos ainda são escassos, com estudos contendo a descrição de aumento de FC no giro frontal superior direito, giro precentral direito e área motora suplementar direita, em pacientes com Esquizofrenia crônica comparados a controles (KHADKA et al., 2013). Contudo, outro estudo relatou uma diminuição de FC no giro precentral de pacientes diagnosticados com Esquizofrenia há menos de três anos (SHARMA et al., 2018).

Quanto às conexões com outras redes, quando comparados com controles, pacientes com Esquizofrenia apresentaram diminuição de FC entre a rede sensório-motor e a rede paralímbica (MEDA et al., 2012), e com uma rede tálamo-cortical (FERRI et al., 2018; TU et al., 2015).

Uma questão relevante levantada por alguns estudos com fMRI está relacionada com as alterações provocadas no cérebro pelo uso de antipsicóticos, sendo este um confundidor na interpretação dos dados. Pesquisadores chineses aplicaram o método de oscilação da amplitude de baixa frequência em pacientes de primeiro episódio de Esquizofrenia, que nunca tinham feito uso de medicação, e relataram hipoativação no córtex prefrontal medial e no córtex orbitofrontal, juntamente com uma hiperativação no putâmen, sendo que estas duas últimas alterações foram correlacionadas com sintomas de desorganização e excitação (HE et al., 2013). O mesmo estudo avaliou o papel da conectividade do PCC na constituição da DMN e reportou um aumento da correlação negativa com giro frontal medial esquerdo, DLPFC direito e ínsula esquerda, região esta pertencente à rede de saliência (HE et al., 2013).

Em outro estudo, avaliando as alterações da FC, após um tratamento de 6 a 8 semanas com antipsicótico atípico, foi sugerido que alterações em regiões chaves da DMN, como o PCC e áreas frontais, estariam associadas a sintomas característicos da Esquizofrenia e que o uso de antipsicótico atípico seria capaz de remodelar as conexões alteradas dentro da rede (WANG et al., 2017b).

Os achados em relação à direção das alterações de FC nas redes do repouso de pacientes com transtornos psicóticos têm sido diversos, sendo que as disfunções na FC destes pacientes, e não apenas um aumento ou rebaixamento da conectividade, indicam alterações qualitativas e quantitativas, aumentando a complexidade dos achados (WOODWARD; ROGERS; HECKERS, 2011).

Até o presente momento, foi encontrado apenas um estudo que avaliou as alterações das conexões entre as redes do estado de repouso em pacientes em primeiro episódio psicótico. Esse estudo comparou a FC na DMN de 122 controles saudáveis com pacientes apresentando os seguintes transtornos: primeiro episódio psicótico (n=50), Transtorno Depressivo (n=50) e com Transtorno do Estresse Pós-Traumático (n=50). Observou-se uma FC reduzida no córtex pré-frontal ventromedial dentro da DMN nos três grupos de pacientes comparados ao grupo de controles saudáveis, tal resultado levou os autores a sugerirem que alterações comuns entre os transtornos psiquiátricos, constituem uma possível alteração que separa pacientes de controles saudáveis (GONG et al., 2017). Além desse achado, o estudo relatou um aumento da conexão da DMN com uma rede executiva composta pelo DLPFC e regiões parietais, semelhante à rede

fronto-parietal, no grupo de pacientes sob primeiro episódio psicótico comparado aos dois outros grupos de pacientes psiquiátricos e ao grupo controle, sugerindo uma especificidade das conexões entre as redes nos pacientes de primeiro episódio psicótico. Além desses achados, o estudo não encontrou alteração na conexão entre a rede de saliência com as redes DMN e com a rede de controle executivo, bem como correlação entre os achados de FC e os sintomas clínicos (GONG et al., 2017).

1.4 VULNERABILIDADE PARA TRANSTORNOS PSICÓTICOS E ESTADO DE REPOUSO

Recentemente abriu-se um novo campo de estudos com objetivo de observar o funcionamento cerebral de pessoas sob risco de desenvolver transtornos psicóticos. Os participantes selecionados nestes estudos são referidos na literatura como *ultra high risk* ou *at high genetic risk*, sendo os grupos compostos por irmãos ou familiares de primeiro grau de pacientes com transtornos psicótico, mas que não desenvolveram os transtornos. Esta proposta se fundamenta na hipótese de familiares partilharem características genéticas e ambientais com os pacientes, o que pode favorecer o desenvolvimento destes transtornos. Estudos também têm sido conduzidos com participantes que apresentam alguns sintomas psicóticos, porém, em intensidade e frequência que ainda não justificam o diagnóstico para o transtorno (CLARK et al., 2017; WANG et al., 2016). Dada a heterogeneidade destes grupos, é necessária atenção com o recrutamento e descrição detalhada das amostras.

Existe a hipótese de que as anormalidades encontradas no cérebro seriam endofenótipos, o que implica a ideia de que as anormalidades poderiam estar presentes em irmãos de pacientes portadores de transtornos mentais que não tenham apresentado sintomas (MEDA et al., 2012). Endofenótipos são fenótipos intermediários que podem fornecer um valioso meio de esclarecer os mecanismos pelos quais fatores de risco biológicos e/ou ambientais concorrem para a ocorrência de transtornos psiquiátricos (TURETSKY et al., 2007) (Bruce et al., 2007). Desta forma, endofenótipos são apoiados para ocupar uma posição intermediária na via entre o genótipo e o fenótipo em desordens geneticamente complexas. Ainda, em alguns estudos foram observadas anormalidades das conexões de redes do estado de repouso que, por não serem tão pronunciadas quanto nos grupos de pacientes com Esquizofrenia, constituem um grupo intermediário (MEDA et al., 2012; REPOVS; CSERNANSKY; BARCH, 2011).

Quanto às alterações de FC encontradas dentro das redes do estado de repouso de familiares de primeiro grau de pacientes com transtorno psicótico, os achados não são

consensuais. Em um estudo, irmãos de pacientes com Esquizofrenia e irmãos de pacientes com TAB, compartilharam as seguintes características em relação ao grupo controle: diminuição da FC no cuneus da rede fronto-occipital e no tálamo direito da rede meso/paralímbica e aumento de FC no giro frontal superior direito na rede sensório-motora. Curiosamente, esse estudo encontrou uma diminuição de FC no putâmen direito na rede meso/paralímbica apenas nos grupos dos irmãos de pacientes em relação aos controles saudáveis, não sendo este achado compartilhado pelos pacientes com Esquizofrenia e pacientes TAB (KHADKA et al., 2013). Também foi encontrada uma tendência de alterações na FC dentro das redes DMN, fronto-parietal, cíngulo-opercular e cerebelar, em grupos de irmãos de pacientes com Esquizofrenia comparados com controles saudáveis (REPOVS; CSERNANSKY; BARCH, 2011).

Atualmente, uma linha de pesquisa tem focado nos transtornos psicóticos a partir de um espectro, estando em um dos extremos as pessoas com sintomas psicóticos e no outro as pessoas que nunca apresentaram sintomas psicóticos. Desta forma, tal linha propõe que existem pessoas que apresentam experiências do tipo psicótico (em inglês: *psychotic like experience*), mas não com frequência e intensidade suficientes para caracterizar um transtorno psiquiátrico. Os estudos esperam encontrar nestas pessoas anormalidades neurobiológicas menos severas do que aquelas presentes nos transtornos psicóticos, sendo também nesse quesito uma apresentação entre os dois extremos. Foi identificado que experiências tipo-psicóticas estariam presentes em 21% de uma população, com uma provável correlação negativa entre a frequência destas experiências e a eficiência global da DMN (SHEFFIELD et al., 2016). Entretanto, também existem relatos que não encontraram alterações cerebrais no estado de repouso em tais grupos, quando comparados a grupos de voluntários saudáveis (WANG et al., 2015).

A observação de um grupo *ultra high risk*, que apresentavam sintomas prodrômicos de Esquizofrenia, no qual se buscou correlacionar a FC na DMN e na rede fronto-parietal, revelou uma correlação negativa entre a o *insight* clínico sobre a doença e a FC na DMN entre PCC e córtex pré-frontal ventromedial. Os autores sugeriram haver um prejuízo na capacidade de refletir sobre si e sobre o ambiente, que está presente no *continuum* da psicose (CLARK et al., 2017).

Em outro estudo com *ultra high risk* foi observado um acoplamento entre a DMN e a rede fronto-parietal no grupo de risco para psicose, enquanto no grupo controle, os achados estavam de acordo com o proposto na literatura em que as redes estão correlacionadas negativamente (WOTRUBA et al., 2014). Além da diminuição da anti-correlação entre a DMN e a rede fronto-parietal, o padrão diferente de FC do grupo de risco esteve associado a prejuízos cognitivos. Também foi encontrado um acoplamento, no grupo de risco, entre a DMN e a rede

de saliência. Os autores sugeriram que, uma vez que a rede de saliência é responsável pelo processamento dos estímulos externos e internos, uma conexão anormal entre estas redes poderia favorecer um conflito na distinção entre a realidade externa e a interna, um sintoma psicótico clássico (WOTRUBA et al., 2014).

1.5 JUSTIFICATIVA

Dentre os critérios diagnósticos para os transtornos psicóticos estão os prejuízos na atenção, na lógica e na organização do pensamento, características essas que estão associadas a substratos neuronais e a redes funcionais que parecem estar alteradas no transtorno psicótico, indicando a necessidade de uma melhor compreensão da organização das conexões cerebrais destes pacientes.

A maior parte dos estudos conduzidos com pacientes psicóticos, foram focados em observar uma área cerebral, ou a FC, dentro das redes do estado de repouso. Entretanto, dada a complexidade e a diversidade da apresentação dos transtornos psicóticos, faz-se necessário o estudo de mais de uma rede do estado de repouso. O estudo das conexões entre diferentes redes no estado de repouso, pode ampliar o conhecimento sobre o funcionamento cerebral de pacientes psicóticos comparados com controles. A abordagem do cérebro todo tem ainda como vantagem o emprego do método do estado de repouso que evita confundidores presentes em tarefas de desempenho.

Além disso, existem poucos estudos utilizando o método do estado de repouso em pacientes de primeiro episódio psicótico, sendo os sintomas psicóticos mais estudados a partir de casos crônicos, o que, embora traga conhecimentos relevantes, tem limitações dada a evolução e o curso da doença.

A neurobiologia dos sintomas psicóticos ainda precisa ser melhor compreendida. Neste sentido, padrões de conectividades entre redes funcionais emergem como uma valiosa ferramenta a fim de proporcionar possíveis biomarcadores que auxiliem no diagnóstico dos transtornos psicóticos, além contribuir na formulação de novos modelos etiológicos para transtornos mentais como as psicoses.

2 - OBJETIVOS E HIPÓTESES

2. OBJETIVOS E HIPÓTESES

Este estudo exploratório teve como objetivo caracterizar a conectividade funcional cerebral de pacientes em primeiro episódio psicótico, através da ressonância nuclear magnética funcional, comparando-os a indivíduos saudáveis.

Especificamente pretendeu-se:

- A) Identificar alterações do padrão de conectividade funcional cerebral das redes do estado de repouso de pacientes em primeiro episódio psicótico, comparados com controles de base populacional e irmãos de pacientes psicóticos.
- B) Identificar alterações nos padrões de conectividade funcional cerebral das redes do estado de repouso de irmãos de pacientes em primeiro episódio psicótico comparados com controles de base populacional.
- C) Identificar associações entre os padrões de conectividade funcional cerebral das redes do estado de repouso de pacientes em primeiro episódio psicótico com gravidade dos sintomas psicóticos, duração da psicose não tratada e tempo de tratamento farmacológico.

2.1 HIPÓTESES

- A) Pacientes em primeiro episódio psicótico, quando comparados aos controles, apresentariam alterações da conectividade funcional cerebral entre as redes do estado de repouso, principalmente na DMN e na rede de saliência.
- B) Irmãos de pacientes apresentariam alterações da conectividade funcional cerebral semelhantes, embora de menor intensidade e frequência, àsquelas observadas nos pacientes, em relação aos controles.
- C) As alterações da conectividade funcional cerebral, no grupo de pacientes, seriam mais frequentemente observadas no lobo frontal.

3 – MATERIAL E MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTUDO

O presente estudo fez parte do projeto temático “Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos: determinantes sociais e biológicos” (FAPESP, processo número 2012/05178-0), também referido pelo acrônimo STREAM – *Schizophrenia and other psychosis Translational Research: Environment and Molecular Biology* que está inserido no projeto multicêntrico *European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions* (EU-GEI; <http://www.eu-gei.eu/>), consórcio internacional que teve o objetivo de investigar a etiologia e os mecanismos da Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos. Especificamente, o projeto temático visou estimar a incidência de Esquizofrenia e outras psicoses na região de Ribeirão Preto, São Paulo, e investigar possíveis interações entre fatores ambientais e biológicos na ocorrência destes transtornos mentais.

O projeto temático foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas, FMRPUSP, em sua 338ª Reunião Ordinária, realizada em 05/12/2011 (ANEXO 1). Aos participantes que concordaram em participar do estudo foi garantido o sigilo de suas informações e a possibilidade de se retirar da pesquisa no momento em que desejassem, sem qualquer tipo de prejuízo ao seu tratamento. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2).

3.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO

3.2.1 Captação de casos incidentes, irmãos e controles de base populacional

Para o estudo maior, a captação de pacientes foi iniciada em 01 de abril de 2012 e encerrada em 31 de março de 2015. Os casos incidentes foram identificados por meio de contatos regulares e frequentes com os serviços de saúde mental do do 13º Distrito Regional de Saúde (DRS-XIII). Nesse contato inicial foram verificados os critérios de inclusão no estudo e se identificado que o participante apresentava um primeiro episódio psicótico a equipe responsável pela coleta de dados ia até o serviço de referência ou domicílio do paciente para a coleta de dados. Foram considerados primeiro episódio psicótico aqueles que preenchessem os seguintes critérios: a) primeiro contato com os serviços de saúde mental por apresentar primeiro

episódio com manifestações psicóticas; b) faixa etária de 16-64 anos; c) residentes na área de abrangência da DRS-XIII.

No primeiro momento o participante era informado dos principais aspectos da pesquisa e se concordasse em participar era solicitado que assinasse o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 1). O primeiro instrumento aplicado era a Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV (descrita no item 3.2.1) com a finalidade de confirmar o diagnóstico psiquiátrico do paciente. Em seguida era aplicado um extenso protocolo de pesquisa para a coleta de informações detalhadas sobre características sociodemográficas, sintomatologia psiquiátrica, possíveis fatores de risco, entre outros, além da coleta de material biológico e avaliação neurocognitiva.

Os irmãos foram convidados para participar do estudo, de acordo com a indicação e anuência do paciente participante. Era realizado contato telefônico, feito o convite e fornecidas informações sobre a pesquisa. Após o aceite para participar, eram combinadas visitas domiciliares em que era aplicado o mesmo protocolo de pesquisa dos pacientes.

A captação de controles ocorreu a partir de setores censitários fornecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, que foram sorteados aleatoriamente e visitados pela equipe de pesquisa em dias e horários diversos, sendo selecionado um controle por setor censitário. A busca por controles ocorreu segundo os critérios de estratificação estabelecidos previamente, respeitando-se a necessidade de participantes que representassem quanto à idade e ao sexo a população da DRS-XIII. Uma vez identificado o voluntário que preenchesse as necessidades da amostra, este era convidado a participar da pesquisa e informado das características e duração da mesma. Caso o controle concordasse em participar, era aplicado o mesmo protocolo de coleta de dados dos pacientes e irmãos.

Os critérios para irmãos e controles eram: a) idade entre 16-65 anos e b) nunca ter apresentado sintoma psicótico.

A duração da coleta de dados de cada participante foi estimada em três horas e para isso foram necessários em média dois encontros. A coleta de dados do projeto temático foi encerrado em abril de 2015 e a amostra final contou com 215 pacientes, 99 irmãos e 318 controles.

3.2.2 Critérios para a composição da amostra de neuroimagem

Para a composição da amostra de participantes que seriam incluídos no estudo de neuroimagem, o limite de idade para inclusão, foi estabelecido em 55 anos, tendo-se em vista

as possíveis alterações de conectividade funcional com o envelhecimento (FERREIRA; BUSATTO, 2013). Os critérios de exclusão foram: a) possuir alguma doença do sistema nervoso central; b) possuir algum fragmento metálico no corpo; c) peso acima de 120 kilos; d) recusa e e) perda de contato.

O apêndice 1 descreve a triagem de participantes para a coleta de dados de neuroimagem, o número e os motivos de exclusão do estudo.

3.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

3.3.1 - Entrevista clínica estruturada para o DSM IV – versão clínica (SCID)

O diagnóstico foi avaliado através da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID) (APA, 2000), cuja finalidade é realizar o diagnóstico psiquiátrico de acordo com os critérios do mesmo manual. A primeira parte da SCID consiste em uma revisão geral, em que são identificados: dados demográficos, história escolar, história ocupacional, início e evolução da doença, história de tratamento e o contexto ambiental. A segunda parte é dividida em módulos de acordo com os critérios diagnósticos do Eixo 1 do DSM-IV. Cada módulo contém perguntas relacionadas aos critérios diagnósticos e foram pontuadas de acordo com o julgamento clínico do entrevistador e das informações presentes no prontuário médico. No estudo foi utilizada a versão clínica da SCID, que possui um Kappa ponderado para o diagnóstico principal de 0,83, cujo valor é considerado excelente, indicando ser um instrumento com bom índice de confiabilidade (DEL-BEN et al., 2001) .

3.3.2 Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)

A BPRS é uma escala de avaliação de gravidade de sintomas que deve ser preenchida após entrevista com o avaliado e pontuada com base nas informações referentes aos três dias anteriores (ANEXO 3). A escala é constituída por 18 itens: 1 – preocupações somáticas, 2 – ansiedade psíquica, 3 – retraimento emocional, 4 – desorganização conceitual (Incoerência), 5 – auto depreciação e sentimentos de culpa, 6 – ansiedade somática, 7 – distúrbios motores específicos, 8 – auto estima exagerada, 9 – humor deprimido, 10 – hostilidade, 11 – desconfiança, 12 – alucinações, 13 – retardo psicomotor, 14 – falta de cooperação, 15 – conteúdo do pensamento incomum, 16 – afeto embotado ou inapropriado, 17 – agitação

psicomotora, 18 – desorientação e confusão. Cada critério é pontuado com valores entre 0 (ausência) e 4 (grave) (CRIPPA et al., 1999).

3.3.3 Cronograma de Início de Sintomas de Nottingham (NOS)

O instrumento coleta as datas de início dos sintomas psicóticos e a data de início do tratamento farmacológico para os mesmos, permitindo desta forma o cálculo do tempo de duração da psicose não tratada (DUP), em semanas, pela subtração das datas referidas acima (ANEXO 4). O tempo de tratamento foi calculado subtraindo-se a data do dia do exame de neuroimagem da data de início de tratamento fornecida por este cronograma.

3.3.4 Questionário de Experiências com Maconha (*Cannabis Experience Questionnaire*)

O questionário é um instrumento de heteroavaliação composto por 16 questões que visam detalhar o padrão do uso da maconha e outras substâncias psicoativas, incluindo data de início, frequência, gastos e sintomas relacionados ao seu consumo. A partir destes dados, o questionário permite a classificação de abuso e dependência para as substâncias (ANEXO 5).

3.3.5 Inventário de Dominância Manual de Edimburgo (IDME)

O instrumento apresenta perguntas em relação ao uso da mão dominante em atividades diárias com a finalidade de verificar a lateralidade do participante (Anexo 6) (OLDFIELD, 1971).

3.4 RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA (FMRI)

Equipamento: As imagens estruturais e funcionais foram adquiridas em equipamento Philips de intensidade de campo magnético de 3 Tesla, com bobina de cabeça com quadratura e polarização circular. Este sistema de MRI encontra-se no Serviço de Radiodiagnóstico do HCFMRPUSP. A sequência funcional (T2*) foi a seguinte após as de localização, seguidas por sequências em T1, T2 e de DTI, sendo a última não utilizadas no presente estudo. Os dados

foram analisados no Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM21) da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP).

Imagens estruturais: Todos os participantes foram avaliados por exames estruturais padronizados (imagens ponderadas em T1) para a exclusão de patologias incidentais e corregradas com as imagens funcionais (T2*) na etapa de pré-processamento. Estas imagens foram avaliadas por radiologista experiente visando à exclusão de anormalidades estruturais. Em caso de evidência de lesões cerebrais ao exame de MRI, o participante foi encaminhado para avaliação complementar por profissionais das divisões de Psiquiatria e de Neurologia do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento do HC-FMRPUSP.

Neuroimagem funcional: O procedimento de aquisição de neuroimagem foi realizado a partir do método *resting-state* conforme descrito anteriormente (RAICHLE et al., 2001). As imagens funcionais foram adquiridas em seqüências EPI (*Echo Planar Imaging*) com os seguintes parâmetros: TR/TE – 2000/30 ms, ângulo – 90°, FOV – 240X240X144 mm, espessura do corte – 4mm, com GAP de 0,5mm e o modo *soft tone* para diminuição do ruído acústico (RONDINONI et al., 2013). As primeiras quatro imagens adquiridas foram excluídas automaticamente para garantir a estabilidade do campo magnético. Os exames foram conduzidos pela equipe de operadores do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica do HCFMRP-USP, pesquisadores e físicos envolvidos no desenvolvimento deste projeto. O tempo total para o procedimento foi de aproximadamente 25 minutos. O tempo total para o procedimento foi de aproximadamente 25 minutos, distribuídos em 11 para imagens estruturais, 6 minutos para imagens funcionais e 8 minutos para imagens de DTI.

3.5 PROCEDIMENTOS PARA A COLETA DE DADOS DE NEUROIMAGEM

Uma vez que o participante preenchesse e concordasse em realizar o exame de MRI, era feito o agendamento e solicitado ao participante que comparecesse no dia e hora marcados. Neste dia era aplicada o IDME (descrito no item 3.3.5) em todos os participantes e a BPRS (descrito no item 3.3.2) apenas nos pacientes. Ainda nesse dia eram obtidas informações sobre as medicações utilizadas pelo paciente naquele momento.

Imediatamente antes do início do exame de neuroimagem era solicitado ao participante que, durante o exame, permanecesse imóvel e de olhos abertos e fixos em um espelho que refletia uma cruz que se encontrava na parede posterior do aparelho. As imagens funcionais

eram coletadas no começo do exame para evitar que o paciente dormisse e o técnico responsável informava ao participante pelo comunicador quando o mesmo poderia fechar os olhos.

Todos os que concordarem em participar receberam uma ajuda de custo como compensação por seu tempo e gastos com alimentação e transporte.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

3.6.1 Análise estatística das variáveis clínicas

A estatística descritiva dos dados clínicos foi realizada com o programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 21. Para a verificação do pareamento da amostra, foram realizados os testes qui-quadrado para variáveis categóricas, o teste t para comparação entre dois grupos e a ANOVA para comparação de três ou mais grupos juntamente com o teste de Tukey como *post-hoc* para as variáveis contínuas. Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

3.6.2 Análise das imagens

3.6.2.1 Pré-processamento das imagens

Inicialmente, foi realizada uma checagem visual da qualidade das imagens de cada participante com o objetivo de excluir participantes com anormalidades cerebrais ou cujos exames estivessem com qualidade insatisfatória.

O pré-processamento foi realizado no *software Analysis of Functional NeuroImages* (AFNI-<https://afni.nimh.nih.gov>) e todas as ferramentas descritas nas etapas a seguir fazem parte deste software. 1) Retirada do crânio (*skull stripping*) de forma manual e individual; 2) Correção para tempo de aquisição das fatias cerebrais utilizando a ferramenta 3dTshift; 3) Correção para movimento utilizando a ferramenta 3dvolreg, sendo que em tal etapa foram extraídos os parâmetros de movimento de translação e de rotação de cada participante e a exclusão daqueles que apresentaram indicadores acima de 3 graus ou 3 mm; 4) Normalização com a ferramenta @auto_tlrc, em que foi feito o corregristo da imagem funcional sob a imagem estrutural e utilizado o espaço padrão *Montreal Neurological Institute* (MNI); 5) Remoção de sinal originário de substância branca e dos ventrículos laterais e a regressão dos parâmetros de

movimento; 6) Filtro de banda temporal (0.01 – 0.08 Hz) – ferramenta 3dBandpass; 7) Suavização espacial com filtro gaussiano de 6 mm (ferramenta – 3dmerge); 8) Correção extra para o excesso de movimento da cabeça, conforme descrito na literatura (POWER et al., 2012).

3.6.2.2 Processamento das imagens

Para construção dos mapas de conectividade funcional foi utilizado um atlas específico do estado de repouso que contempla 264 regiões de interesse (ROIs), que incluem áreas corticais, subcorticais e cerebelares (POWER et al., 2011). Para tanto, foi feita a extração da série temporal média do sinal BOLD das 264 ROIs de cada participante utilizando o software AFNI, e, em seguida, calculada a correlação de Pearson para as séries temporais utilizando o Matlab. Os valores dos coeficientes de correlação foram transformados de r para z de Fisher. De acordo com o atlas adotado como referência, é previsto um total de 34.716 conexões para cada participante, distribuídas em 13 redes do estado de repouso, a saber: *Default Mode Network* (DMN), fronto-parietal, cíngulo-opercular, sensório-motor-mão, sensório-motor-face, auditiva, memória, visual, saliência, subcortical, atenção ventral, atenção dorsal e cerebelar.

3.6.2.3 Análise estatística das imagens

Para a análise estatística das imagens, foi utilizada a técnica multivariada *Partial Least Square* (PLS) do Matlab (MCINTOSH; LOBAUGH, 2004) que tem como objetivo verificar a existência de padrões que descrevam eventuais diferenças entre grupos de comparação. Mais especificamente, o *Task PLS* tem como objetivo realizar comparações binárias visando encontrar padrões contrastantes entre grupos. As variáveis latentes são obtidas combinando-se os dados originais de correlação com as matrizes que contêm as saliências. O PLS consiste em criar uma matriz de correlação cujas colunas e linhas representam as ROIs e os pontos de intersecção entre cada coluna e cada linha representa os valores da correlação entre a série temporal do sinal BOLD de cada uma das ROIs. A matriz de correlação do PLS foi decomposta em: 1) matriz de valores singulares; 2) matriz das saliências das variáveis comportamentais e 3) matriz de saliência dos dados cerebrais. O objetivo do PLS é procurar por variáveis latentes que expressem o máximo de informação comum às matrizes de correlação que estão sendo comparadas, apresentando o máximo de covariância (KRISHNAN et al., 2011). Para a verificação de associações entre padrões de conectividade funcional cerebral e variáveis

clínicas (DUP, tempo de tratamento e gravidade de sintomas) foi utilizado o *Behavior Partial Least Square* (BPLS) que tem como objetivo buscar padrões que descrevam associações entre variáveis clínicas e os dados de conectividade funcional.

Um teste estatístico de significância foi realizado com um procedimento de permutação estabelecido em 10.000 permutações, que resultaram em uma distribuição de valores singulares, sendo consideradas significativas apenas as variáveis latentes com $p < 0.05$. Em seguida foi utilizado o método de reamostragem (*bootstrap*) para testar a estabilidade dos dados que obteve uma distribuição dos valores singulares de correlação entre as variáveis cerebrais e, com base no bootstrap, foi estimado o intervalo de confiança corrigido para vieses para média de cada grupo com a função *bootci* do *Statistics Toolbox* do Matlab. Com a reamostragem também foi obtida uma distribuição dos valores de saliências cerebrais e do seu respectivo intervalo de confiança. Foram considerados intervalos de confiança significativos aqueles que não abarcassem o zero. Ao dividir a média desta distribuição pelo seu desvio-padrão obteve-se a razão da reamostragem, para as quais o limiar estabelecido foram valores de ± 3 , que teve o intuito de validar os resultados das análises e reportar valores de intervalo de confiança.

3.6.2.4 Organização dos dados

As conexões alteradas encontradas foram classificadas em seis categorias: 1) aumento de correlação positiva; 2) diminuição de correlação positiva; 3) aumento de correlação negativa; 4) diminuição de correlação negativa; 5) mudança de correlação positiva para correlação negativa e 6) mudança de correlação negativa para positiva.

Para a localização anatômica das conexões apontadas como alteradas o mesmo procedimento foi realizado para as áreas anatômicas e estas foram agrupadas de acordo com os lobos cerebrais do atlas *Automated Anatomical Labelling* (TZOURIO-MAZOYER et al., 2002).

Foi utilizado o software *circo* (disponível em: <http://circo.ca>) para a criação de imagens que possibilitam a visualização das conexões segundo as redes do estado de repouso e segundo as regiões anatômicas. Na imagem criada a partir do *circo*, é possível observar o número de conexões que diferenciam os grupos de participantes, sendo que cada extremo do laço representa uma rede ou região cerebral e a espessura do laço representa o número de conexões alteradas entre as redes em questão (conexões inter-circuitos). Os laços que se ligam à mesma região representam conexões alteradas dentro de uma mesma rede (conexões intra-circuitos).

Como critério para descrição dos resultados, foram utilizadas somente as conexões que contribuíram com mais de 1% das alterações totais.

4 - RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA DE NEUROIMAGEM

A amostra final foi composta por 38 pacientes, 13 irmãos e 41 controles. Os pacientes preencheram os critérios diagnósticos para os seguintes transtornos mentais classificados pelo DSM-IV: Esquizofrenia (n=20), Transtorno Esquizofreniforme (n=8), Transtorno Esquizoafetivo (n=1), Transtorno Delirante (n=3) e Transtorno Psicótico Breve (n=6).

Como mostrado na **Tabela 1**, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à idade. Houve uma menor frequência de participantes homens no grupo de irmãos em comparação com os pacientes (p=0,012), entretanto, o grupo de irmãos não diferiu dos controles (p=0,080), que não diferiram dos pacientes (p=0,306). Pacientes apresentaram menos anos de estudo em relação aos controles (p<0,001), mas não diferiram significativamente dos irmãos (p=0,108).

Tabela 1 - Caracterização demográfica de pacientes em primeiro episódio psicótico, irmãos e controles.

	Pacientes (n=38)	Irmãos (n=13)	Controles (n=41)	p
Idade: média (DP)	30,2 (11,8)	27,9 (6,9)	31,7 (11,4)	0,809
Idade: mediana	26,8	30	28,8	
Masculino: n (%)	29 (76,3) ^a	5 (38,4) ^a	27 (65,8)	<0,001
Escolaridade em anos: média (DP)	8,8 (2,8) ^a	10,8 (3,5)	12,3 (3,2) ^a	<0,001

a = p<0,05.

A maior parte dos participantes eram destros, não sendo encontrada diferença entre os grupos quanto ao percentual de canhotos (p=0,408). Conforme apresentado na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Caracterização da lateralidade dos pacientes, irmãos e controles.

	Pacientes	Irmãos	Controles	p
Destros: n (%)	28 (90,3)	12 (9,2)	35 (92,1)	0,408
Canhotos: n (%)	3 (9,7)	1 (7,7)	3 (7,9)	
Sem informação	7	-	3	

Tabela 3 - Caracterização clínica dos pacientes em primeiro episódio psicótico.

Características Clínicas	
DUP (em semanas)	
Média (DP)	115,6 (254,5)
Mediana	18,0
Intervalo	1 – 1292
Tempo de tratamento (em semanas)	
Média (DP)	24,9 (20,4)
Mediana	22,8
Intervalo	1 – 113
BPRS (escore total)	
Média (DP)	8,7 (6,0)
Mediana	8,0
Intervalo	0 – 23
Antipsicóticos	
Típico: n (%)	8 (21,0)
Atípico: n (%)	24 (63,1)
Sem medicação: n (%)	6 (15,9)
Dependência/abuso atual ou passada	
Maconha: n (%)	5 (13,1)
Cocaína: n (%)	5 (13,1)
Cannabis e cocaína: n (%)	1 (2,6)
Álcool e cannabis: n (%)	2 (5,2)
Álcool e cocaína: n (%)	1 (2,6)
Álcool, cannabis e cocaína: n (%)	3 (7,9)

DUP = Duração de Psicose não tratada; BPRS = Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica.

As características clínicas da amostra de pacientes estão exibidas na **Tabela 3**. Pacientes apresentaram duração da psicose não tratada (*duration of untreated psychosis* - DUP) com mediana de 18 semanas. O tempo de tratamento farmacológico teve uma variação entre 0 e 113 semanas, com mediana de 22 semanas. A pontuação da BPRS oscilou entre 0 e 23, com mediana de 8,0, sendo que não foi coletada esta informação de cinco participantes.

A maioria dos pacientes estava em uso de antipsicóticos atípicos. No total, 17 pacientes preencheram critério diagnóstico para dependência/abuso de substâncias, atual ou passado, correspondendo a 44,7% da amostra estudada.

4.2 CONECTIVIDADE FUNCIONAL CEREBRAL: ANÁLISE GERAL

Inicialmente, foi realizada uma análise geral dos dados de conectividade funcional englobando os três grupos em estudo. Na comparação das matrizes geradas com os índices de correlação obtidos a partir do sinal BOLD extraído das séries temporais de 264 ROIs foi encontrado um padrão com significância estatística ($p=0,021$). A **Figura 1** apresenta os intervalos de confiança obtidos pelo método de reamostragem relativos aos três grupos de

participantes. Pode-se verificar que o intervalo de confiança dos irmãos não contribuiu significativamente para diferenças entre os grupos no padrão de conectividade funcional.

Figura 1 - Distribuição dos valores de correlação do PLS e respectivos intervalos de confiança entre pacientes, irmãos e controles.

4.3 PADRÃO DE CONECTIVIDADE FUNCIONAL CEREBRAL: COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES E CONTROLES

Considerando as conexões que contribuíram com um mínimo de 1% para diferenças entre pacientes e controles, foi encontrado um padrão de conectividade funcional ($p=0,023$) composto por 279 pares de conexões alterados. A **Figura 2** apresenta o tipo de alteração ocorrida, considerando-se todas as redes estudadas. A principal alteração observada foram mudanças de correlação positiva para correlação negativa (27,2%), seguida por mudanças de correlação negativa para correlação positiva (19,0%). Também foi observado aumento de correlações positivas (14,0%) e de correlações negativas (14,0%) e diminuição de correlações negativas (13,3%) e de correlações positivas (12,5%).

Figura 2 - Distribuição de direção das alterações das conexões das redes do estado de repouso entre pacientes e controles.

Legenda: ↑Positiva: Aumento da Correlação Positiva; ↓Negativa: Diminuição da Correlação Negativa; Negativa→Positiva: Mudança de Correlação Negativa para Correlação Positiva; ↑Negativa: Aumento da Correlação Negativa; ↓Positiva: Diminuição da Correlação Positiva; Positiva → Negativa : Mudança de Correlação Positiva para Correlação Negativa.

A **Figura 3** mostra as conexões significativamente diferentes entre pacientes e controles incluindo todas as redes do estado de repouso em estudo. O circo apresenta o total de alterações na conectividade observadas em cada rede, em ordem decrescente e no sentido horário. A **Tabela 4** apresenta os pares de redes com conexões alteradas, o número de conexões alteradas entre cada par, e a porcentagem que essa alteração representa no total de conexões alteradas.

Figura 3 - Conexões das redes do estado de repouso que mostraram alterações significativas entre pacientes e controles.

Legenda: AUD = Auditiva; CER = Cerebelo; COP = Cíngulo-Opercular; DAT = Atenção Dorsal; DMN = Default Mode Network; FPT = Fronto-Parietal Task Network; MRE = Recuperação de memória; OUT = Outside; SAL = Saliência; SMH = Sensório-motor mão; SMM = Sensório-motor face; SUB = Subcortical; VAT= Atenção Ventral e VIS= Visual.

Tabela 4 - Pares de redes cerebrais, número de conexões significativas e porcentagem de conexões que contribuíram para o padrão de conectividade funcional de pacientes e controles.

Pares	Número de conexões significativamente alteradas	% de conexões significativas do cérebro total
Sensório-motor mão – DMN	64	18,5
Sensório-motor mão – Visual	20	5,8
Sensório-motor mão – Atentiva ventral	13	3,7
Sensório-motor mão – Outside	10	2,8
Sensório-motor mão – Sensório-motor mão	8	2,3
Sensório-motor mão – Auditiva	8	2,3
Sensório-motor Mão – Atentiva Dorsal	4	1,1
DMN – Subcortical	16	4,6
DMN – Outside	14	4,0
DMN – Visual	10	2,8
DMN – Fronto-parietal	9	2,6
DMN – Sensório-motor Face	6	1,7
DMN – DMN	4	1,1
Visual – Subcortical	12	3,4
Visual – Outside	11	3,1
Visual – Fronto-parietal	7	2,0
Visual – Visual	5	1,4
Visual – Saliência	5	1,4
Visual – Atentiva Ventral	5	1,4
Visual – Cíngulo-opercular	5	1,4
Fronto-Parietal – Subcortical	12	3,4
Fronto-parietal – Atentiva Dorsal	5	1,4
Subcortical – Atentiva dorsal	8	2,3
Subcortical – Outside	5	1,4
Auditiva – Fronto-parietal	5	1,4
Auditiva – Auditiva	4	1,1

DMN = Default Mode Network.

O maior número de alterações nas conexões (127; 36,5%) de pacientes comparados com controles foi observado na rede sensório-motor mão com as demais redes. Essas alterações se deram principalmente devido a mudanças de conectividade positiva para conectividade negativa (39; 30,7%) e de conectividade negativa para conectividade positiva (24; 18,9%). A maior parte das conexões alteradas da rede sensório-motor mão foi com a rede DMN (18,5%), mas também foram observadas alterações nas conexões com as redes visual, atentiva ventral, auditiva, atentiva dorsal e sensório-motor mão, conforme demonstrado na **Figura 4**.

Figura 4 - Distribuição das conexões alteradas da rede sensório-motor mão e direção das alterações.

DMN = Default Mode Network; SMH = rede sensório-motor mão.

A segunda rede com o maior número de alterações significativas nos pacientes em relação aos controles foi a DMN (123; 35,3%). Essas alterações se deram principalmente devido à mudança de correlação positiva para correlação negativa (36; 29,2%). A maior parte das conexões alteradas da DMN foi com a rede sensório-motor mão descritas acima. A segunda maior porcentagem de alterações foi com a rede subcortical (4,6%), mas também apresentou conexão alterada com as redes fronto-parietal, sensório-motor facial e visual, **Figura 5**.

Figura 5 - Distribuição das conexões alteradas da DMN e direção das alterações.

SMH = rede sensório-motor mão; DMN = Default Mode Network; SMM = rede sensório-motor face.

A terceira rede com o maior número de conexões alteradas nos pacientes em relação aos controles foi a rede visual (80; 22,7%). A maior parte das alterações foram devido à mudanças de correlação positiva para correlação negativa (22; 27,5%). A maior parte das conexões alteradas da rede visual foi com a rede subcortical (3,4%), mas também apresentou conexão alterada com a redes sensório-motor mão, DMN, atenta ventral, cíngulo-opercular, saliência, fronto-parietal e com a própria rede visual - **Figura 6**.

Figura 6 - Distribuição das conexões alteradas da rede visual e direção das alterações.

DMN = Default Mode Network; SMH = rede sensório-motor mão.

Dentre as treze redes do estado de repouso, quatro apresentaram conexões alteradas dentro da própria circuitaria: sensório-motor mão (2,3%), DMN (1,1%), Visual (1,4%) e Auditiva (1,1%). As alterações dentro dessas redes correspondem a apenas 5,9% das alterações e os 94,1% restantes correspondem a alterações de conexões entre as redes (inter-circuitárias).

A **Figura 7** mostra as alterações na conectividade funcional de pacientes comparados com controles, de acordo com as áreas anatômicas. A **Tabela 5** apresenta os pares de lobos com conexões alteradas, o número de conexões alteradas entre cada par, e a porcentagem que essa alteração representa no total de conexões alteradas.

Os pares de conexões diferentes entre pacientes e controles são apresentado na **Tabela 6** que mostra, a partir da conexão entre os pares, o número de conexões alterados entre cada par e a porcentagem que essa alteração representa no total de conexões alteradas.

Figura 7 - Áreas cerebrais do estado de repouso que mostraram significativa entre pacientes e controles.

Tabela 5 - Pares de lobos cerebrais, número de conexões significativas e porcentagem de conexões que contribuíram para alterações no padrão de conectividade funcional de pacientes e controles.

Pares	Número de conexões significativamente alteradas	% de conexões significativa do cérebro total
Lobo frontal direito – Neocórtex temporal direito	23	6,6
Lobo frontal direito – Lobo occipital esquerdo	23	6,6
Lobo frontal direito – Lobo parietal esquerdo	23	6,6
Lobo frontal direito – Lobo occipital direito	21	6,1
Lobo frontal direito – Lobo frontal esquerdo	14	4,0
Lobo frontal direito – Lobo frontal direito	13	3,7
Lobo frontal direito – Neocórtex temporal esquerdo	12	3,4
Lobo frontal direito – Outside	11	3,1
Lobo frontal direito – Lobo parietal direito	7	2,0
Lobo frontal direito – Subcortical esquerdo	5	1,4
Lobo parietal esquerdo – Lobo parietal direito	8	2,3
Lobo parietal esquerdo – Lobo parietal esquerdo	7	2,0
Lobo parietal esquerdo – Neocórtex temporal direito	7	2,0
Lobo parietal esquerdo – Outside	7	2,0
Lobo parietal esquerdo – Neocórtex temporal esquerdo	6	1,7
Lobo parietal esquerdo – Subcortical esquerdo	4	1,1
Neocórtex temporal direito – Lobo frontal esquerdo	7	2,0
Neocórtex temporal direito – Lobo parietal direito	4	1,1
Neocórtex temporal direito – Lobo occipital direito	6	1,7
Lobo occipital esquerdo – Outside	8	2,3
Lobo occipital direito – Outside	6	1,7
Lobo occipital direito – Lobo occipital direito	4	1,1
Lobo parietal direito – Subcortical esquerdo	6	1,7
Lobo parietal direito – Outside	6	1,7
Lobo parietal direito – Lobo frontal esquerdo	5	1,4
Lobo frontal esquerdo – Outside	5	1,4
Lobo frontal esquerdo – Lobo frontal esquerdo	4	1,1

As três áreas anatômicas com mais conexões alteradas foram, respectivamente, o lobo frontal direito (152; 43,5%), lobo parietal esquerdo (62; 17,7%) e o neocórtex temporal direito (43; 13,4%). Nestas três áreas a principal alteração foi devido a mudanças de correlação positiva para correlação negativa. Os tipos de alterações de conexões dessas três regiões cerebrais estão representados nas **Figuras 8, 9 e 10**. Como pode ser observado pelas **Figuras 8 e 9**, as conexões estabelecidas pelo lobo parietal esquerdo e pelo neocórtex temporal direito que apresentaram o maior número de alterações foram com o lobo frontal direito.

Figura 8 - Distribuição da direção das conexões alteradas no lobo frontal direito, segundo a direção e a região anatômica.

Figura 9 - Gráfico de distribuição da direção das conexões alteradas do lobo parietal esquerdo.

Figura 10 - Gráfico de distribuição da direção das conexões alteradas no neocórtex temporal direito.

4.4 PADRÃO DE CONECTIVIDADE FUNCIONAL CEREBRAL: COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES E IRMÃOS

Na comparação entre pacientes e irmãos foi encontrada apenas uma tendência à significância ($p=0,064$) de um padrão de anormalidades na conectividade funcional, sendo que a principal alteração observada foram mudanças de correlação negativa para correlação positiva (28,3%) apresentada na **Figura 11**.

Figura 11 - Distribuição de direção das alterações das conexões das redes do estado de repouso entre pacientes e irmãos.

↑Positiva: Aumento da Correlação Positiva; ↓Negativa: Diminuição da Correlação Negativa; Negativa→ Positiva: Mudança de Correlação Negativa para Correlação Positiva; ↑Negativa: Aumento da Correlação Negativa; ↓Positiva: Diminuição da Correlação Positiva; Positiva → Negativa: Mudança de Correlação Positiva para Correlação Negativa.

O circo apresentado na **Figura 12** mostra todas as conexões com alterações significativas entre as redes do estado de repouso. Considerando as conexões que contribuíram com um mínimo de 1% para a diferença entre os grupos, foram encontrados 377 pares de conexões alterados na comparação entre pacientes e irmãos e a **Tabela 6** apresenta o número de conexões alteradas entre cada par de rede e a porcentagem que cada alteração contribuiu para o total.

Figura 12 - Conexões das redes do estado de repouso que mostraram alterações significativas entre pacientes e irmãos.

AUD = Auditiva; CER = Cerebelo; COP = Cíngulo-Opercular; DAT = Atenção Dorsal; DMN = Default Mode Network; FPT = Fronto-Parietal Task Network; MRE = Recuperação de memória; OUT = Outside; SAL = Saliência; SMH = Sensorio-motor mão; SMM= Sensorio-motor face; SUB = Subcortical; VAT= Atenção Ventral e VIS= Visual.

Tabela 6 - Pares de redes cerebrais, número de conexões significativas e porcentagem de conexões que contribuíram para o padrão de conectividade funcional de pacientes e irmãos.

Pares	Número de conexões significativamente alteradas	% de conexões significativa do cérebro total
DMN – Visual	35	7,9
DMN – DMN	31	7,0
DMN – Atentiva dorsal	28	6,3
DMN – Sensório-motor mão	23	5,2
DMN – Fronto-Parietal	20	4,5
DMN – Auditiva	18	4,0
DMN – Outside	17	3,8
DMN – Saliência	10	2,2
DMN – Atentiva ventral	10	2,2
DMN – Cíngulo-opercular	5	1,1
Fronto-Parietal – Visual	15	3,9
Fronto-Parietal – Outside	13	2,9
Fronto-parietal – Saliência	8	1,8
Fronto-parietal – Subcortical	8	1,8
Fronto-parietal – Fronto-parietal	5	1,1
Fronto-parietal – Sensório-motor Mão	5	1,1
Fronto-parietal – Cíngulo-opercular	5	1,1
Visual – Outside	12	2,7
Visual – Saliência	9	2,0
Visual – Recuperação de memória	6	1,3
Visual – Atentiva ventral	5	1,1
Subcortical – Sensório-motor mão	9	2,0
Subcortical – Outside	8	1,8
Subcortical – Auditiva	7	1,5
Subcortical – Atentiva Ventral	7	1,5
Subcortical – Cíngulo-opercular	6	1,3
Subcortical – Atentiva dorsal	5	1,1
Sensório-motor mão – Outside	14	3,1
Sensório-motor Mão – Saliência	6	1,3
Saliência – Outside	6	1,3
Saliência – Saliência	5	1,1
Saliência – Cíngulo-opercular	5	1,1
Outside – Outside	6	1,3
Auditiva – Outside	5	1,1

DMN = Default Mode Network.

As redes com maior número de conexões alteradas nos pacientes em relação aos irmãos foram a DMN (197; 44,2%), seguida pela rede visual (18,9%) e pela rede fronto-parietal (18,2%). A porcentagem de conexões alteradas unindo as três redes mais alteradas de cada comparação foi semelhante entre pacientes e irmãos (65,0%) e pacientes e controles (67,4%).

Porém, na comparação entre pacientes e controles a rede sensório-motor mão foi a rede com maior número de alterações, não sendo uma das mais alteradas entre pacientes e irmão. Ainda, a rede fronto-parietal não foi uma das mais alteradas na primeira comparação, entretanto, foi a terceira rede com maior número de alterações entre pacientes e irmãos.

As conexões alteradas dentro da própria rede foram encontradas na DMN (7,0%), fronto-parietal (1,1%) e saliência (1,1%), correspondendo a um total de 9,2% de todas as conexões alteradas. Este valor também difere do percentual encontrado de alterações dentro da própria rede na comparação entre pacientes e controles (5,9%).

Figura 13 - Áreas cerebrais do estado de repouso que mostraram significativa alteração de conexão entre o grupo de pacientes e irmãos.

O circo apresentado na **Figura 13** mostra todas as conexões significativamente diferentes entre pacientes e irmãos, de acordo com as áreas cerebrais. Os pares de conexões diferentes entre pacientes e irmãos é apresentado na **Tabela 7** que mostra, a partir da conexão entre os pares, o número de conexões alterados entre cada par e a porcentagem que essa alteração representa no total de conexões alteradas.

Tabela 7 - Pares de lobos cerebrais, número de conexões significativas e porcentagem de conexões que contribuíram para o padrão de conectividade funcional diferente entre pacientes e irmãos.

Pares	Número de conexões significativamente alteradas	% de conexões significativa do cérebro total
Lobo frontal direito – Lobo occipital esquerdo	21	4,7
Lobo frontal direito – Lobo occipital direito	19	4,3
Lobo frontal direito – Lobo frontal esquerdo	19	4,3
Lobo frontal direito – Outside	12	2,7
Lobo frontal direito – Neocórtex temporal direito	10	2,3
Lobo frontal direito – Lobo parietal esquerdo	10	2,3
Lobo frontal direito – Lobo parietal direito	9	2,0
Lobo frontal direito – Subcortical direito	7	1,6
Lobo frontal direito – Lobo temporal medial direito	6	1,3
Lobo frontal direito – Lobo frontal direito	5	1,1
Lobo frontal direito – Neocórtex temporal esquerdo	5	1,1
Lobo frontal esquerdo – Lobo parietal esquerdo	15	3,4
Lobo frontal esquerdo – Neocórtex temporal esquerdo	12	2,7
Lobo frontal esquerdo – Lobo occipital esquerdo	11	2,5
Lobo frontal esquerdo – Lobo occipital direito	10	2,3
Lobo frontal esquerdo – Lobo parietal direito	9	2,0
Lobo frontal esquerdo – Neocórtex temporal direito	8	1,8
Lobo frontal esquerdo – Outside	8	1,8
Lobo frontal esquerdo – Lobo frontal esquerdo	7	1,6
Lobo frontal esquerdo – Cerebelo esquerdo	7	1,6
Lobo frontal esquerdo – Cerebelo direito	6	1,3
Lobo occipital esquerdo – Lobo parietal direito	10	2,3
Lobo occipital esquerdo – Lobo parietal esquerdo	9	2,0
Lobo occipital esquerdo – Cíngulo direito	5	1,1
Neocórtex temporal esquerdo – Subcortical direito	6	1,3
Neocórtex temporal esquerdo – Lobo parietal esquerdo	6	1,3
Neocórtex temporal esquerdo – Lobo parietal direito	5	1,1
Cíngulo direito – Lobo parietal direito	5	1,1
Lobo occipital direito – Neocórtex temporal direito	5	1,1
Neocórtex temporal direito – Outside	5	1,1

Os lobos cerebrais com maior número de conexões alteradas entre pacientes e irmãos foram o lobo frontal direito (27,7%), lobo frontal esquerdo (21%) e lobo occipital esquerdo (12,6%). Na comparação entre pacientes e controles o lobo frontal direito também foi a área mais alterada, entretanto com porcentagem maior (43,5%) e o lobo frontal esquerdo e o lobo occipital esquerdo não faziam parte das três áreas mais alteradas.

A porcentagem total que as três áreas com maior porcentagem de conexões alteradas entre pacientes e irmãos foi de 61,3% e entre pacientes e controles foi de 74,6%, indicando uma maior distribuição das alterações na comparação entre pacientes e irmãos.

4.4.1 Padrão de conectividade funcional cerebral: comparação entre irmãos e controles.

Foram encontrados dois padrões que diferenciam irmãos de controles, entretanto, ambos não apresentaram valores estatisticamente significativos ($p=0,305$ e $0,550$).

4.5 ASSOCIAÇÕES ENTRE CONECTIVIDADE FUNCIONAL CEREBRAL E VARIÁVEIS CLÍNICAS

Não foram encontrados padrões estatisticamente significativos de associação entre a conectividade funcional e gravidade da psicose ($p=0,850$), duração da psicose não tratada ($p=0,136$) e tempo de tratamento ($p=0,477$).

5 - DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Este estudo exploratório objetivou caracterizar a conectividade funcional cerebral das redes do estado de repouso em pacientes em primeiro episódio psicótico através de ressonância nuclear magnética funcional comparando-os a irmãos de pacientes psicóticos e controles de base populacional. Os resultados apontaram para alterações do padrão de conectividade funcional nos pacientes em relação ao grupo controle, e, com resultados tendendo a significância em relação aos irmãos. A principal alteração das redes foi uma mudança de correlação positiva para correlação negativa nos pacientes em relação ao controles. As redes com maior número de alterações foram a sensório-motor mão, DMN e rede visual e a área mais afetada foi o lobo frontal direito. A gravidade da psicose, a DUP e o tempo de tratamento não apresentaram associação significativa com o padrão de conectividade funcional cerebral dos pacientes.

Não há um consenso na literatura quanto às direções das alterações da FC das redes do estado de repouso em pacientes psicóticos, com estudos reportando aumento de conectividade (WHITFIELD-GABRIELI et al., 2009) e outros diminuição de conectividade (KHADKA et al., 2013; SHARMA et al., 2017). Nossa metodologia permitiu descrever alterações de acordo com seis categorias nas conexões intra e entre-redes. Assim, descrevemos alterações diversas dentro de uma mesma rede, sendo possível especular que quando observadas com tal método, apresentam uma complexidade maior nos achados. É possível hipotetizar que o sentido das alterações nas conexões são mais amplos do que o sugerido até o momento, existindo áreas dentro de uma mesma rede que apresentam um aumento de correlação e áreas que apresentam diminuição, e, ainda, outras áreas com mudanças no sentido da correlação em pacientes comparados a controles.

Uma rede cerebral funcionando corretamente exige que seus nós estejam fortemente conectados (conexões intra-circuitárias), permitindo que estes se comuniquem facilmente, e, ao mesmo tempo, que exista uma segregação entre as redes (conexões inter-circuitárias), favorecendo uma independência entre elas (WIG, 2017). Em nosso estudo, encontramos alterações intra e inter-circuitárias, contudo, a maior parte das alterações esteve presente nas conexões entre as redes. Este achado está em concordância com um estudo que verificou as alterações de conexões entre as redes fronto-parietal, cíngulo-opercular, cerebelar e DMN de 25 pacientes com Esquizofrenia (MAMAH; BARCH; REPOVŠ, 2013).

Dado que a Esquizofrenia é uma doença com prejuízos diversos, nossos achados de alterações em múltiplas redes vai ao encontro da pluralidade da apresentação da doença (APA, 2013) e destaca a importância de verificar um número maior de redes ao invés de focar em apenas uma. As alterações ocorreram majoritariamente devido à mudança de correlação positiva para correlação negativa nos pacientes em relação aos controles, indicando uma maior segregação entre as redes do estado de repouso como um todo. Dessa forma, nossos dados reforçam a hipótese etiológica da desconectividade conforme proposto anteriormente (FRISTON, 1998), por termos encontrado uma topologia cerebral com várias redes mais desconectadas.

Um funcionamento social adaptado inclui um bom desempenho em tarefas do cotidiano, e, para tanto, a habilidade de manter a atenção e reconhecer estímulos relevantes do ambiente (DOSENBACH et al., 2007; SEELEY et al., 2007). Tal funcionamento é possível através de uma conexão entre as redes do estado de repouso que filtram o estímulo (saliência), sustentam a atenção (fronto-parietal e cíngulo-opercular), identificam erros (cerebelar) e ajustam-se às necessidades, conforme elas apareçam (fronto-parietal) (DOSENBACH et al., 2007). Curiosamente, as conexões alteradas em nosso estudo estiveram mais relacionadas à redes perceptivas do que à redes cognitivas, sendo as redes ativas, a cíngulo-opercular e a fronto-parietal menos prejudicadas em nossos pacientes do que vem sendo descrito na literatura de paciente com transtornos psicóticos (MAMAH; BARCH; REPOVŠ, 2013; WOODWARD; ROGERS; HECKERS, 2011).

Um achado inesperado foi o fato de a rede com maior número de conexões alteradas ser a sensório-motor mão, rede implicada na detecção de estímulos sensoriais e recebimento de informação sobre o corpo (WALTHER, 2015). Os sintomas motores apresentados na Esquizofrenia são diversos, como a catatonia, o retardo motor, agitação e movimentos estereotipados e involuntários (APA, 2013).

Entretanto, as alterações motoras na psicose não têm sido alvo de tantas pesquisas quanto os aspectos cognitivos e, apesar de serem sintomas prevalentes, são frequentemente negligenciados nestes pacientes (HIRJAK et al., 2015). Ainda que esforços estejam sendo realizados, existe um déficit na categorização destes sintomas, tendo sido proposto denominá-los como anormalidades motoras genuínas, para se referir a alterações involuntárias e independentes de medicação (HIRJAK et al., 2015).

A investigação de sintomas motores em transtornos psicóticos, foi retomada após relatos de pacientes de primeiro episódio de Esquizofrenia que nunca haviam se submetido a

tratamento com antipsicótico, e, que, entre 20-28% apresentavam sintomas motores (CORTESE et al., 2005).

Do nosso conhecimento esse foi o primeiro estudo que reportou alterações na rede sensório-motor mão de pacientes de primeiro episódio psicótico, indicando um prejuízo pouco estudado e que compromete o funcionamento adaptativo desses pacientes. Embora a literatura relate que o curso da doença favorece que os sintomas motores fiquem mais evidentes, em nossos achados encontramos alterações na rede sensório-motor mão no início do quadro (WALTHER; STRIK, 2012).

Dentre as conexões alteradas da rede sensório motor mão, nosso estudo encontrou uma mudança de correlações positivas para correlações negativas nos pacientes comparados a controles na conexão com a rede visual (tabela 4). Pode-se especular que a maior segregação entre estas redes contribua para prejuízos na integração de estímulos visuais e motores. Um estudo descreveu uma diminuição da atividade no córtex sensório-motor de pacientes com Esquizofrenia durante uma tarefa motora, e, reportou uma maior variabilidade de movimento nos pacientes em relação aos controles (SCHRÖDER et al., 1999). Em estudo mais recente, também foi descrita uma variabilidade maior dos trajetos executados pelos pacientes para alcançar um objeto, sendo estes associados a prejuízo na acurácia do movimento (NGUYEN et al., 2016). A execução de comportamentos motores é ligada à percepção visual do ambiente (GEORGOPOULOS, 2000), portanto, é possível considerar que algumas modificações observadas nos comportamentos de pacientes psicóticos estejam relacionadas a uma maior segregação entre essas redes, prejudicando a execução de tarefas motoras.

Dentre as hipóteses do estudo, esperava-se encontrar alterações nas conexões da DMN, sendo que os achados corroboraram a hipótese, uma vez que esta rede contribuiu com 35,3% das conexões alteradas. As alterações encontradas na DMN, em sua maioria, também apontaram para uma segregação da rede nos pacientes em relação aos controles. A DMN é uma rede que tem sido associada ao sonhar acordado, o que é considerado um direcionamento da atenção para estímulos internos ao invés dos externos (SMALLWOOD; SCHOOLER, 2006). Nesse sentido, pesquisadores sugerem que uma atividade excessiva da DMN pode indicar um afastamento da realidade, semelhante aos sintomas psicóticos negativos (SHIN et al., 2015).

O sonhar acordado pode conter aspectos positivos, ligados à criatividade ou ao planejamento do futuro, ou aspectos negativos, como um prejuízo na atenção ou afastamento da realidade (BUCKNER; ANDREWS-HANNA; SCHACTER, 2008). O devaneio, função associada à DMN, pode ser também considerado como um estado de atenção dividida entre

estímulos internos e externos, fazendo com que representações do mundo externo sejam mais superficiais durante a execução de uma tarefa complexa (SMALLWOOD; SCHOOLER, 2006).

Os devaneios ocorrem quando o cérebro cessa de prestar atenção na tarefa e focaliza em estímulos internos, ocorrendo muitas vezes de forma involuntária. A passagem de um estado voltado para pensamentos independentes de estímulos, característico da atividade da DMN, para um estado voltado para percepção de estímulos e atividade motora, característico da atividade das rede sensório-motor mão e visual, é necessário para a adaptação ao ambiente. Nesse sentido, um prejuízo da alternância entre estas redes pode estar relacionado aos comportamentos desorganizados observados em pacientes psicóticos, apresentando um prejuízo na intenção do movimento (WALTHER, 2015).

A terceira rede com maior número de alterações foi a visual. É possível hipotetizar que os achados de alteração das conexões na rede visual estejam relacionados aos prejuízos no processamento visual, como na identificação de objetos (SEHATPOUR et al., 2010) e reconhecimento de faces (LEE et al., 2015) já descritos em pacientes com Esquizofrenia. Nossos achados de aumentos de correlação negativa, ou segregação, entre a rede visual e a rede sensório-motor estão de acordo com relato de pacientes com Esquizofrenia crônica comparados a controles (YAESOUBI et al., 2017).

Em estudo que observou a conexão entre a DMN e a rede visual foi encontrado que ocorria um acoplamento entre as redes na presença de um estímulo visual irrelevante, e, na presença de estímulos relevantes ocorreria uma supressão da DMN como forma de melhorar o desempenho na tarefa visual em controles saudáveis (CHADICK; GAZZALEY, 2011). Estudo que comparou pacientes com Esquizofrenia a controles também reportou uma diminuição de FC entre a DMN e a rede visual nos pacientes, sendo esta alteração correlacionada positivamente com a gravidade dos sintomas psicóticos (MEDA et al., 2012).

Foi feita a hipótese inicial de que, em pacientes de primeiro episódio psicótico, a rede de saliência seria uma das redes com maior número de alterações, e que existiriam alterações de conexão da rede de saliência com a DMN. Entretanto, a hipótese não foi corroborada, já que esta rede estabeleceu conexões alteradas apenas com a rede visual, correspondendo a apenas 1,44% de todas as alterações. A hipótese foi baseada na função da rede de saliência, de filtrar estímulos internos e externos relevantes, sendo este um dos prejuízo descritos na Esquizofrenia (ALDERSON-DAY et al., 2016; SEELEY et al., 2007). Em outro estudo com pacientes de primeiro episódio psicótico também não foi encontrada alteração nesta rede em pacientes não-medicados (GONG et al., 2017), porém, em estudo com pacientes com Esquizofrenia crônica estas alterações foram relatadas (MAMAH; BARCH; REPOVŠ, 2013; SHIN et al., 2015).

Assim, é possível hipotetizar que esta seja uma conexão que ainda não está alterada no momento inicial da doença, estabelecendo uma diferença no padrão de FC entre pacientes de primeiro episódio e pacientes crônicos.

Quanto à ausência de associação entre os indicadores clínicos e a conectividade funcional nos pacientes de primeiro episódio psicótico, a literatura do estado de repouso é bastante heterogênea. Embora existam relatos de correlação positiva ou negativa, em sua maioria, não há consenso sobre o impacto das variáveis clínicas relacionadas ao estado de repouso. Em estudo que comparou a FC entre as redes em pacientes de primeiro episódio psicótico também não foram encontradas associações com a gravidade da doença (GONG et al., 2017).

Especificamente em relação à ausência de associação entre FC e a gravidade da psicose, deve-se considerar que a pontuação média obtida pelos pacientes não foi alta. Apesar disso, foram encontradas alterações em diversas redes do estado de repouso, sendo possível especular que os transtornos psicóticos são caracterizados por alterações permanentes no estado de repouso. Nesse sentido, as anormalidades observadas no padrão de conectividade funcional estaria mais relacionado a um traço duradouro ou permanente do diagnóstico do que a um estado passível de mudanças de acordo com gravidade ou atividade da doença, corroborando a hipótese neurodesenvolvimental da Esquizofrenia (MORGAN; FISHER, 2006). Nesse panorama, os estudos têm reforçado a hipótese de existir um *continuum* da doença, sendo que mesmo quando o quadro psicótico não é completo, existem alterações de FC, apontando para um componente neurodesenvolvimental (INSEL, 2010).

Outra possibilidade que também deve ser levantada é o uso de antipsicóticos feito pela maioria dos pacientes (tabela 3), sendo que estudos observaram a influência da medicação no estado de repouso em pacientes em primeiro episódio de Esquizofrenia (LUI et al., 2010). Estas alterações foram reportadas em áreas frontais, parietais, temporais e subcorticais (LUI et al., 2010). Além disso, alguns estudos reportaram mudanças na FC da DMN de pacientes com Esquizofrenia associadas ao uso de medicação (LUI et al., 2010).

As três áreas com maior número de conexões alteradas encontradas em nosso estudo fazem parte de áreas pertencentes à DMN: lobo frontal, parietal e temporal. Nossos achados estão em consonância com a literatura que descreve diminuição de correlação positiva entre áreas frontais e parietais da DMN de pacientes em primeiro episódio psicótico (ALONSO-SOLÍS et al., 2012; LUI et al., 2009). A FC no MPFC na DMN é uma área que apresenta anormalidades em pacientes com Esquizofrenia e com TAB, sendo sugerido pelos autores como

um elemento comum aos transtornos psiquiátricos que os diferenciam de controles saudáveis (ÖNGÜR et al., 2010).

Dentre as áreas afetadas, o lobo frontal direito foi o lobo com maior número de conexões alteradas, correspondendo a 43,5% de todas alterações (tabela 5). As conexões estiveram significativamente alteradas com os lobos parietal, temporal, occipital, com áreas subcorticais e no próprio lobo frontal. As alterações foram em sua maioria devido à mudança de correlação positiva para correlação negativa nos pacientes em relação aos controles, indicando uma maior segregação das áreas.

Ainda no lobo frontal, a FC no giro pré-central foi correlacionada negativamente com a gravidade dos sintomas psicóticos em pacientes com Esquizofrenia (GUO et al., 2014). Esta área é implicada no processamento de funções motoras, como aprendizado de tarefas e incompatibilidade de estímulo-resposta (GEORGOPOULOS, 2000).

Na comparação entre pacientes e controles em nosso estudo foram encontradas alterações entre o lobo frontal e áreas subcorticais. Tal achado está em concordância com um interessante estudo conduzido com pacientes de primeiro episódio psicótico, parentes de primeiro grau destes e controles que verificou alterações de FC no circuito tálamo-estriado-pré-frontal. O estudo reportou alterações na FC entre áreas pré-frontais e o tálamo dos pacientes e de seus irmãos e sugeriu que tal circuito seja um biomarcador para psicose (endofenótipo), corroborando a hipótese dopaminérgica para o desenvolvimento da doença (FORNITO et al., 2013).

Em nosso estudo foi encontrada apenas uma tendência à significância de alterações das conexões de pacientes em comparação com os irmãos. Portanto, os achados foram inconclusivos e devem ser observados com cautela. Na literatura há relato de estudo que também encontrou uma tendência à significância entre estes grupos nas conexões entre a DMN e a rede fronto-occipital (MEDA et al., 2012).

Ainda, alguns de nossos achados são de difícil compreensão, como o número total de conexões alteradas ser maior na comparação entre irmãos e pacientes (n=377) do que na comparação entre pacientes e controles (n=279). Além deste dado, a rede fronto-parietal apresentou mais conexões alteradas nesta comparação do que na comparação entre pacientes e controles.

Uma possibilidade para o resultado com tendência a significância foi a seleção do grupo de irmãos, já que estes foram indicados pelo paciente participante do estudo, consistindo muitas vezes em seus cuidadores, sendo estes provavelmente pessoas com pouco ou nenhum prejuízo no funcionamento global. Ao comparar nossos achados com os outros estudos, observa-se que

a descrição do recrutamento da amostra de irmãos geralmente é feita de modo bastante sucinto, não discorrendo sobre as etapas e formas de seleção. Outro fator que pode ter contribuído é que muitos estudos reportam dados de familiares de primeiro grau, enquanto o nosso utilizou somente irmãos biológicos.

Outros fatores que podem ter contribuído foram o número pequeno de participantes ($n=13$) no grupo de irmãos e a significativa diferença entre a proporção de homens neste grupo em relação ao grupo de pacientes (tabela 3).

Uma das hipóteses do estudo não foi confirmada, dado que os irmãos não apresentaram conexões alteradas em relação aos controles. Este resultado vai no sentido contrário aos relatos da literatura que propõem que irmãos apresentam um padrão de conexões alteradas, compondo um grupo de vulnerabilidade genética. Porém, existem outros estudos que não encontraram alteração na FC da DMN de irmãos de pacientes com Esquizofrenia em relação aos controles, indicando que as alterações nem sempre estão presentes em irmãos e precisam ser melhor compreendidas (KHADKA et al., 2013).

5.1 LIMITAÇÕES

Conforme discutido acima, a possibilidade do uso da medicação pode ter sido uma variável confundidora, uma vez que o grupo selecionado apresentou uma heterogeneidade quanto ao uso de antipsicótico atípico, antipsicótico típico e pacientes sem medicação. Ainda, 44,7% dos pacientes possuíam história de abuso/dependência de substâncias, o que pode ter interferido nos dados de conectividade funcional.

Outra limitação refere-se ao fato de que os exames foram realizados com uma variação importante de tempo após o participante ter feito as primeiras etapas do projeto temático, o que contribuiu, inclusive, para perda de contato com os participantes. Isso se deu por razões diversas, dentre estas, destacam-se os meses em que a MRI esteve em manutenção e não foi possível a coleta de dados.

Uma limitação de nosso estudo foi a aplicação da BPRS apenas em pacientes, não sendo coletado este dado de irmãos e controles, impossibilitando que o Behavior PLS fosse aplicado aos mesmos com intuito de verificar possíveis alterações nos padrões de FC destes grupos.

Como já descrito anteriormente, uma limitação é o pequeno número de irmãos da amostra e a diferença encontrada entre o percentual de homens entre irmãos e os grupos de pacientes e de controle.

Uma limitação da técnica foram os resultados que encontraram conexão alterada com áreas fora das redes ou do atlas anatômico. As conexões com áreas que não pertencem a nenhuma rede específica não é algo inédito, sendo possível que tanto seja um ruído como sejam redes que ainda não foram descritas na literatura ou que não foram relacionadas à nenhuma característica específica (WIG, 2017a).

5.2 FORÇAS DO ESTUDO

Apesar das limitações apresentadas, o presente trabalho também apresenta pontos fortes, como a composição de uma amostra de controles de base populacional, poucas vezes observado na literatura do estado de repouso. Esta forma de recrutamento tem como objetivo encontrar participantes o mais fidedignos possíveis para as comparações do estudo, como alternativa às críticas recebidas pelos estudos de neuroimagem que selecionam voluntários de diferentes níveis socioculturais, como, por exemplo, estudantes universitários, podendo inflar as comparações com os pacientes (BUSATTO; SCHAUFELBERGER, 2006).

A inclusão de um grupo com vulnerabilidade genética para os transtornos psicóticos (irmãos) ainda é escassa na literatura e é um campo em expansão na ciência atual.

Além disso, nosso estudo apresenta contribuições para a literatura de pacientes em primeiro episódio psicótico que são pouco estudados no seu início dada a dificuldade de identificação e seguimentos destes pacientes.

Destaca-se ainda a utilização de uma análise multivariada (PLS) dos dados que decompõe os achados de forma a reduzir interferências de outra natureza que não atividade cerebral. O PLS também traz como vantagem a possibilidade da verificação de associações entre variáveis clínicas e a FC, acrescentadas a uma análise estatística robusta (permutação e bootstrap). Estes cuidados têm sido descritos na literatura como formas relevantes de minimizar achados relacionados à respiração e ao movimento da cabeça durante o exame (KRISHNAN et al., 2011; POWER et al., 2012).

Finamente, uma característica importante do estudo foi a verificação das conexões de um número expressivo de redes do estado de repouso ao invés da seleção de apenas uma rede, além da verificação de alterações intra-circuitárias.

6 - CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Os achados apontam para um comprometimento das redes do estado de repouso em pacientes de primeiro episódio psicótico, caracterizado por uma maior segregação entre as redes, indicando uma topologia cerebral amplamente prejudicada já no início da psicose.

Alterações nas conexões entre as redes do estado de repouso são mais proeminentes do que alterações dentro de cada rede. Isso reforça a hipótese da desconectividade funcional proposta por Friston para a etiologia da Esquizofrenia.

As alterações dos padrões de conectividade funcional cerebral de pacientes em primeiro episódio psicótico, comparados com controles de base populacional foram frequentes nas redes DMN e e localizadas no lobo frontal direito, confirmando as hipóteses iniciais do estudo.

Por outro lado, o comprometimento das redes sensório-motor mão e visual não faziam parte das hipóteses iniciais, indicando que pesquisas com pacientes psicóticos sejam conduzidas com objetivo de verificar alterações nas conexões em redes ainda pouco investigadas.

A ausência de associações com variáveis clínicas sugere que as alterações da conectividade funcional cerebral de pacientes em primeiro episódio psicótico possam representar um traço do transtorno psicótico, independente da fase ou evolução da doença. Como perspectivas futuras, temos a verificação de alterações das conexões cerebrais associadas a dependência a substância, ao uso de medicação e outras variáveis clínicas para um maior aprofundamento da relação entre apresentação clínica e conectividade cerebral.

As alterações quanto ao padrão de conectividade funcional de irmãos de pacientes psicóticos foram inconclusivos, provavelmente devido a limitações na composição da amostra, e precisam ser melhor investigados.

7 - REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

- ALDERSON-DAY, B. et al. Auditory Hallucinations and the Brain's Resting-State Networks: Findings and Methodological Observations. **Schizophrenia bulletin**, v. 42, n. 5, p. 1110–1123, 2016.
- ALONSO-SOLÍS, A. et al. Altered default network resting state functional connectivity in patients with a first episode of psychosis. **Schizophrenia research**, v. 139, n. 1–3, p. 13–8, ago. 2012.
- ANDREWS-HANNA, J. R. et al. NIH Public Access. v. 65, n. 4, p. 550–562, 2010.
- ANDREWS-HANNA, J. R.; SMALLWOOD, J.; SPRENG, R. N. The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1316, n. 1, p. 29–52, maio 2014.
- ANTICEVIC, A. et al. The role of default network deactivation in cognition and disease. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 16, n. 12, p. 584–592, dez. 2012.
- APA, A. P. A. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 4th. ed. Washington, DC: [s.n.].
- APA, A. P. A. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 5th ed. ed. Washington, DC: [s.n.].
- BROOME, M. R. et al. What causes the onset of psychosis? **Schizophrenia Research**, v. 79, n. 1, p. 23–34, 1 nov. 2005.
- CARR, V. J. et al. Premorbid, psychosocial and clinical predictors of the costs of schizophrenia and other psychoses. **The British journal of psychiatry : the journal of mental science**, v. 184, p. 517–25, jun. 2004.
- CHADICK, J. Z.; GAZZALEY, A. Differential coupling of visual cortex with default or frontal-parietal network based on goals. **Nature neuroscience**, v. 14, n. 7, p. 830–2, 29 maio 2011.
- CLARK, S. V. et al. Stronger default mode network connectivity is associated with poorer clinical insight in youth at ultra high-risk for psychotic disorders. **Schizophrenia Research**, 2017.
- CORTESE, L. et al. Relationship of neuromotor disturbances to psychosis symptoms in first-episode neuroleptic-naïve schizophrenia patients. **Schizophrenia research**, v. 75, n. 1, p. 65–75, 1 jun. 2005.
- COVOLAN, R.; ARAÚJO, D. B.; CARLOS, A. Ressonância Magnética Funcional: as funções do cérebro revelados por spins nucleares. **Neurociências/ Artigos**, n. 4022, p. 40–42, 2002.
- CRIPPA, J. A. DE S. et al. A escala breve de avaliação psiquiátrica (brief psychiatric rating scale - BPRS): uma revisão. **J Bras Psiquiatr**, p. 355–361, 1999.
- DAMOISEAUX, J. S. et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 37, p. 13848–13853, 12 set. 2006.
- DEL-BEN, C. M. et al. Confiabilidade da “ Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV –

- Versão Clínica ” traduzida para o português Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV – Clinical Version translated into Portuguese. **Revista Brasileira Psiquiátrica**, v. 23, n. 3, p. 7–10, 2001.
- DI, X.; BISWAL, B. B. Dynamic brain functional connectivity modulated by resting-state networks. **Brain Structure and Function**, v. 220, n. 1, p. 37–46, 29 jan. 2015.
- DOSENBACH, N. U. F. et al. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 26, p. 11073–11078, 26 jun. 2007.
- DOSENBACH, N. U. F. et al. A dual-networks architecture of top-down control. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 12, n. 3, p. 99–105, mar. 2008.
- DU, Y. et al. Identifying functional network changing patterns in individuals at clinical high-risk for psychosis and patients with early illness schizophrenia: A group ICA study. **NeuroImage: Clinical**, v. 17, n. May 2017, p. 335–346, 2018.
- FERREIRA, L. K.; BUSATTO, G. F. Resting-state functional connectivity in normal brain aging. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 37, n. 3, p. 384–400, 2013.
- FERRI, J. et al. Resting-state thalamic dysconnectivity in schizophrenia and relationships with symptoms. **Psychological Medicine**, p. 1–8, 15 fev. 2018.
- FOX, M. D. et al. From The Cover: The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 27, p. 9673–9678, 2005.
- FOX, M. D. et al. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 26, p. 10046–10051, 27 jun. 2006.
- FRISTON, K. J. The disconnection hypothesis. **Schizophrenia research**, v. 30, n. 2, p. 115–25, 10 mar. 1998.
- GAYER-ANDERSON, C.; MORGAN, C. Social networks, support and early psychosis: a systematic review. **Epidemiology and Psychiatric Sciences**, v. 22, n. 2, p. 131–146, 26 jun. 2013.
- GONG, Q. et al. Network-Level Dysconnectivity in Drug-Naïve First-Episode Psychosis: Dissociating Transdiagnostic and Diagnosis-Specific Alterations. **Neuropsychopharmacology**, v. 42, n. 4, p. 933–940, 2017.
- GREICIUS, M. D. et al. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. **Cerebral Cortex**, v. 19, n. 1, p. 72–78, 2009.
- GRUBERGER, M. et al. Towards a Neuroscience of Mind-Wandering. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 5, p. 56, 2011.
- GUSNARD, D. A.; RAICHLE, M. E.; RAICHLE, M. E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 2, n. 10, p. 685–94, 1 out. 2001.
- HE, Z. et al. Aberrant intrinsic brain activity and cognitive deficit in first-episode treatment-naïve patients with schizophrenia. **Psychological medicine**, v. 43, n. 4, p. 769–80, 10 abr. 2013.
- HIRJAK, D. et al. Motor dysfunction within the schizophrenia-spectrum: A dimensional step

- towards an underappreciated domain. **Schizophrenia Research**, v. 169, n. 1–3, p. 217–233, dez. 2015.
- HUANG, X.-Q. et al. Localization of cerebral functional deficits in treatment-naïve, first-episode schizophrenia using resting-state fMRI. **NeuroImage**, v. 49, n. 4, p. 2901–2906, fev. 2010.
- INSEL, T. R. Rethinking schizophrenia. **Nature**, v. 468, n. 7321, p. 187–193, 11 nov. 2010.
- JONGSMA, H. E. et al. Treated Incidence of Psychotic Disorders in the Multinational EU-GEI Study. **JAMA psychiatry**, v. 75, n. 1, p. 36–46, 1 jan. 2018.
- KAPUR, S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. **The American journal of psychiatry**, v. 160, n. 1, p. 13–23, jan. 2003.
- KHADKA, S. et al. Is aberrant functional connectivity a psychosis endophenotype? A resting state functional magnetic resonance imaging study. **Biological Psychiatry**, v. 74, n. 6, p. 458–466, 2013a.
- KIM, J. S. et al. Diagnostic stability of first-episode psychosis and predictors of diagnostic shift from non-affective psychosis to bipolar disorder: A retrospective evaluation after recurrence. **Psychiatry Research**, v. 188, n. 1, p. 29–33, 30 jun. 2011.
- KIRKBRIDE, J. B. et al. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. **Archives of general psychiatry**, v. 63, n. 3, p. 250–8, 1 mar. 2006.
- KRISHNAN, A. et al. Partial Least Squares (PLS) methods for neuroimaging: A tutorial and review. **NeuroImage**, v. 56, n. 2, p. 455–475, 2011.
- KÜHN, S.; GALLINAT, J. Resting-state brain activity in schizophrenia and major depression: a quantitative meta-analysis. **Schizophrenia bulletin**, v. 39, n. 2, p. 358–65, 1 mar. 2013.
- LUI, S. et al. Association of Cerebral Deficits With Clinical Symptoms in Antipsychotic-Naïve First-Episode Schizophrenia: An Optimized Voxel-Based Morphometry and Resting State Functional Connectivity Study. **American Journal of Psychiatry**, v. 166, n. 2, p. 196–205, fev. 2009.
- LUI, S. et al. Short-term effects of antipsychotic treatment on cerebral function in drug-naïve first-episode schizophrenia revealed by “resting state” functional magnetic resonance imaging. **Archives of general psychiatry**, v. 67, n. 8, p. 783–92, 1 ago. 2010.
- MAIA, L. C.; DURANTE, A. M. G.; RAMOS, L. R. [Prevalence of mental disorders in an urban area in Brazil]. **Revista de saude publica**, v. 38, n. 5, p. 650–6, out. 2004.
- MAMAH, D.; BARCH, D. M.; REPOVŠ, G. Resting state functional connectivity of five neural networks in bipolar disorder and schizophrenia. **Journal of Affective Disorders**, v. 150, n. 2, p. 601–609, 2013.
- MCGRATH, J. et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. **Epidemiologic reviews**, v. 30, n. 1, p. 67–76, 14 maio 2008.
- MCINTOSH, A. R.; LOBAUGH, N. J. Partial least squares analysis of neuroimaging data: Applications and advances. **NeuroImage**, v. 23, n. SUPPL. 1, p. 250–263, 2004.
- MEDA, S. A. et al. Differences in resting-state functional magnetic resonance imaging

functional network connectivity between schizophrenia and psychotic bipolar probands and their unaffected first-degree relatives. **Biological Psychiatry**, v. 71, n. 10, p. 881–889, 2012.

MENEZES, P.; SCAZUFCA, M. Incidence of first-contact psychosis in São Paulo, Brazil. **The British Journal of ...**, v. 1, p. 2–7, 2007.

MENON, V.; UDDIN, L. Q. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. **Brain Structure and Function**, v. 214, n. 5–6, p. 655–667, 29 jun. 2010.

MORGAN, C.; FISHER, H. Environment and Schizophrenia: Environmental Factors in Schizophrenia: Childhood Trauma--A Critical Review. **Schizophrenia Bulletin**, v. 33, n. 1, p. 3–10, 7 dez. 2006.

OLDFIELD, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. **Neuropsychologia**, v. 9, n. 1, p. 97–113, mar. 1971.

ORLIAC, F. et al. Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 148, n. 1–3, p. 74–80, ago. 2013.

POWER, J. D. et al. Functional network organization of the human brain. **Neuron November**, v. 17, n. 724, p. 665–678, 2011.

POWER, J. D. et al. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. **NeuroImage**, v. 59, n. 3, p. 2142–2154, 1 fev. 2012.

RAICHLE, M. E. et al. A default mode of brain function. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 2, p. 676–682, 16 jan. 2001.

REPOVS, G.; CSERNANSKY, J. G.; BARCH, D. M. Brain Network Connectivity in Individuals with Schizophrenia and Their Siblings. **Biological Psychiatry**, v. 69, n. 10, p. 967–973, 15 maio 2011.

RONDINONI, C. et al. Effect of scanner acoustic background noise on strict resting-state fMRI. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas**, v. 46, n. 4, p. 359–67, abr. 2013.

ROSAZZA, C.; MINATI, L. Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. **Neurological Sciences**, v. 32, n. 5, p. 773–785, 11 out. 2011.

RUBINOV, M.; SPORNS, O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. **NeuroImage**, v. 52, n. 3, p. 1059–1069, set. 2010.

SCHRÖDER, J. et al. Motor Dysfunction and Sensorimotor Cortex Activation Changes in Schizophrenia: A Study with Functional Magnetic Resonance Imaging. **NeuroImage**, v. 9, n. 1, p. 81–87, jan. 1999.

SEELEY, W. W. et al. Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 9, p. 2349–2356, 28 fev. 2007.

SHARMA, A. et al. Common dimensional reward deficits across mood and psychotic disorders: A connectome-wide association study. **American Journal of Psychiatry**, v. 174, n. 7, p. 657–666, 2017.

SHARMA, A. et al. Altered resting state functional connectivity in early course schizophrenia. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 271, p. 17–23, 30 jan. 2018.

- SHEFFIELD, J. M. et al. Cingulo-opercular network efficiency mediates the association between psychotic-like experiences and cognitive ability in the general population. **Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging**, v. 1, n. 6, p. 498–506, nov. 2016.
- SHIN, D.-J. et al. Away from home: the brain of the wandering mind as a model for schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 165, n. 1, p. 83–9, jun. 2015.
- STILO, S. A.; MURRAY, R. M. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 12, n. 3, p. 305–15, 2010.
- TARRICONE, I. et al. First-episode psychosis at the West Bologna Community Mental Health Centre: results of an 8-year prospective study. **Psychological Medicine**, v. 42, n. 11, p. 2255–2264, 7 nov. 2012.
- TAYLOR, M. et al. Examining the effectiveness of antipsychotic medication in first-episode psychosis. **Journal of Psychopharmacology**, v. 26, n. 5_suppl, p. 27–32, 15 maio 2012.
- TEN VELDEN HEGELSTAD, W. et al. Early detection, early symptom progression and symptomatic remission after ten years in a first episode of psychosis study. **Schizophrenia Research**, v. 143, n. 2–3, p. 337–343, fev. 2013.
- TIENARI, P. et al. Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees. **The British journal of psychiatry : the journal of mental science**, v. 184, p. 216–22, mar. 2004.
- TU, P.-C. et al. Network-specific cortico-thalamic dysconnection in schizophrenia revealed by intrinsic functional connectivity analyses. **Schizophrenia research**, v. 166, n. 1–3, p. 137–43, ago. 2015.
- TURETSKY, B. I. et al. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. **Schizophrenia bulletin**, v. 33, n. 1, p. 69–94, 7 jan. 2007.
- VAN WINKEL, R. et al. REVIEW: Genome-Wide Findings in Schizophrenia and the Role of Gene-Environment Interplay. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 16, n. 5, p. e185–e192, out. 2010.
- VATANSEVER, D. et al. Default Mode Dynamics for Global Functional Integration. **Journal of Neuroscience**, v. 35, n. 46, p. 15254–15262, 2015.
- VIDAURRE, D.; SMITH, S. M.; WOOLRICH, M. W. Brain network dynamics are hierarchically organized in time. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 114, n. 48, p. 12827–12832, 28 nov. 2017.
- WALTHER, S.; STRIK, W. Motor Symptoms and Schizophrenia. **Neuropsychobiology**, v. 66, n. 2, p. 77–92, 2012.
- WANG, H. et al. Patients with first-episode, drug-naïve schizophrenia and subjects at ultra-high risk of psychosis shared increased cerebellar-default mode network connectivity at rest. **Scientific Reports**, v. 6, n. May, p. 1–8, 2016.
- WANG, Y. et al. Topologically convergent and divergent functional connectivity patterns in unmedicated unipolar depression and bipolar disorder. **Translational Psychiatry**, v. 7, n. 7, 2017a.
- WANG, Y. et al. Resting-state functional connectivity changes within the default mode network and the salience network after antipsychotic treatment in early-phase schizophrenia. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, 2017b.

WANG, Z. et al. Large-scale fusion of gray matter and resting-state functional MRI reveals common and distinct biological markers across the psychosis spectrum in the B-SNIP cohort. **Frontiers in Psychiatry**, v. 6, n. DEC, 2015.

WHITFIELD-GABRIELI, S. et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 106, n. 4, p. 1279–1284, 27 jan. 2009.

WHITFIELD-GABRIELI, S.; FORD, J. M. Default Mode Network Activity and Connectivity in Psychopathology. **Annual Review of Clinical Psychology**, v. 8, n. 1, p. 49–76, 2012.

WHO. Schizophrenia. 2016.

WOODWARD, N. D.; ROGERS, B.; HECKERS, S. Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 130, n. 1–3, p. 86–93, ago. 2011.

WOTRUBA, D. et al. Aberrant Coupling Within and Across the Default Mode, Task-Positive, and Salience Network in Subjects at Risk for Psychosis. **Schizophrenia Bulletin**, v. 40, n. 5, p. 1095–1104, set. 2014.

ZHOU, Y. et al. Functional dysconnectivity of the dorsolateral prefrontal cortex in first-episode schizophrenia using resting-state fMRI. **Neuroscience Letters**, v. 417, n. 3, p. 297–302, 7 maio 2007.

8 - ANEXOS

8. ANEXOS

ANEXO A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de Casos, Irmãos e Controles.

Projeto de pesquisa

ESQUIZOFRENIA E OUTROS TRANSTORNOS PSICÓTICOS: DETERMINANTES SOCIAIS E BIOLÓGICOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – CASOS

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo chamado “Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos: determinantes sociais e biológicos”. Antes de você decidir sobre a sua participação é importante que você entenda porque esta pesquisa está sendo realizada e do que ela trata. Por favor, leia as seguintes informações com cuidado e fique à vontade para fazer perguntas, caso haja algo que não esteja claro para você ou se você precisar de mais detalhes.

Obrigado pelo seu interesse em nosso projeto.

Qual o objetivo deste estudo?

Nós estamos interessados em descobrir se o risco de desenvolver um transtorno psicótico, cuja principal característica são alterações do pensamento e da percepção dos estímulos da realidade, caracterizadas pela crença em situações que não existem (delírios) e por ver e/ou ouvir coisas que outras pessoas não estão vendo ou ouvindo (alucinações). É determinado por fatores biológicos (como a organização dos genes, alterações no sistema de proteção de seu organismo e alterações cerebrais) e por fatores ambientais (como pobreza, discriminação, isolamento social, uso de drogas e a ocorrência de eventos negativos durante a infância, como divórcio dos pais, humilhação ou abuso). Particularmente, estamos interessados em compreender se os efeitos destes fatores sociais no risco de psicose são diferentes, de acordo com os diferentes tipos de genes que as pessoas possuem.

Assim, pretendemos investigar a existência de variações nos casos novos de transtornos psicóticos considerando-se

- a) a associação entre fatores de risco da própria pessoa, de seus familiares e das características da região onde o participante vive;
- b) a existência de alterações no cérebro de pessoas com transtornos psicóticos, comparados com pessoas sem o mesmo diagnóstico (controles da comunidade e irmãos), através de um exame de Ressonância Nuclear Magnética;
- c) a ocorrência de alterações na organização dos genes e no sistema de proteção do organismo em pessoas com transtornos psicóticos que apresentam alucinações e/ou delírios, comparando-as com pessoas sem o mesmo diagnóstico (controles da comunidade e irmãos).

Por que eu fui convidado?

Você foi convidado para participar do estudo porque você apresentou um primeiro episódio psicótico com a presença de alucinações e/ou delírios que desorganizaram seu comportamento e vive em uma das cidades pertencentes ao Décimo Terceiro Departamento Regional da Secretaria Estadual de Saúde (DRS XIII), cuja sede é Ribeirão Preto, onde nós estamos conduzindo o estudo.

Nós pretendemos convidar, em um período de três anos, 300 pessoas que apresentaram um primeiro episódio psicótico para participar do estudo, assim como 150 irmãos ou irmãs destes participantes e 300 pessoas que nunca tiveram episódio psicótico. O estudo faz parte de um grande estudo europeu que está sendo realizado em 15 centros europeus de 5 países. Você deve ter idade entre 16 e 64 anos para participar. Caso você tenha menos de 18 anos, seus pais ou outro responsável legal deverão concordar com a sua participação no estudo.

Eu sou obrigado a participar?

Esta é uma escolha sua. Antes que você concorde em participar, nós descreveremos o estudo ao longo desse termo de informação. Nós então pediremos que você assine um termo de consentimento para demonstrar que você concordou em participar. Você é livre para se retirar do estudo a qualquer momento, sem dar explicações. Essa escolha não irá afetar os cuidados de saúde que você recebe.

O que me pedirão para fazer?

Inicialmente, nós pediremos que você responda alguns questionários sobre o seu passado, sobre as suas condições de saúde atuais e circunstâncias sociais. Perguntaremos também sobre os seus sintomas e solicitaremos a sua permissão para ler o seu prontuário.

Nós precisaremos colher amostras de sangue em três ocasiões (20 ml ao todo – equivalente a duas colheres de sopa) para que nós possamos estudar a interação de genes e da capacidade de proteção de seu organismo com fatores sociais e experiências durante a vida. O sangue será colhido utilizando material descartável e este procedimento será realizado por profissionais experientes [médico(a) ou enfermeiro(a)]. É importante lembrar que você poderá sentir dor durante a retirada do sangue e que pode ocorrer o aparecimento de manchas roxas no local.

Você também será convidado a realizar de um exame de Ressonância Magnética. Esse exame será usado para investigarmos se existem diferenças no tamanho e nos níveis de algumas substâncias de algumas áreas do cérebro entre pacientes e controles.

Pediremos também a sua permissão para convidar seus irmãos e irmãs para participar do estudo.

Quanto tempo irá durar a coleta de dados?

Nós estimamos que precisaremos de cerca de 6 horas para completarmos todos os questionários e realizarmos as coletas de sangue. Esperamos completar todas as tarefas em 3 encontros, mas, se você preferir, podemos fazer outros arranjos. Você é livre para fazer pausas em

qualquer momento que desejar ou pode escolher outro horário para retornar em outra ocasião para terminar a coleta caso se sinta cansado ou indisposto.

O exame de ressonância magnética será realizado em um dia previamente agendado e deve durar cerca de 40 minutos.

Eu receberei algum pagamento?

Nós iremos ressarcir seus gastos com transporte e alimentação.

Onde o estudo será realizado?

O estudo será realizado no Ambulatório do Hospital das Clínicas (HCFMRP-USP), nos dias em que você tiver retorno com seu médico. Se você preferir, nós poderemos ir até a sua casa para realizarmos as entrevistas, porém nós teremos que pedir que você vá até o Hospital das Clínicas para coletarmos a amostra de sangue e para a realização do exame de ressonância magnética.

O que acontecerá se eu optar por sair do estudo?

A participação no estudo é absolutamente voluntária. Se você optar por não participar, essa decisão não irá interferir no seu tratamento, ou no seu relacionamento com o seu médico ou outros profissionais de saúde. Você é livre para mudar de ideia a qualquer momento. Todas as informações pessoais serão destruídas. Esta situação também se aplica no caso de você se sentir indisposto para continuar participando do estudo.

Quais são os possíveis riscos e benefícios da participação?

Nós faremos perguntas sobre circunstâncias pessoais e do passado, o que algumas pessoas podem considerar angustiante. Todos os pesquisadores responsáveis pela coleta de dados são psicólogos treinados e experientes e oferecerão suporte se você precisar. Você também poderá achar o dia cansativo e então você poderá fazer uma pausa ou retornar em outra ocasião para completar as tarefas. Você não tem obrigação de responder nenhuma questão e você pode sair do estudo a qualquer momento. Um outro inconveniente pode ser um leve desconforto ao coletar a amostra de sangue e ao realizar o exame de Ressonância Magnética.

As entrevistas, assim como os exames de imagem e a coleta de sangue serão realizadas por profissionais treinados com os procedimentos e com experiência no manejo de problemas emocionais.

O exame de Ressonância Magnética de crânio é um exame seguro, não doloroso, não invasivo, sem emissão de radiação, e não será administrada anestesia ou contraste, portanto, não há risco de reações alérgicas. Você ficará deitado acordado enquanto o aparelho faz imagens do seu cérebro. Algumas pessoas podem se sentir desconfortáveis por ficarem deitadas em local estreito ou incomodadas com o barulho forte que a máquina de ressonância faz quando está funcionando. O exame será interrompido imediatamente, e você poderá sair do aparelho, se desejar, podendo fazer o exame em outro momento.

Você usará protetores de ouvido durante o exame para diminuir o desconforto do barulho. Terá também à mão uma campainha, que poderá acionar se precisar falar com o técnico que estará operando o aparelho. Um dos pesquisadores deste projeto estará presente durante todo o exame de Ressonância Magnética.

Ao participar do estudo você irá nos ajudar a entender mais sobre as diferenças entre pessoas com e sem psicose (presença de alucinações e delírios), o que pode ajudar a prevenir que outras pessoas venham a desenvolver transtornos psicóticos no futuro.

O que acontecerá com as minhas informações?

Sua confidencialidade será mantida em todos os momentos e as amostras de sangue, papéis e dados eletrônicos seguirão as práticas éticas e legais. Todas as informações sobre você serão manejadas com estrita confidencialidade. Você será identificado por um número, que será utilizado no lugar dos seus dados pessoais. Isso significa que toda informação que você nos der será efetivamente anônima. Informações identificáveis (como o seu nome) serão registradas em uma base de dados separada e protegida por senha, sendo acessível somente pelo coordenador do estudo. Nós só iremos passar informações suas em situações extremas como quando nós tivermos o dever de informar os seus cuidadores se nós acreditarmos que você está em risco de machucar a si ou a outras pessoas.

No final do estudo suas informações serão mantidas seguras por no mínimo 20 anos de acordo com as boas práticas de pesquisa e não serão utilizados com nenhum outro propósito além dos descritos no estudo. Se você decidir se retirar do estudo nós iremos destruir toda informação pessoal que nós temos de você, mas nós poderemos manter seus dados anonimamente para nossa pesquisa. Os resultados deste estudo serão publicados em jornais científicos em um nível grupal e não individual. Nós não iremos nunca revelar informações pessoais sobre você.

Como a quantidade de indivíduos que serão examinados neste estudo é muito grande, não será possível realizar todos os exames laboratoriais ao mesmo tempo. Para isso o material terá que ser estocado por algum tempo até a realização dos exames. Pedimos a você permissão para que o sangue seja guardado por tempo indeterminado, visto que este estudo e outros que têm sido feitos podem trazer novos conhecimentos sobre o assunto podendo haver necessidade de realização de novos testes com o material guardado. No entanto, novos testes somente serão realizados após aprovação de um novo projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP e você deverá ser novamente consultado para autorizar os novos testes. Você deverá assinar um outro termo de consentimento a respeito do armazenamento de amostras de sangue.

Também pedimos sua autorização para enviar parte do sangue coletado para um laboratório na Inglaterra, para que as informações que estamos colhendo aqui no Brasil possam ser comparadas com as informações colhidas na Europa. É importante lembrar que você poderá solicitar o acesso aos resultados de seus exames de sangue caso tenha interesse. Se seu exame de sangue apresentar alterações que necessitam de intervenção seu médico o orientará sobre o que fazer e em caso de necessidade será feito acompanhamento clínico e/ou aconselhamento genético sem que isto lhe traga qualquer custo.

O que acontecerá se eu tiver algum dano em função do estudo?

Caso você tenha algum dano em relação a sua saúde em função da realização do estudo, lhe será oferecido acompanhamento clínico no Hospital das Clínicas com direito à assistência integral e a indenização, se for o caso.

Onde eu posso conseguir mais informação sobre o estudo?

Você pode entrar em contato com os responsáveis pelo estudo sobre qualquer dúvida que você tiver. Os contatos estão detalhados abaixo.

Onde eu posso fazer reclamações e/ou esclarecimentos sobre o estudo?

Se você está descontente ou precisar de esclarecimentos sobre como este estudo você pode fazer contato, a qualquer momento, com os responsáveis pelo estudo e com o Comitê de Ética em Pesquisa que garante as boas práticas de pesquisa além de zelar pelo cumprimento do é descrito neste termo de consentimento livre e esclarecido.

Caso seja necessário os contatos estão abaixo.

Contatos	Página do estudo: www.eu-gei.eu	Comitê de Ética em Pesquisa- HCRP
Coordenadora Profa. Dra. Cristina Marta Del-Ben CREMESP: 63638 Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP Avenida Bandeirantes, 3900 CEP: 14049-900 Fone: 16 3602-2607	Pesquisadora responsável Silvia Helena Gallo Tenan CRP: 06/49802-2 Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP Avenida Bandeirantes, 3900 CEP: 14049-900 Fone: 16 3602-1296 Email: stream@fmrp.usp.br	Avenida dos Bandeirantes, 3900 CEP: 14049-900 Fone: 16 3602-2228 E-mail: cep@hcrp.usp.br Horário de funcionamento: Segunda à sexta das 8h às 17h.

Projeto de pesquisa

ESQUIZOFRENIA E OUTROS TRANSTORNOS PSICÓTICOS: DETERMINANTES SOCIAIS E BIOLÓGICOS

Coordenadora: Cristina Marta Del-Ben (CREMESP: 63638)

Pesquisadora responsável: Silvia Helena Gallo Tenan (CRP: 06/49802-2)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – CASOS

Antes de você concordar em participar deste estudo, é importante que você tenha lido e entendido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que é elaborado em duas vias sendo uma de propriedade do pesquisador e outra do participante. Todas as páginas, das duas vias do termo de consentimento deverão ser rubricadas pelo participante e pelo coordenador do estudo e estes deverão assiná-lo ao seu término. O termo de consentimento contém informações importantes sobre a pesquisa e sobre o que será pedido para você fazer. Se você se sentir inseguro sobre o projeto ou tiver alguma dúvida, você pode fazer perguntas para qualquer membro da equipe de pesquisa. As declarações abaixo contêm informações importantes sobre a sua participação no estudo. Por favor, leia estas declarações e coloque as iniciais do seu nome no espaço apropriado.

	INICIAIS
Eu li e entendi o termo de consentimento livre e esclarecido e todas as minhas dúvidas foram respondidas satisfatoriamente.	
Eu entendo que a minha participação no estudo é voluntária e que eu posso mudar de ideia a qualquer momento, sem motivo ou qualquer prejuízo, e que isso não irá afetar meu tratamento atual e futuro ou meus direitos legais.	
Eu entendo que as minhas informações serão armazenadas confidencialmente e anonimamente e que não serão repassadas a terceiros ou usadas de outra forma a não ser para responder questões relevantes para os objetivos do estudo, exceto quando os pesquisadores tiverem obrigação de informar aos meus cuidadores se eu estiver em risco de causar danos a mim ou a outras pessoas.	
Eu entendo que as minhas informações podem ser utilizadas anonimamente, contribuindo para apresentações e artigos científicos.	
Eu entendo que será pedido que eu dê uma amostra de sangue, com a finalidade de análises genéticas e imunológicas.	
Eu entendo que serei convidado para a realização de exame de ressonância nuclear magnética do cérebro	
Eu dei permissão para que os pesquisadores envolvidos neste estudo acessem meu prontuário médico para finalidades da pesquisa.	

Por meio desta, concordo em participar do estudo EU-GEI e entendo que a minha participação é totalmente voluntária e que eu posso retirar o meu consentimento em qualquer momento, sem ter penalidades ou razões.

Nome e documento de identificação do participante	Assinatura	Data
Nome e documento de identificação da testemunha imparcial	Assinatura	Data
Nome e documento de identificação do responsável legal	Assinatura	Data
Nome do pesquisador	Assinatura	Data

Projeto de pesquisa

ESQUIZOFRENIA E OUTROS TRANSTORNOS PSICÓTICOS: DETERMINANTES SOCIAIS E BIOLÓGICOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CONTROLES

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo chamado “Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos: determinantes sociais e biológicos”. Antes de você decidir sobre a sua participação é importante que você entenda porque esta pesquisa está sendo realizada e do que ela trata. Por favor, leia as seguintes informações com cuidado e fique à vontade para fazer perguntas, caso haja algo que não esteja claro para você ou se você precisar de mais detalhes.

Obrigado pelo seu interesse em nosso projeto.

Qual o objetivo deste estudo?

Nós estamos interessados em descobrir se o risco de desenvolver um transtorno psicótico, cuja principal característica são alterações do pensamento e da percepção dos estímulos da realidade caracterizadas pela crença em situações que não existem (delírios) e por ver e/ou ouvir coisas que outras pessoas não estão vendo ou ouvindo (alucinações), é determinado por fatores biológicos (como a organização dos genes, alterações no sistema de proteção do seu organismo e alterações cerebrais) e por fatores ambientais (como pobreza, discriminação, isolamento social, uso de drogas e a ocorrência de eventos negativos durante a infância, como divórcio dos pais, humilhação ou abuso). Particularmente, estamos interessados em compreender se os efeitos destes fatores sociais no risco de psicose são diferentes, de acordo com os diferentes tipos de genes que as pessoas possuem.

Assim, pretendemos investigar a existência de variações nos casos novos de transtornos psicóticos considerando-se:

- a) a associação entre fatores de risco da própria pessoa, de seus familiares e das características da região onde o participante vive;
- b) a existência de alterações no cérebro de pessoas com transtornos psicóticos, comparados com pessoas sem o mesmo diagnóstico (controles da comunidade e irmãos), através de exames de Ressonância Nuclear Magnética
- c) a ocorrência de alterações na organização dos genes e no sistema de proteção do organismo em pessoas com transtornos psicóticos, comparando-as com pessoas sem o mesmo diagnóstico (controles da comunidade e irmãos).

Por que eu fui convidado?

Você foi convidado para participar do estudo porque você nunca apresentou um episódio psicótico com a presença de alucinações e/ou delírios que desorganizaram seu comportamento e vive

em uma das cidades pertencentes ao Décimo Terceiro Departamento Regional da Secretaria Estadual de Saúde (DRS XIII), cuja sede é Ribeirão Preto, onde nós estamos conduzindo o estudo.

Nós pretendemos convidar, em um período de três anos, 300 pessoas que apresentaram um primeiro episódio psicótico para participar do estudo (casos), assim como 150 irmãos ou irmãs destes participantes e 300 pessoas que como você nunca tiveram episódio psicótico e que chamamos de controles. O estudo faz parte de um grande estudo europeu que está sendo realizado em 15 centros europeus de 5 países. Você deve ter idade entre 16 e 64 anos para participar. Caso você tenha menos de 18 anos, seus pais ou outro responsável legal deverão concordar com a sua participação no estudo.

Eu sou obrigado a participar?

Esta é uma escolha sua. Antes que você concorde em participar, nós descreveremos o estudo ao longo desse termo de informação. Nós então pediremos que você assine um termo de consentimento para demonstrar que você concordou em participar. Você é livre para se retirar do estudo a qualquer momento, sem dar explicações. Essa escolha não irá afetar os cuidados de saúde que poderá a vir receber no Hospital das Clínicas FMRP-USP.

O que me pedirão para fazer?

Inicialmente, nós pediremos que você responda alguns questionários sobre o seu passado, sobre as suas condições de saúde atuais e circunstâncias sociais. Perguntaremos também sintomas psiquiátricos para caracterizar se você já experimentou manifestações relacionadas à alguma doença mental.

Nós precisaremos colher amostras de sangue em três ocasiões (20 ml ao todo – equivalente a duas colheres de sopa) para que nós possamos estudar a interação de genes e da capacidade de proteção de seu organismo como fatores sociais e experiências durante a vida. O sangue será colhido utilizando material descartável e este procedimento será realizado por profissionais experientes [médico(a) ou enfermeiro(a)]. É importante lembrar que você poderá sentir dor durante a retirada do sangue e que pode ocorrer o aparecimento de manchas roxas no local.

Você também será convidado a realizar de um exame de Ressonância Magnética. . Esse exame será usado para investigarmos se existem diferenças no tamanho e nos níveis de algumas substâncias de algumas áreas do cérebro entre pacientes e controles como você.

Quanto tempo irá durar a coleta de dados?

Nós estimamos que precisaremos de cerca de 6 horas para completarmos todos os questionários e realizarmos as coletas de sangue. Esperamos completar todas as tarefas em 3 encontros, mas, se você preferir, podemos fazer outros arranjos. Você é livre para fazer pausas em qualquer momento que desejar ou pode escolher outro horário para retornar em outra ocasião para terminar a coleta caso se sinta cansado ou indisposto.

O exame de ressonância magnética será realizado em um dia previamente agendado e deve durar cerca de 40 minutos.

Eu receberei algum pagamento?

Nós iremos ressarcir-lo por gastos com transporte e alimentação.

Onde o estudo será realizado?

O estudo será realizado no Ambulatório do Hospital das Clínicas (HCFMRP-USP), nos dias em que você tiver disponibilidade para comparecer ao hospital. Se você preferir, nós poderemos ir até a sua casa para realizarmos as entrevistas, porém nós teremos que pedir que você vá até o Hospital das Clínicas para coletarmos a amostra de sangue e para a realização do exame de ressonância magnética.

O que acontecerá se eu optar por sair do estudo?

A participação no estudo é absolutamente voluntária. Você é livre para mudar de ideia a qualquer momento. Todas as informações pessoais serão destruídas. Esta situação também se aplica no caso de você se sentir indisposto para continuar participando do estudo.

Quais são os possíveis riscos e benefícios da participação?

Nós faremos perguntas sobre circunstâncias pessoais e do passado, o que algumas pessoas podem considerar angustiante. Todos os pesquisadores responsáveis pela coleta de dados são psicólogos treinados e experientes e oferecerão suporte se você precisar. Você também poderá achar o dia cansativo e então você poderá fazer uma pausa ou retornar em outra ocasião para completar as tarefas. Você não tem obrigação de responder nenhuma questão e você pode sair do estudo a qualquer momento. Um outro inconveniente pode ser um leve desconforto ao coletar a amostra de sangue e ao realizar o exame de Ressonância Magnética.

As entrevistas, assim como os exames de imagem e a coleta de sangue serão realizadas por profissionais treinados com os procedimentos e com experiência no manejo de problemas emocionais.

O exame de Ressonância Magnética de crânio é um exame seguro, não doloroso, não invasivo, sem emissão de radiação, e não será administrada anestesia ou contraste, portanto, não há risco de reações alérgicas. Você ficará deitado acordado enquanto o aparelho faz imagens do seu cérebro. Algumas pessoas podem se sentir desconfortáveis por ficarem deitadas em local estreito ou incomodadas com o barulho forte que a máquina de ressonância faz quando está funcionando. O exame será interrompido imediatamente, e você poderá sair do aparelho, se desejar, podendo fazer o exame em outro momento.

Você usará protetores de ouvido durante o exame para diminuir o desconforto do barulho. Terá também à mão uma campainha, que poderá acionar se precisar falar com o técnico que estará operando o aparelho. Um dos pesquisadores deste projeto estará presente durante todo o exame de Ressonância Magnética.

Ao participar do estudo você irá nos ajudar a entender mais sobre as diferenças entre pessoas com e sem psicose (presença de alucinações e delírios), o que pode ajudar a prevenir que outras pessoas venham a desenvolver transtornos psicóticos no futuro.

O que acontecerá com as minhas informações?

Sua confidencialidade será mantida em todos os momentos e as amostras de sangue, papéis e dados eletrônicos seguirão as práticas éticas e legais. Todas as informações sobre você serão manejadas com estrita confidencialidade. Você será identificado por um número, que será utilizado no lugar dos seus dados pessoais. Isso significa que toda informação que você nos der será efetivamente anônima. Informações identificáveis (como o seu nome) serão registradas em uma base de dados separada e protegida por senha, sendo acessível somente pelo coordenador do estudo.

No final do estudo suas informações serão mantidas seguras por no mínimo 20 anos de acordo com as boas práticas de pesquisa e não serão utilizados com nenhum outro propósito além dos descritos no estudo. Se você decidir se retirar do estudo nós iremos destruir toda informação pessoal que nós temos de você, mas nós poderemos manter seus dados anonimamente para nossa pesquisa. Os resultados deste estudo serão publicados em jornais científicos em um nível grupal e não individual. Nós não iremos nunca revelar informações pessoais sobre você.

Como a quantidade de indivíduos que serão examinados neste estudo é muito grande, não será possível realizar todos os exames laboratoriais ao mesmo tempo. Para isso o material terá que ser estocado por algum tempo até a realização dos exames. Pedimos a você permissão para que o sangue seja guardado por tempo indeterminado, visto que este estudo e outros que têm sido feitos podem trazer novos conhecimentos sobre o assunto podendo haver necessidade de realização de novos testes com o material guardado. No entanto, novos testes somente serão realizados após aprovação de um novo projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP e você deverá ser novamente consultado para autorizar os novos testes. Você deverá assinar um outro termo de consentimento a respeito do armazenamento de amostras de sangue.

Também pedimos sua autorização para enviar parte do sangue coletado para um laboratório na Inglaterra, para que as informações que estamos colhendo aqui no Brasil possam ser comparadas com as informações colhidas na Europa. É importante lembrar que você poderá solicitar o acesso aos resultados de seus exames de sangue caso tenha interesse. Se seu exame de sangue apresentar alterações que necessitam de intervenção seu médico o orientará sobre o que fazer e em caso de necessidade será feito acompanhamento clínico e/ou aconselhamento genético sem que isto lhe traga qualquer custo.

O que acontecerá se eu tiver algum dano em função do estudo?

Caso você tenha algum dano em relação a sua saúde em função da realização do estudo, lhe será oferecido acompanhamento clínico no Hospital das Clínicas com direito à assistência integral e a indenização, se for o caso.

Onde eu posso conseguir mais informação sobre o estudo?

Você pode entrar em contato com os responsáveis pelo estudo sobre qualquer dúvida que você tiver. Os contatos estão detalhados abaixo.

Onde eu posso fazer reclamações e/ou esclarecimentos sobre o estudo?

Se você está descontente ou precisar de esclarecimentos sobre como este estudo você pode fazer contato, a qualquer momento, com os responsáveis pelo estudo e com o Comitê de Ética em Pesquisa que garante as boas práticas de pesquisa além de zelar pelo cumprimento do é descrito neste termo de consentimento livre e esclarecido.

Caso seja necessário os contatos estão abaixo.

Contatos	Página do estudo: www.eu-gei.eu	Comitê de Ética em Pesquisa- HCRP
Coordenadora Profa. Dra. Cristina Marta Del-Ben CREMESP: 63638 Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP Avenida Bandeirantes, 3900 CEP: 14049-900 Fone: 16 3602-2607	Pesquisadora responsável Silvia Helena Gallo Tenan CRP: 06/49802-2 Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP Avenida Bandeirantes, 3900 CEP: 14049-900 Fone: 16 3602-1296 Email: stream@fmrp.usp.br	Avenida dos Bandeirantes, 3900 CEP: 14049-900 Fone: 16 3602-2228 E-mail: cep@hcrp.usp.br Horário de funcionamento: Segunda à sexta das 8h às 17h.

Projeto de pesquisa

ESQUIZOFRENIA E OUTROS TRANSTORNOS PSICÓTICOS: DETERMINANTES SOCIAIS E BIOLÓGICOS

Coordenadora: Cristina Marta Del-Ben (CREMESP: 63638)

Pesquisadora responsável: Silvia Helena Gallo Tenan (CRP: 06/49802-2)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CONTROLES

Antes de você concordar em participar deste estudo, é importante que você tenha lido e entendido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que é elaborado em duas vias sendo uma de propriedade do pesquisador e outra do participante. Todas as páginas, das duas vias do termo de consentimento deverão ser rubricadas pelo participante e pelo coordenador do estudo e estes deverão assiná-lo ao seu término. O termo de consentimento contém informações importantes sobre a pesquisa e sobre o que será pedido para você fazer. Se você se sentir inseguro sobre o projeto ou tiver alguma dúvida, você pode fazer perguntas para qualquer membro da equipe de pesquisa. As declarações abaixo contém informações importantes sobre a sua participação no estudo. Por favor, leia estas declarações e coloque as iniciais do seu nome no espaço apropriado.

	INICIAIS
Eu li e entendi o termo de consentimento livre e esclarecido e todas as minhas dúvidas foram respondidas satisfatoriamente.	
Eu entendo que a minha participação no estudo é voluntária e que eu posso mudar de ideia a qualquer momento, sem motivo ou qualquer prejuízo, e que isso não irá afetar meu tratamento atual e futuro ou meus direitos legais.	
Eu entendo que as minhas informações serão armazenadas confidencialmente e anonimamente e que não serão repassadas a terceiros ou usadas de outra forma a não ser para responder questões relevantes para os objetivos do estudo, exceto quando os pesquisadores tiverem obrigação de informar aos meus cuidadores se eu estiver em risco de causar danos a mim ou a outras pessoas.	
Eu entendo que as minhas informações podem ser utilizadas anonimamente, contribuindo para apresentações e artigos científicos.	
Eu entendo que será pedido que eu dê uma amostra de sangue, com a finalidade de análises genéticas e imunológicas.	
Eu entendo que serei convidado para a realização de exame de ressonância nuclear magnética do cérebro	
Eu dei permissão para que os pesquisadores envolvidos neste estudo acessem meu prontuário médico para finalidades da pesquisa.	

Por meio desta, concordo em participar do estudo EU-GEI e entendo que a minha participação é totalmente voluntária e que eu posso retirar o meu consentimento em qualquer momento, sem ter penalidades ou razões.

Nome e documento de identificação do participante	Assinatura	Data
Nome e documento de identificação da testemunha imparcial	Assinatura	Data
Nome e documento de identificação do responsável legal	Assinatura	Data
Nome do pesquisador	Assinatura	Data

ANEXO B

Carta de aprovação do Comitê de Ética

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

Ribeirão Preto, 22 de novembro de 2013

Ofício nº 4203/2013
CEP/MGVPROCESSO HCRP nº 12606/2012**“ESQUIZOFRENIA E OUTROS TRANSTORNOS PSICÓTICOS –
DETERMINANTES SOCIAIS E BIOLÓGICOS”**

Prezadas Senhoras,

O Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 378ª Reunião Ordinária, realizada em 18/11/2013, tomou ciência e aprovou as recomendações solicitadas pela CONEP e atendidas por Vossa Senhoria (conforme parecer anexo).

Atenciosamente.

DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimas Senhoras

SILVIA HELENA GALLO TENAN**PROFª.DRª. CRISTINA MARTA DEL BEN**

Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

ANEXO C

Brief Psychotic Rating Scale

BPRS	
Item	Escore
01. Preocupações Somáticas	
02. Ansiedade Psíquica	
03. Retraimento Emocional	
04. Desorganização Conceitual	
05. Sentimentos de Culpa	
06. Ansiedade	
07. Distúrbios Motores Específicos	
08. Auto-Estima Exagerada	
09. Humor Deprimido	
10. Hostilidade	
11. Desconfiança	
12. Alucinações	
13. Retardo Psicomotor	
14. Falta de Cooperação	
15. Conteúdo Incomum do Pensamento	
16. Afeto Embotado	
17. Agitação Psicomotora	
18. Desorientação e Confusão	
Escore Total BPRS	

ANEXO D

Cronograma de Início de Sintomas de Nottingham

Versão modificada de duração de psicose não tratada (NOS-DUP)

Estudo: EU GEI	Data de nascimento
Número do participante: _ _ _ _ - _ _ _ _ _	_ _ _ _ - _ _ _ _ - 1 9 _ _ _ _
Intervalo de tempo:	Period – Replicat 0 _ _ _ - 0 _ _ _

Folha de definição

Por favor, registre a data mais precisa possível!

No caso da informação sobre o **ano** de início ser a única disponível, por favor, registre o dia **1 de julho** desse ano como data de início.

No caso da informação sobre o **mês** de início ser a única disponível, por favor, registre o **dia 15** daquele mês como data de início.

Data do início da psicose:

Primeiro dia do episódio psicótico.

Início do episódio psicótico (diagnóstico definitivo) é definido como:

Clara evidência de delírios, alucinações, sintomas de primeira ordem, sintomas catatônicos durante, pelo menos, uma semana (isto é, pontuação ≥ 4 nos itens P1, “delírios”, P3 “comportamento alucinatório”, P5 “Grandiosidade”, P6 “Desconfiança” ou A9 “conteúdo incomum do pensamento” da PANSS).

Data do início do tratamento:

Primeiro dia do início do tratamento.

O início do tratamento é definido como:

Data inicial do tratamento com antipsicóticos mantido durante pelo menos **um mês** (pelo menos 75% aderente), ou até que tenha sido alcançada uma resposta significativa (isto é, “muito melhor” de acordo com o CGI), independentemente do que acontecer primeiro.

Duração da Psicose Não Tratada:

Data do início do tratamento - (menos) Data do início da Psicose

(Nota para a entrada de dados: NOS_GEN)

psiquiátrico atual (DSM IV):

Diagnóstico

			.		
--	--	--	---	--	--

Data de contato com serviço de saúde mental
(dia/mês/ano):

		-			-				
--	--	---	--	--	---	--	--	--	--

Data de início da psicose:

		-			-				
--	--	---	--	--	---	--	--	--	--

Data de tratamento suficiente:

		-			-				
--	--	---	--	--	---	--	--	--	--

Paciente usa antipsicóticos?

00 Não

01 Sim

Data do início do tratamento:

		–			–				
--	--	---	--	--	---	--	--	--	--

(Nota para a entrada de dados: NOS_MED)

Antipsicóticos	Dose total diária ou dose de depósito (mg)	Data de tomada regular (no mínimo 75% de adesão)	Código (a ser preenchido pelo investigador)*

DURAÇÃO DA PSICOSE NÃO TRATADA (DUP) em semanas: _____

* veja a lista de medicações para incluir os códigos

ANEXO E

Questionário de Experiências com Maconha e de Outras Substâncias Psicoativas.

Cannabis Experiences Questionnaire

{Nota para a entrada de dados: EU_CEQ}

ESTUDO: EU GEI

Data de Nascimento

Numero do participante EU -

19

Intervalo de Tempo:

Period - Replicat 00

Entrevistador:

Data 20

Instruções para o pesquisador: Por favor, marque nos campos indicados as repostas do paciente.

Por favor, tenha em mente que algumas questões permitem mais do que uma resposta.

15.1 Você já fumou/usou maconha alguma vez na vida?

O1 Sim O0 Não

Se a resposta for NÃO, vá para 15.17

15.2 Quantos anos você tinha quando experimentou maconha pela primeira vez?

--	--

Anos

15.3 Por que você experimentou maconha pela primeira vez? (Você pode marcar mais de um item):

a) Os meus amigos usavam.

O1 Sim O0 Não

b) Os meus familiares usavam.

O1 Sim O0 Não

c) Para me sentir melhor (para obter alívio de algum desconforto físico ou psicológico)

O1 Sim O0 Não

d) Outro motivo (por favor, explique) (a explicação não vai constar do banco de dados)

O1 Sim O0 Não

Instruções para o pesquisador: Por favor, considere como usuário atual todos os participantes que relataram usar/fumar maconha com alguma frequência (incluindo pacientes que não fumaram enquanto estiveram internados ou presos ou pacientes que relataram uso ocasional mesmo que seja apenas uma vez a cada dois anos, etc):

15.4 Você usa maconha atualmente?

O1 Sim O0 Não

Se Sim, por favor, responda b, se Não, por favor responda c, e então vá para 15.7

b. Se SIM, por que você continua a usar maconha? (Você pode

marcar mais de um item):

a) Eu gosto do efeito, dá-me um "barato"

O1 Sim O0 Não

b) Faz com que eu me sinta relaxado(a)

O1 Sim O0 Não

c) Faz com que eu me sinta menos nervoso(a) e ansioso(a)

O1 Sim O0 Não

d) Faz com que eu me sinta mais sociável.

O1 Sim O0 Não

e) Outro motivo (por favor, explique)

O1 Sim O0 Não

Cannabis Experiences Questionnaire

15.5 Você gostaria de parar de usar maconha algum dia? ☐ Sim ☐ Não

b. Se sim, por favor explique *(resposta não vai constar no banco de dados)*:

15.6 A maconha afeta ou já afetou a sua saúde de alguma maneira? ☐ Sim ☐ Não

b. Se sim, por favor explique *(resposta não vai constar no banco de dados)*:

15.7 Se atualmente você não é um usuário, há quanto tempo _____ meses

b. Por que você parou de usar? *(a resposta não vai constar do banco de dados)*:

15.8 Como usa/usava a maconha na maioria das vezes?

- ☐ 01 Eu fumo/fumava misturado com cigarro comum com tabaco
- ☐ 02 Eu fumo/fumava um baseado sem tabaco
- ☐ 03 Eu fumo/fumava usando um cachimbo
- ☐ 04 Ingerindo na comida ou bebida
- ☐ 05 Outro (por favor, explique): _____

15.9 Com que frequência você usa/usava maconha?

- ☐ 01 Diariamente/Todos os dias
- ☐ 02 (Mais do que) uma vez por semana
- ☐ 03 Poucas vezes por mês
- ☐ 04 Poucas vezes por ano
- ☐ 05 Apenas uma ou duas vezes na vida

15.10 Em qual período você mais usa/usava maconha?

- ☐ 01 Durante o dia
- ☐ 02 Durante a noite
- ☐ 03 Durante o dia e à noite (dia todo)
- ☐ 04 Aos finais de semana
- ☐ 05 Aos finais de semana e dias da semana

15.11 Na maioria das vezes, você usa/usava maconha:

- ☐ 01 Socialmente (com amigos)
- ☐ 02 Sozinho(a)

Cannabis Experiences Questionnaire

15.12 Em média, quanto você gasta/gastava com maconha por semana?

- O1 Menos de R\$10.00
- O2 R\$10.00 – R\$15.00
- O3 R\$16.00 – R\$30.00
- O4 R\$31 – R\$50.00
- O5 R\$51.00 – R\$70.00
- O6 Acima de R\$70.00

15.13 Qual o tipo de maconha que você mais usa/usava?

- O1 Haxixe (resina da cannabis)
- O2 Erva (maconha comum)
- O3 Sensimila (sem semente, planta fêmea plantada em casa; erva mais forte, com maior teor de THC)
- O4 Skank
- O5 Outro (por favor, especifique): _____

15.14. Por que você escolheu usar o tipo acima _____

Cannabis Experiences Questionnaire

Data | _ | _ | - | _ | _ | - | 2 | 0 | _ | _ |

I. OUTRAS DROGAS⁸: Por favor, especifique:1. Uso atual (últimos 12 meses)

- i. Usou? O1 Sim O0 Não
- ii. Se SIM: Usou durante a última semana? O1 Sim O0 Não
- iii. Quantas semanas durante os últimos 12 meses? semanas
- iv. Frequência (isto é, uso médio nas semanas em que usou)
- O1 Diariamente
- O2 Uma vez por semana
- O3 Menos que uma vez por semana
- O0 Não se aplica
- v. Dependência * O1 Sim O0 Não
- vi. Abuso * O1 Sim O0 Não

2. Ao longo da vida

- i. Quantos anos você tinha quando usou.....pela primeira vez? Anos
- ii. Houve uma época em que você usava frequentemente? O1 Sim O0 Não
- iii. Quantos anos você tinha nesta época? Dos: Aos:
- iv. Frequência no período de maior uso
- O1 Diariamente
- O2 Uma vez por semana
- O3 Menos que uma vez por semana
- v. Dependência ao longo da vida * O1 Sim O0 Não
- vi. Abuso ao longo da vida * O1 Sim O0 Não
3. Se você não usa mais..... quantos anos você tinha quando parou de usar? Anos
4. Por que você decidiu parar de usar?
- _____

Cannabis Experiences Questionnaire

15.15. Com que frequência você teve as seguintes experiências ao fumar maconha? *Por favor, assinale se a experiência foi boa, ruim ou neutra. Se você nunca ou raramente teve determinada experiência, ignore as três últimas colunas (boa, ruim ou neutra) e vá para a experiência seguinte.*

	Nunca ou raramente	Raramente	às vezes	Mais vezes ainda que não	Quase sempre	Boa	Ruim	Neutra
a) Sensação de medo	00	01	02	03	04	01	02	00
b) Sensação de estar ficando louco	00	01	02	03	04	01	02	00
c) Nervosismo	00	01	02	03	04	01	02	00
d) Sensação de ficar desconfiado	00	01	02	03	04	01	02	00
e) Sensação de felicidade	00	01	02	03	04	01	02	00
f) Sensação de estar cheio de planos/ideias	00	01	02	03	04	01	02	00
g) Ouvir vozes	00	01	02	03	04	01	02	00
h) Capaz de entender melhor o mundo	00	01	02	03	04	01	02	00
i) Têr visões	00	01	02	03	04	01	02	00

Cannabis Experiences Questionnaire

15.16 Questionário sobre história de uso de Maconha ao longo da vida

Instruções para o pesquisador: Por favor, peça ao participante para completar esta seção. Explique-lhe como esta parte deve ser preenchida, usando como exemplo: *Se você fumasse maconha quando tinha 15 anos, você fumava 2-3 baseados por dia em média, fumava geralmente haxixe e você só fumava sozinho.*

a) FAIXA DE IDADE: 0-11

i. Você usou maconha entre os 0 e 11 anos de idade?	O1 Sim	O0 Não
ii. Frequência	O1 Todo dia/diariamente
O2 Mais do que uma vez por semana
O3 Uma vez por semana
O4 Uma ou duas vezes por mês
O5 Algumas vezes por ano
O6 Uma vez por ano
O7 Só usei maconha uma ou duas vezes na vida	
iii. Quantidade (média de uso por dia)	O1 1 baseado
O2 2 ou 3 baseados
O3 4 ou mais baseados	
iv. Na maioria das vezes, os baseados eram compartilhados/divididos com outras pessoas?	O1 Sim	O0 Não
v. Tipo	O1 Haxixe (resina da cannabis)
O2 Erva (maconha comum)
O3 Sensimila (sem semente, planta fêmea plantada em casa; erva mais forte, com maior teor de THC)
O4 Skank
O5 Outro (por favor, especifique): _____	
vi. Circunstância de uso	O1 Socialmente (com amigos)
O2 Sozinho(a)
O3 Ambos (às vezes socialmente, às vezes sozinho(a))	

Cannabis Experiences Questionnaire

b) FAIXA DE IDADE: 12-16

i.	Você usou maconha entre os 12 e 16 anos de idade?	O1 Sim O0 Não
ii.	Frequência	O1 Todo dia/diariamente
O2 Mais do que uma vez
O3 Uma vez por semana
O4 Uma ou duas vezes por
O5 Algumas vezes por ano
O6 Uma vez por ano
O7 Só usei maconha uma
iii.	Quantidade (<i>média de uso por dia</i>)	O1 1 baseado
O2 2 ou 3 baseados
O3 4 ou mais baseados
iv.	Na maioria das vezes, os baseados eram compartilhados/divididos com outras pessoas?	O1 Sim O0 Não
v.	Tipo	O1 Haxixe (resina da cannabis)
O2 Erva (maconha comum)
O3 Sensimila (sem semente, planta fêmea plantada em casa; erva mais forte, com maior teor de THC)
O4 Skank
O5 Outro (<i>por favor, especifique</i>): _____
vi.	Circunstância de uso	O1 Socialmente (com amigos)
O2 Sozinho(a)
O3 Ambos (às vezes socialmente, às vezes sozinho(a))

Cannabis Experiences Questionnaire

c) FAIXA DE IDADE: ACIMA DE 17 ANOS

i. Você usou maconha com 17 anos de idade ou mais?

O1 Sim O0 Não

ii. Frequência

O1 Todo dia/diariamente

O2 Mais do que uma vez por semana

O3 Uma vez por semana

O4 Uma ou duas vezes por mês

O5 Algumas vezes por ano

O6 Uma vez por ano

O7 Só usei maconha uma ou

iii. Quantidade (média de uso por dia)

O1 1 baseado

O2 2 ou 3 baseados

O3 4 ou mais baseados

iv. Na maioria das vezes, os baseados eram compartilhados/divididos com outras pessoas

O1 Sim O0 Não

v. Tipo

O1 Haxixe (resina da cannabis)

O2 Erva (maconha comum)

O3 Sensimila (sem semente, planta fêmea plantada em casa; erva mais forte, com maior teor de THC)

O4 Skank

O5 Outro (por favor,

especifique): _____

vi. Circunstância de uso

O1 Socialmente (com amigos)

O2 Sozinho(a)

O3 Ambos (às vezes socialmente, às vezes sozinho(a))

d) Se o seu padrão de uso de maconha mudou ao longo do tempo, por favor, explique porque.
(a resposta não vai constar do banco de dados)

e) Rastreamento para dependência de maconha

Alguma vez você já teve 3 ou mais dos seguintes sintomas?

Cannabis Experiences Questionnaire

	Durante a vida		Últimos 12 meses	
1. Tolerância, definido por qualquer um dos itens:				
a. Necessidade de aumento significativo da quantidade da substância para ficar intoxicado ou obter os efeitos desejados.	O1 Sim	O0 Não	O1 Sim	O0 Não
b. Redução significativa dos efeitos após o uso crônico da mesma quantidade da substância.	O1 Sim	O0 Não	O1 Sim	O0 Não
2. Abstinência, manifestada por qualquer um dos itens:				
a. A presença da síndrome de abstinência característica para a substância.	O1 Sim	O0 Não	O1 Sim	O0 Não
b. A mesma substância (ou substância semelhante) é utilizada para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.	O1 Sim	O0 Não	O1 Sim	O0 Não
3. A substância é geralmente usada em maiores quantidades ou por um período maior do que o planejado.	O1 Sim	O0 Não	O1 Sim	O0 Não
4. Existe um desejo persistente ou tentativas fracassadas de parar ou de reduzir o uso da substância.	O1 Sim	O0 Não	O1 Sim	O0 Não
5. Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção e uso da substância, ou para recuperar-se dos seus efeitos.	O1 Sim	O0 Não	O1 Sim	O0 Não
6. Importantes atividades sociais, ocupacionais ou de lazer são deixadas de lado ou reduzidas por causa do uso da substância.	O1 Sim	O0 Não	O1 Sim	O0 Não
7. O uso da substância é continuado, apesar do conhecimento da existência de problemas físicos ou psicológicos persistentes ou recorrentes que sejam provavelmente causados ou exacerbados pelo uso da substância.	O1 Sim	O0 Não	O1 Sim	O0 Não

15.17 Instruções para o pesquisador: Por favor, para cada tipo de droga, pergunte: *Alguma vez você já usou/experimentou? Se SIM, por favor continue com as questões sobre uso atual e passado. "Por favor, também avalie álcool e drogas quando for aplicável, (veja a folha Álcool & Nicotina em separado).*

*** Rastreamento de dependência para todos os tipos de drogas:**

1. Tolerância, definida por qualquer um dos itens:
 - a. Necessidade de aumento significativo da quantidade da substância para ficar intoxicado ou obter os efeitos desejados.
 - b. Redução significativa dos efeitos após o uso crônico da mesma quantidade da substância.
2. Abstinência, manifestada por qualquer um dos itens:
 - a. A presença da síndrome de abstinência característica para a substância.
 - b. A mesma substância (ou substância semelhante) é utilizada para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.

Cannabis Experiences Questionnaire

3. A substância é geralmente usada em maiores quantidades ou por um período maior do que o planejado.
4. Existe um desejo persistente ou tentativas fracassadas de parar ou de reduzir o uso da substância.
5. Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção e uso da substância, ou para recuperar-se dos seus efeitos.
6. Importantes atividades sociais, ocupacionais ou de lazer são deixadas de lado ou reduzidas por causa do uso da substância.
7. O uso da substância é continuado, apesar da existência de problemas físicos ou psicológicos persistentes ou recorrentes que sejam provavelmente causados ou exacerbados pelo uso da substância.

^a Definição de 'Abuso'

- A. Um padrão mal adaptativo de uso de substância levando a prejuízo clínico significativo, manifestado por um (ou mais) dos seguintes itens, ocorrendo dentro de um período de 12 meses:
1. Uso recorrente da substância, resultando na falha em desempenhar obrigações importantes no trabalho, escola ou no ambiente doméstico.
 2. Uso recorrente da substância em situações em que existe perigo físico.
 3. Problemas legais recorrentes relacionados com o uso da substância.
 4. Uso continuado da substância apesar de haver problemas interpessoais ou sociais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância.
- B. Os sintomas nunca preencheram os critérios de Dependência de Substância para esta classe de substância.

Cannabis Experiences Questionnaire

(Nota para a entrada de dados: EU_CEQ_DRUGS, aberta para cada droga separadamente. Seleccione o tipo correto de medicamentos na primeira pergunta!)

Data |__|__| - |__|__| - |2|0|__|__|

A. INALANTES^a, por ex: cola, gasolina, éter, benzina, lança-perfume.....

1. Uso atual (últimos 12 meses)

i. Usou?	O1 Sim	O0 Não
ii. Se SIM: Usou durante a última semana?	O1 Sim	O0 Não
iii. Quantas semanas nos últimos 12 meses?	____ ____ Semanas	
iv. Frequência <i>(isto é, uso médio nas semanas em que usou)</i>	O1 Diariamente
O2 Uma vez por semana
O3 Menos que uma vez por semana
O0 Não se aplica	
v. Dependência *	O1 Sim	O0 Não
vi. Abuso *	O1 Sim	O0 Não

2. Ao longo da vida

i. Quantas anos você tinha quando usou inalantes pela primeira vez?	____ ____ Anos	
ii. Houve uma época em que você usava frequentemente ?	O1 Sim	O0 Não
iii. Quantas anos você tinha nesta época?	Das: ____ ____	Aos ____ ____
iv. Frequência na período de maior uso	O1 Diariamente
O2 Uma vez por semana
O3 Menos que uma vez por semana	
v. Dependência ao longo da vida *	O1 Sim	O0 Não
vi. Abuso ao longo da vida *	O1 Sim	O0 Não
3. Se você não usa mais inalantes, quantas anos você tinha quando parou de usar?	____ ____ Anos	
4. Por que você decidiu parar de usar?	____	

Cannabis Experiences Questionnaire

Data |_|_|-|_|_|-|2|0|_|_|

B. CRACK¹.....1. Uso atual (últimos 12 meses)

i. Usou?

01 Sim 00 Não

ii. Se SIM: Usou durante a última semana?

01 Sim 00 Não

iii. Quantas semanas durante as últimas 12 meses?

 Semanas

iv. Frequência (isto é, uso médio nas semanas em que usou)

01 Diariamente
02 Uma vez por semana
03 Menos que uma vez por semana
00 Não se aplica

v. Dependência *

01 Sim 00 Não

vi. Abuso *

01 Sim 00 Não

2. Ao longo da vida

i. Quantas anos você tinha quando usou crack pela primeira vez?

 Anos

ii. Houve uma época em que você usava frequentemente?

01 Sim 00 Não

iii. Quantas anos você tinha nesta época?

Das Aos:

iv. Frequência no período de maior uso

01 Diariamente
02 Uma vez por semana
03 Menos que uma vez por semana

i. Dependência ao longo da vida *

01 Sim 00 Não

ii. Abuso ao longo da vida *

01 Sim 00 Não

3. Se você não usa mais crack, quantos anos você tinha quando parou de usar

 Anos

4. Por que você decidiu parar de usar?

Cannabis Experiences Questionnaire

Data |__|__| - |__|__| - |2|0|__|__|

C. COCAÍNA².....1. Uso atual (últimos 12 meses)

i. Usou?

01 Sim 00 Não

ii. Se SIM: Usou durante a última semana?

01 Sim 00 Não

iii. Quantas semanas durante os últimos 12 meses?

 Semanas

iv. Frequência (isto é, uso médio nas semanas em que usou)

01 Diariamente
02 Uma vez por semana
03 Menos que uma vez por semana
00 Não se aplica

v. Dependência *

01 Sim 00 Não

vi. Abuso *

01 Sim 00 Não

2. Ao longo da vida

i. Quantos anos você tinha quando usou cocaína pela primeira vez?

 Anos

ii. Já houve uma época em que você usava frequentemente?

01 Sim 00 Não

iii. Quantos anos você tinha nesta época?

Das: Aos

iv. Frequência no período de maior uso

01 Diariamente
02 Uma vez por semana
03 Menos que uma vez por semana

v. Dependência ao longo da vida *

01 Sim 00 Não

vi. Abuso ao longo da vida *

01 Sim 00 Não

3. Se você não usa mais cocaína, quantos anos você tinha quando parou de usar

 Anos

4. Por que você decidiu parar de usar?

Cannabis Experiences Questionnaire

Data |__|__| - |__|__| - |2|0|__|__|

D. ANFETAMINAS/ESTIMULANTES², por ex: ecstasy, speed (bolinha).....1. Uso atual (últimos 12 meses)

i. Usou?

O1 Sim O0 Não

ii. Se SIM: Usou durante a última semana?

O1 Sim O0 Não

iii. Quantas semanas durante as últimas 12 meses?

 Semanas

iv. Frequência (isto é, uso médio nas semanas em que usou)

O1 Diariamente

O2 Uma vez por semana

O3 Menos que uma vez por semana

O0 Não se aplica

v. Dependência *

O1 Sim O0 Não

vi. Abuso *

O1 Sim O0 Não

2. Ao longo da vida

i. Quantas anos você tinha quando usou anfetaminas/estimulantes pela primeira vez?

 Anos

ii. Houve uma época em que você usava frequentemente?

O1 Sim O0 Não

iii. Quantos anos você tinha nesta época?

 Das

 Aos

iv. Frequência no período de maior uso

O1 Diariamente

O2 Uma vez por semana

O3 Menos que uma vez por semana

v. Dependência ao longo da vida *

O1 Sim O0 Não

vi. Abuso ao longo da vida *

O1 Sim O0 Não

3. Se você não usa mais anfetaminas/estimulantes quantos anos você tinha quando parou de usar?

 Anos

4. Por que você decidiu parar de usar?

Cannabis Experiences Questionnaire

Data | | | - | | | - | 2 | 0 | | |

D. ANFETAMINAS/ESTIMULANTES², por ex: ecstasy, speed (bolinha).....1. Uso atual (últimos 12 meses)

- i. Usou? O1 Sim O0 Não
- ii. Se SIM: Usou durante a última semana? O1 Sim O0 Não
- iii. Quantas semanas durante os últimos 12 meses? Semanas
- iv. Frequência (isto é, uso médio nas semanas em que usou)
- O1 Diariamente
- O2 Uma vez por semana
- O3 Menos que uma vez por semana
- O0 Não se aplica
- v. Dependência * O1 Sim O0 Não
- vi. Abuso * O1 Sim O0 Não

2. Ao longo da vida

- i. Quantas anos você tinha quando usou anfetaminas/estimulantes pela primeira vez? Anos
- ii. Houve uma época em que você usava frequentemente? O1 Sim O0 Não
- iii. Quantos anos você tinha nesta época? Das Aos
- iv. Frequência na período de maior uso
- O1 Diariamente
- O2 Uma vez por semana
- O3 Menos que uma vez por semana
- v. Dependência ao longo da vida * O1 Sim O0 Não
- vi. Abuso ao longo da vida * O1 Sim O0 Não
3. Se você não usa mais anfetaminas/estimulantes quantos anos você tinha quando parou de usar? Anos
4. Por que você decidiu parar de usar?
- _____

Cannabis Experiences Questionnaire

Data |_|_|-|_|_|-|2|0|_|_|

E. SEDATIVOS^a, por ex. calmantes, remédios para dormir, tarja preta, diazepam (uso sem prescrição médica)1. Uso atual (últimos 12 meses)

i. Usou?

O1 Sim O0 Não

ii. Se SIM: Usou durante a última semana?

O1 Sim O0 Não

iii. Quantas semanas durante as últimas 12 meses?

 Semanas

iv. Frequência (isto é, usa média nas semanas em que usou)

 O1 Diariamente
 O2 Uma vez por semana
 O3 Menos que uma vez por semana
 O0 Não se aplica

v. Dependência *

O1 Sim O0 Não

vi. Abuso *

O1 Sim O0 Não

2. Ao longo da vida

i. Quantas anos você tinha quando usou sedativos pela primeira vez?

 Anos

ii. Houve uma época em que você usava frequentemente?

O1 Sim O0 Não

iii. Quantos anos você tinha nesta época?

 Das

 Aos

iv. Frequência no período de maior uso

 O1 Diariamente
 O2 Uma vez por semana
 O3 Menos que uma vez por semana

v. Dependência ao longo da vida *

O1 Sim O0 Não

vi. Abuso ao longo da vida *

O1 Sim O0 Não

3. Se você não usa mais sedativos, quantos anos você tinha quando parou de usar??

 Anos

4. Por que você decidiu parar de usar?

Cannabis Experiences Questionnaire

Data | _ | _ | - | _ | _ | - | 2 | 0 | _ | _ |

F. OPIÓIDES⁵, por ex. heroína, morfina, metadona, codeína, dolantina, tramadol.....1. Uso atual (últimos 12 meses)

- i. Usou? O1 Sim O0 Não
- ii. Se SIM: Usou durante a última semana? O1 Sim O0 Não
- iii. Quantas semanas durante as últimas 12 meses? Semanas
- iv. Frequência *(isto é, usa média nas semanas em que usou)*
 O1 Diariamente
 O2 Uma vez por semana
 O3 Menos que uma vez por semana
 O0 Não se aplica
- v. Dependência * O1 Sim O0 Não
- vi. Abuso * O1 Sim O0 Não

2. Ao longo da vida

- i. Quantas anos você tinha quando usou opiáceos pela primeira vez? Anos
- ii. Houve uma época em que você usava frequentemente? O1 Sim O0 Não
- iii. Quantas anos você tinha nesta época? Das Aos
- iv. Frequência no período de maior uso
 O1 Diariamente
 O2 Uma vez por semana
 O3 Menos que uma vez por semana
- v. Dependência ao longo da vida * O1 Sim O0 Não
- vi. Abuso ao longo da vida * O1 Sim O0 Não
3. Se você não usa mais opiáceos, quantas anos você tinha quando parou de usar? Anos
4. Por que você decidiu parar de usar?

Cannabis Experiences Questionnaire

Data |__|__| - |__|__| - |2|0|__|__|

G. ALUCINÓGENOS⁶, por ex. LSD, cogumelos, PCP1. Uso atual (últimos 12 meses)

- i. Usou? O1 Sim O0 Não
- ii. Se SIM: Usou durante a última semana? O1 Sim O0 Não
- iii. Quantas semanas durante as últimas 12 meses? Semanas
- iv. Frequência *(isto é, usa média nas semanas em que usou)*
 O1 Diariamente
 O2 Uma vez por semana
 O3 Menos que uma vez por semana
 O0 Não se aplica
- v. Dependência * O1 Sim O0 Não
- vi. Abuso * O1 Sim O0 Não

2. Ao longo da vida

- i. Quantas anos você tinha quando usou alucinógenos pela primeira vez? Anos
- ii. Houve uma época em que você usava frequentemente? O1 Sim O0 Não
- iii. Quantas anos você tinha nesta época? Das: Aos Anos
- iv. Frequência no período de maior uso
 O1 Diariamente
 O2 Uma vez por semana
 O3 Menos que uma vez por semana
- v. Dependência ao longo da vida * O1 Sim O0 Não
- vi. Dependência ao longo da vida * O1 Sim O0 Não
3. Se você não usa mais alucinógenos, quantos anos você tinha quando parou de usar? Anos
4. Por que você decidiu parar de usar?

Cannabis Experiences Questionnaire

Data |__|__| - |__|__| - |2|0|__|__|

H. KETAMINA⁷ (ou cetamina)1. Uso atual (últimos 12 meses)

- i. Usou? O1 Sim O0 Não
- ii. Se SIM: Usou durante a última semana? O1 Sim O0 Não
- iii. Quantas semanas durante os últimos 12 meses? Semanas
- iv. Frequência (isto é, uso médio nas semanas em que usou)
- O1 Diariamente
- O2 Uma vez por semana
- O3 Menos que uma vez por semana
- O0 Não se aplica
- v. Dependência * O1 Sim O0 Não
- vi. Abuso * O1 Sim O0 Não

2. Ao longo da vida

- i. Quantas anos você tinha quando usou ketaminas pela primeira vez? Anos
- ii. Houve uma época em que você usava frequentemente? O1 Sim O0 Não
- iii. Quantas anos você tinha nesta época? Das: Aos:
- iv. Frequência no período de maior uso
- O1 Diariamente
- O2 Uma vez por semana
- O3 Menos que uma vez por semana
- v. Dependência ao longo da vida* O1 Sim O0 Não
- vi. Abuso ao longo da vida* O1 Sim O0 Não

3. Se você não usa mais ketamina, quantas anos você tinha quando parou de usar? Anos

4. Por que você decidiu parar de usar?

Cannabis Experiences Questionnaire

Data | _ | _ | - | _ | _ | - | 2 | 0 | _ | _ |

I. OUTRAS DROGAS^a: Por favor, especifique: _____1. Uso atual (últimos 12 meses)

i. Usou?

O1 Sim

O0 Não

ii. Se SIM: Usou durante a última semana?

O1 Sim

O0 Não

iii. Quantas semanas durante os últimos 12 meses?

 semanas

iv. Frequência (isto é, usa média nas semanas em que usou)

O1 Diariamente

O2 Uma vez por semana

O3 Menos que uma vez por semana

O0 Não se aplica

v. Dependência *

O1 Sim

O0

Não

vi. Abuso *

O1 Sim

O0

Não

2. Ao longo da vidai. Quantas anos você tinha quando usou.....pela primeira vez? Anos

ii. Houve uma época em que você usava frequentemente ?

O1 Sim

O0 Não

iii. Quantas anos você tinha nesta época?

 Das: Aos:

iv. Frequência no período de maior uso

O1 Diariamente

O2 Uma vez por semana

O3 Menos que uma vez por semana

v. Dependência ao longo da vida *

O1 Sim

O0 Não

vi. Abuso ao longo da vida *

O1 Sim

O0 Não

3. Se você não usa mais..... quantos anos você tinha quando parou de usar? Anos

4. Por que você decidiu parar de usar?

Cannabis Experiences Questionnaire

^b Rastreamento de dependência para todos os tipos de drogas:

^a Rastreamento de dependência para todas as tipos de drogas:

	Passado		Presente	
1. Tolerância, definida por qualquer um dos itens:				
a. Necessidade de aumento significativo da quantidade da substância para ficar intoxicado ou obter os efeitos desejados.	01 Sim	00 Não	01 Sim	00 Não
b. Redução significativa dos efeitos após o uso crônico da mesma quantidade da substância.	01 Sim	00 Não	01 Sim	00 Não
2. Abstinência, manifestada por qualquer um dos itens:				
c. A presença da síndrome de abstinência característica para a substância.	01 Sim	00 Não	01 Sim	00 Não
d. A mesma substância (ou substância semelhante) é utilizada para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.	01 Sim	00 Não	01 Sim	00 Não
3. A substância é geralmente usada em maiores quantidades ou por um período maior do que o planejado.	01 Sim	00 Não	01 Sim	00 Não
4. Existe um desejo persistente ou tentativas fracassadas de parar ou de reduzir o uso da substância.	01 Sim	00 Não	01 Sim	00 Não
5. Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção e uso da substância, ou para recuperar-se dos seus efeitos.	01 Sim	00 Não	01 Sim	00 Não
6. Importantes atividades sociais, ocupacionais ou de lazer são deixadas de lado ou reduzidas por causa do uso da substância.	01 Sim	00 Não	01 Sim	00 Não
7. O uso da substância é continuado, apesar da existência de problemas físicos ou psicológicos persistentes ou recorrentes que sejam provavelmente causados ou exacerbados pelo uso da substância.	01 Sim	00 Não	01 Sim	00 Não

^b Definição de 'Abuso'

- A. Um padrão mal adaptativo de uso de substância levando a prejuízo clínico significativo, manifestado por um (ou mais) dos seguintes itens, ocorrendo dentro de um período de 12 meses:
1. Uso recorrente da substância, resultando na falha em desempenhar obrigações importantes no trabalho, escola ou no ambiente doméstico.
 2. Uso recorrente da substância em situações em que existe perigo físico.
 3. Problemas legais recorrentes relacionados com o uso da substância.
 4. Uso continuado da substância apesar de haver problemas interpessoais ou sociais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância.
- B. Os sintomas nunca preencheram os critérios de Dependência de Substância para esta classe de substância.

9 - APÊNDICES

9. APÊNDICES

APÊNDICE A

Descrição dos procedimentos para composição da amostra para a coleta de dados de neuroimagem

Captação de participantes

O projeto temático STREAM foi finalizado com 215 pacientes em primeiro temático, 99 irmãos e 318 controles de base populacional.

Para a seleção dos participantes a serem incluídos no estudo de neuroimagem, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão e exclusão: a) possuir alguma doença do sistema nervoso central; b) possuir algum fragmento metálico no corpo; c) peso acima de 120 kilos; d) recusa e e) perda de contato.

Pacientes, irmãos e controles do estudo maior foram contactados por telefone para convite para participação desta etapa do estudo e verificação dos critérios de inclusão e exclusão. Havendo anuência de participação, o exame de neuroimagem era agendado, conforme disponibilidade da máquina de MRI e conveniência do voluntário.

Os **Fluxogramas 1, 2 e 3** apresentam uma descrição das motivos de perdas de participantes dos grupos de pacientes, irmãos e controles, respectivamente. A perda de contato telefônico foi o principal motivo para não realização do exame de neuroimagem (**Tabela 8**). Isso se deveu, principalmente pelo grande intervalo de tempo entre a captação para o estudo maior e o convite para a etapa de neuroimagem.

Fluxograma 1 - Seleção de pacientes do projeto temático para participação no estudo de neuroimagem – etapa triagem.

Fluxograma 2 - Seleção de irmãos do projeto temático para participação no estudo de neuroimagem – etapa triagem.

Fluxograma 3 - Seleção de controles do projeto temático para participação no estudo de neuroimagem – etapa triagem.

Tabela 8 - Motivos para não realização do exame de MRI de pacientes, irmãos e controles.

	Pacientes	Irmãos	Controles
Idades > 55 anos	14	2	29
Recusa	23	21	52
Perda de contato	54	28	158
Objeto metálico	10	12	19
Outra condição médica	5	-	2
Peso acima de 120 kilos	2	1	1
Total	108	64	261

Realização de exames

Dois pacientes não concluíram o exame por excesso de movimento e três por apresentarem sintomas de claustrofobia. Dentre os controles, um participante foi excluído por ter sido identificada uma condição neurológica (acidente vascular encefálico antigo) e o mesmo foi encaminhado para tratamento.

Inicialmente fora estabelecido que participantes acima de 55 anos seriam excluídos do estudo, entretanto, por dificuldade de recrutamento de participantes foi incluído um participante de 60 anos. Além deste participante, duas irmãs de pacientes de primeiro episódio psicótico que não foram incluídos no estudo maior foram selecionadas *a posterior*

Foram concluídos exames de neuroimagem de 103 pacientes, 37 irmãos e de 56 controles.

Fluxograma 4 - Seleção de pacientes – etapa de processamento. **Fluxograma 5** - Descrição das categorias diagnósticas dos pacientes.

O projeto maior não previa a exclusão de controles e irmãos devido a transtornos mentais, exceto, obviamente, se esse transtorno se caracterizasse por manifestações psicóticas, atuais ou passadas. Para a etapa de neuroimagem, no entanto, foi optado pela

exclusão de irmãos e controles que tivessem sido diagnosticados com Episódio Depressivo Maior por este diagnóstico poder ser uma variável de confusão para a comparação com os pacientes. Foram excluídos cinco irmãos e 14 controles. Além destes, também foi excluído um irmão por preencher critério diagnóstico para dependência ao álcool de acordo com a SCID.

Fluxograma 6 - Seleção do grupo de irmãos – etapa de processamento.

Fluxograma 7 - seleção do grupo controle – etapa processamento.

Durante a etapa de pré-processamento foi detectado que a imagem de três pacientes, de um irmão e de um controle apresentaram artefatos e os participantes tiveram que ser excluídos do processamento. Além destes, durante a etapa de verificação de excesso de movimento dois pacientes apresentaram movimento superior ao estabelecido e foram retirados da amostra.

A amostra final de participantes do estudo de neuroimagem foi de 96 pacientes de primeiro episódio psicótico, 30 irmãos e 41 controles e as características sociodemográficas estão exibidas na **Tabela 9**.

Tabela 9 - Caracterização da idade, porcentagem de homens e escolaridade dos participantes do projeto temático comparados aos participantes do estudo de neuroimagem.

	Pacientes			Irmãos			Controles		
	Sem mri (n=112)	Com mri (n=96)	p	Sem mri (n=62)	Com mri (n=30)	p	Sem mri (n=262)	Com mri (n=41)	p
Idade: média (DP)	31,7 (12,8)	29,2 (10,7)	0,087	31,4 (10,3)	30,4 (10,4)	0,970	33,5 (12,6)	31,7 (11,4)	0,708
Masculino (%)	60,6	57,3	0,678	24,3	33,3	0,461	45,1	65,8	0,018
Ensino Médio (%)	35,2	49,0	0,116	51,4	53,3	0,408	43,3	61,0	0,008

Uma vez que a amostra de pacientes da neuroimagem foi retirada de uma amostra maior foi realizada a comparação entre os pares de grupos com objetivo de verificar possíveis diferenças entre os mesmos (**Tabela 9**). Foi encontrada diferença estatística significativa na comparação entre os controles do projeto temático e os controles da neuroimagem em relação ao sexo dos participantes ($p=0,018$) e a porcentagem de participantes que concluíram o ensino médio ($p=0,008$). A análise *Post-hoc* permitiu detectar que a amostra da neuroimagem haviam proporcionalmente mais homens do que na amostra de controles do projeto temático, e, também, que na amostra de controles do projeto temático havia uma proporção maior de pessoas com nível médio de escolaridade do que a amostra de neuroimagem.

Os pacientes foram distribuídos em três grupos diagnósticos. O primeiro grupo ($n=38$) abrangeu os pacientes que preencheram critério diagnóstico para os seguintes transtornos mentais classificados pelo DSM-IV (número da classificação do transtorno no DSM-IV) Esquizofrenia (295), Transtorno Esquizofreniforme (295.40), Transtorno Esquizoafetivo (297.70), Transtorno Delirante (297) e Transtorno Psicótico Breve (298.8), e, para fins de melhor compreensão do texto o grupo foi denominado de Transtornos Psicóticos (TP). O segundo grupo ($n=35$) abrangeu pacientes diagnosticados com Transtorno Afetivo Bipolar (TAB). O terceiro grupo ($n=23$) compreendeu pacientes com diagnóstico de Episódio Depressivo Maior (EDM) com sintomas psicóticos e os dois últimos grupos não serão abordados neste trabalho.

As informações relativas aos voluntários incluídos na etapa de neuroimagem estão detalhadas nas **Tabelas 10, 11 e 12**.

Tabela 10 - Dados sociodemográficos dos pacientes de primeiro episódio psicótico agrupados por diagnóstico.

Nome	Subgrupo	SCID	Idade	Sexo	Escolaridade (anos)	Lateralidade	DUP (semanas)	Tempo Tratamento (semanas)	BPRS	Antipsicótico
A.J.S.T.	TP	Esquizofrenia	19	masculino	8	canhoto	5,3	19,0	12	atípico
A.R.S.S.R.	TP	Transtorno Psicótico Breve	20	masculino	10	canhoto	9	1,0	N.I.	sem antipsicótico
A.Y.O.O.	TP	Transtorno Esquizofreniforme	20	masculino	9	destro	8	20,0	1	sem antipsicótico
C.A.L.A.	TP	Transtorno Esquizofreniforme	17	masculino	8	destro	14	26,0	13	atípico
C.A.S.	TP	Esquizofrenia	27,6	masculino	11	destro	27,4	24,9	N.I.	atípico
D.A.M.C.	TP	Transtorno Delirante	26,0	masculino	8	destro	14,3	42,1	0	típico
D.Y.M.F.	TP	Esquizofrenia	16,4	masculino	10	destro	19,3	51,9	8	atípico
D.S.N.	TP	Esquizofrenia	20,7	masculino	9	destro	19,0	15,1	5	atípico
D.J.A.	TP	Esquizofrenia	31,1	masculino	13	N.I.	12,7	40,0	23	sem antipsicótico
D.M.S.	TP	Transtorno Esquizofreniforme	16,8	masculino	8	destro	1,4	27,1	9	atípico
E.C.T.P.	TP	Esquizofrenia	41,6	feminino	14	destro	47,3	5,4	3	típico
E.V.C.	TP	Esquizofrenia	31,8	feminino	11	destro	277,1	34,3	1	atípico
F.A.E.	TP	Esquizaafetivo	52,3	feminino	11	destro	9,0	23,6	6	sem antipsicótico
F.R.S.	TP	Esquizofrenia	36	masculino	6	N.I.	1292,0	35,0	8	atípico
E.J.	TP	Esquizofrenia	18,6	masculino	9	destro	12,1	11,6	11	atípico
H.A.P.	TP	Transtorno Esquizofreniforme	17,5	masculino	8	destro	1,7	15,4	12	atípico
I.H.R.	TP	Esquizofrenia	18,0	masculino	9	destro	10,1	13,1	6	atípico
I.G.	TP	Transtorno Delirante	28,0	masculino	12	canhoto	48,0	5,0	10	atípico
J.C.F.	TP	Transtorno Delirante	33,5	masculino	14	destro	47,9	7,4	10	atípico
J.F.P.F.	TP	Esquizofrenia	24,2	masculino	6	destro	24,1	3,6	21	atípico

Nome	Subgrupo	SCID	Idade	Sexo	Escolaridade (anos)	Lateralidade	DUP (semanas)	Tempo Tratamento (semanas)	BPRS	Antipsicótico
L.B.F.	TP	Transtorno Psicótico Breve	32,0	masculino	11	destro	0,1	14,0	0	típico
L.L.S.	TP	Esquizofrenia	22,1	feminino	10	destro	4,4	54,4	0	sem antipsicótico
L.A.P.V.	TP	Transtorno Psicótico Breve	48,6	feminino	9	N.I.	2,0	5,1	N.I.	típico
M.J.M.M.	TP	Transtorno Psicótico Breve	21,5	masculino	11	destro	4,3	41,4	8	sem antipsicótico
M.R.B.S.	TP	Esquizofrenia	60,8	masculino	1	N.I.	222,7	25,9	18	típico
M.R.G.	TP	Transtorno Esquizofreniforme	20,3	masculino	6	N.I.	29,9	2,0	8	atípico
M.A.F.	TP	Esquizofrenia	37,3	masculino	6	destro	725,1	21,3	6	atípico
M.L.S.	TP	Transtorno Psicótico Breve	44,8	feminino	5	destro	1,3	13,0	14	atípico
N.R.O.	TP	Esquizofrenia	47,2	feminino	4	N.I.	54,0	10,3	17	típico
N.T.D.	TP	Esquizofrenia	48,8	feminino	7	destro	472,0	48,1	N.I.	atípico
P.C.L.	TP	Esquizofrenia	42,5	masculino	11	destro	147,1	25,3	4	atípico
P.R.S.C.	TP	Esquizofrenia	23,7	masculino	7	destro	255,7	28,1	10	atípico
P.P.G.S.	TP	Transtorno Psicótico Breve	37,9	masculino	5	destro	18,0	37,6	N.I.	atípico
S.M.S.S.	TP	Transtorno Esquizofreniforme	20,1	masculino	8	destro	18,1	113,1	5	atípico
S.M.C.	TP	Transtorno Esquizofreniforme	39,8	feminino	9	destro	11,0	28,6	2	típico
U.P.O.	TP	Esquizofrenia	23,6	masculino	10	destro	0,9	22,0	6	atípico
W.S.B.	TP	Transtorno Esquizofreniforme	24,8	masculino	11	N.I.	18,9	8,3	16	atípico
W.A.B.	TP	Esquizofrenia	36,8	masculino	11	destro	509,3	25,4	14	típico
A.F.D.	TAB	TAB	25,8	masculino	11,0	destro	9,0	81,7	0	atípico
A.C.M.	TAB	TAB	33,6	feminino	10,0	destro	22,0	19,1	0	típico
A.A.B.	TAB	TAB	27,9	feminino	8,0	N.I.	4,0	13,9	10	típico

Nome	Subgrupo	SCID	Idade	Sexo	Escolaridade (anos)	Lateralidade	DUP (semanas)	Tempo Tratamento (semanas)	BPRS	Antipsicótico
A.G.B	TAB	TAB	37,7	masculino	4,0	destro	2,0	28,4	1	sem antipsicótico
B.O.S.	TAB	TAB	18,4	feminino	10,0	N.I.	26,0	4,0	0	atípico
C.H.T.	TAB	TAB	21,9	masculino	8,0	destro	6,0	14,6	7	típico
C.R.S.	TAB	TAB	22,0	feminino	8,0	destro	1,0	14,0	12	atípico
C.M.R.G.	TAB	TAB	31,2	feminino	4,0	N.I.	10,0	50,7	10	típico
D.M.S.P.	TAB	TAB	30,6	masculino	10,0	destro	166,0	7,9	26	típico
D.F.F.	TAB	TAB	31,9	feminino	6,0	destro	11,0	24,4	21	sem antipsicótico
D.G.A.B.R.	TAB	TAB	23,3	masculino	10,0	destro	14,0	8,0	1	típico
D.F.O.A.	TAB	TAB	18,5	masculino	4,0	N.I.	2,0	39,6	13	sem antipsicótico
E.D.S.S.	TAB	TAB	18,6	masculino	7,0	destro	5,0	33,4	23	sem antipsicótico
E.S.	TAB	TAB	20,4	masculino	9,0	destro	11,0	19,7	21	atípico
E.S.S.	TAB	TAB	23,0	masculino	9,0	N.I.	1,0	32,0	0	sem antipsicótico
E.A.R.	TAB	TAB	26,1	feminino	11,0	destro	8,0	33,9	10	típico
E.E.H.	TAB	TAB	31,9	feminino	21,0	N.I.	7,0	5,3	0	atípico
F.M.J.	TAB	TAB	26,4	masculino	6,0	canhoto	53,0	36,9	9	típico
G.C.S.	TAB	TAB	16,9	feminino	8,0	destro	2,0	35,4	3	sem antipsicótico
G.A.F.	TAB	TAB	28,6	feminino	10,0	canhoto	4,0	14,4	3	típico
H.C.B.	TAB	TAB	22,1	masculino	8,0	destro	4,0	37,3	37	atípico
I.A.T.V.	TAB	TAB	52,6	feminino	10,0	destro	1,0	12,9	5	atípico
J.D.S.S.	TAB	TAB	24,1	masculino	11,0	destro	22,0	15,1	4	sem antipsicótico
J.C.S.	TAB	TAB	19,2	feminino	10,0	destro	7,0	48,7	11	atípico
L.F.S.	TAB	TAB	19,0	feminino	11,0	destro	1,0	22,3	2	típico
M.P.S.R.	TAB	TAB	20,9	masculino	8,0	destro	26,0	94,1	1	típico
M.S.S.	TAB	TAB	25,0	masculino	8,0	N.I.	17,0	9,6	3	típico

Nome	Subgrupo	SCID	Idade	Sexo	Escolaridade (anos)	Lateralidade	DUP (semanas)	Tempo Tratamento (semanas)	BPRS	Antipsicótico
R.L.M.	TAB	TAB	18,1	masculino	11,0	N.I.	1,0	5,6	N.I.	típico
R.A.V.	TAB	TAB	18,2	masculino	8,0	destro	1,0	8,3	5	típico
R.C.A.	TAB	TAB	31,0	feminino	9,0	N.I.	0,0	9,0	1	típico
S.S.S.	TAB	TAB	22,1	masculino	7,0	destro	1,0	0,0	18	típico
W.F.	TAB	TAB	21,4	masculino	11,0	destro	8,0	27,0	8	típico e atípico
W. C.X.L.	TAB	TAB	16,9	feminino	9,0	destro	6,0	38,0	14	atípico
Z.P.J.	TAB	TAB	35,8	feminino	4,0	destro	7,0	45,0	16	típico
A.P.	EDM	EDM	16,9	feminino	8,0	destro	73,9	94,6	5	atípico
A.P.F.P.	EDM	EDM	43,7	feminino	17,0	destro	7,0	11,6	20	atípico
A.N.R.	EDM	EDM	32,3	feminino	5,0	destro	0,6	46,4	1	atípico
C.C.O.L.	EDM	EDM	31,7	feminino	12,0	destro	4,6	16,1	23	atípico
C.H.A.	EDM	EDM	24,6	masculino	11,0	canhoto	7,0	15,0	N.I.	atípico
D.S.M.	EDM	EDM	32,0	feminino	8,0	destro	16,9	16,6	19	típico
D.S.T.	EDM	EDM	30,4	feminino	10,0	destro	15,4	28,6	12	sem antipsicótico
D.C.F.O.	EDM	EDM	33,2	feminino	14,0	destro	11,7	8,3	9	sem antipsicótico
E.J.	EDM	EDM	42,8	masculino	5,0	destro	52,1	80,4	8	típico
E.B.V.H.	EDM	EDM	40,5	feminino	20,0	destro	8,7	40,4	0	sem antipsicótico
E.D.S.N.	EDM	EDM	23,3	feminino	11,0	destro	267,9	8,0	11	atípico
F.H.M.L.	EDM	EDM	26,4	masculino	12,0	canhoto	0,4	8,9	11	atípico
G.M.G.	EDM	EDM	18,8	feminino	11,0	destro	7,1	57,0	0	atípico
G.O.	EDM	EDM	41,2	feminino	4,0	destro	11,0	7,0	15	típico
G.T.	EDM	EDM	51,0	masculino	4,0	N.I.	10,0	24,7	N.I.	típico
J.L.M.	EDM	EDM	55,4	masculino	11,0	destro	8,7	32,6	0	típico
L.J.R.	EDM	EDM	24,1	feminino	6,0	destro	31,0	4,7	3	atípico
N.S.S.	EDM	EDM	21,7	feminino	9,0	N.I.	5,0	45,4	12	sem antipsicótico
R.A.S.M.	EDM	EDM	17,3	masculino	10,0	canhoto	0,7	6,1	2	típico
R.T.S.S.	EDM	EDM	30,1	feminino	9,0	destro	51,7	33,0	26	típico

Nome	Subgrupo	SCID	Idade	Sexo	Escolaridade (anos)	Lateralidade	DUP (semanas)	Tempo Tratamento (semanas)	BPRS	Antipsicótico
R.C.L.A.	EDM	EDM	37,7	feminino	4,0	destro	1,1	33,0	7	típico
S.M.N.P.	EDM	EDM	49,2	feminino	1,0	destro	13,4	22,0	1	típico
V.B.P.	EDM	EDM	48,0	masculino	10,0	destro	11,0	16,0	15	sem antipsicótico

Notas: BPRS = Brief Psychotic Rating Scale; DUP = Duration of Untreated Psychosis; EDM = Episódio Depressivo Maior; TP = Non-Affective Disorder; N.I = Não Informado; TAB = Transtorno Afetivo Bipolar.

Tabela 11 - Dados sociodemográficos dos irmãos incluídos na etapa de neuroimagem.

Nome	Tipo de irmão	Idade	Sexo	Escolaridade (anos)	Lateralidade
A.P.S.	irmão de TP	30,7	masculino	9	destro
A.R.M.	irmão de TP	23,4	feminino	12	destro
A.S.P.	Irmão de TAB	41,0	feminino	6	N.I.
C.B.V.H.	irmão de EDM	36,9	feminino	17	destro
C.S.B.	irmão de TP	16,6	feminino	16	destro
C.A.M.	irmão de TP	37,0	masculino	15	destro
D.S.N.	irmão de TP	22,1	feminino	10	destro
E.S.S.	irmão de TP	31,0	feminino	11	destro
F.C.S.	irmão de TAB	18,6	feminino	9	destro
F.R.S.	irmão de EDM	26,3	masculino	10	destro
F.F.O.	irmão de TAB	21,9	feminino	11	destro
G.O.X.S.	irmão de TAB	21,7	feminino	11	destro
G.R.S.	irmão de TAB	20,0	feminino	10	destro
J.L.M.	irmão de EDM	54,0	masculino	8	destro
J.L.G.S.	irmão de TP	38,9	masculino	4	destro
J.R.B.	irmão de TP	33,2	masculino	5	destro
K.N.S.	irmão de EDM	24,0	feminino	9	destro
L.C.C.S.	irmão de TP	32,8	masculino	11	destro
L.B.	irmão de EDM	40,0	masculino	9	destro
L.A.S.	irmão de EDM	18,1	feminino	7	N.I.
L.J.R.G.	irmão de EDM	24,2	feminino	7	N.I.
N.P.M.	irmão de TAB	47,0	feminino	6	destro
P.M.F.	irmão de EDM	47,5	masculino	15	destro
R.T.V.P.	irmão de TAB	49,8	feminino	8	destro
S.M.S.S.	irmão de TP	18,8	feminino	11	destro
S.M.O.	irmão de TAB	34,5	feminino	11	destro
T.T.R.	irmão de TP	22,4	feminino	11	destro
T.D.M.	irmão de TP	30,0	feminino	15	canhoto
V.V.M.	irmão de TP	26,0	feminino	11	destro
W.X.L.	irmão de TAB	23,8	masculino	10	destro

Notas: EDM = Episódio Depressivo Maior; TP = Non-Affective Psychosis; N.I. = Não Informado.; TAB = Transtorno Afetivo Bipolar.

Tabela 12 - Dados sociodemográficos dos controles incluídos na etapa de neuroimagem.

Nome	Idade	Sexo	Escolaridade (anos)	Lateralidade
A.C.S.S.	22,1	feminino	10	destro
A.B.	26,2	masculino	11	destro
A.F.L.G.	32,9	feminino	12	destro
A.S.S.	25,4	feminino	11	destro
A.A.T.	19,0	feminino	10	destro
A.A.P.	52,4	masculino	10	canhoto
B.C.S.B.	19,7	feminino	11	destro
B.C.S.	30,9	masculino	23	destro
C.P.S.	25,1	masculino	11	destro
C.C.S.B.P.	32,5	feminino	16	destro
D.S.F.	30,8	feminino	11	destro
D.J.S.	29,9	masculino	11	destro
D.R.O.	31,1	masculino	15	canhoto
D.F.S.	55,1	masculino	5	canhoto
D.V.	19,0	masculino	9	destro
E.B.O.	26,2	masculino	13	destro
E.M.O.G.	54,2	feminino	11	destro
E.C.Q.	21,0	feminino	11	destro
E.R.M.	22,0	masculino	11	destro
F.V.G.	26,7	masculino	19	canhoto
F.A.S.	47,9	masculino	8	destro
G.O.S.	27,2	masculino	19	N.I.
H.S.R.	19,8	masculino	12	destro
I.F.N.	17,7	masculino	12	destro
I.P.I.Y.	45,9	feminino	14	N.I.
J.C.C.M.	26,0	masculino	15	destro
L.M.	18,4	masculino	11	destro
L.M.S.	33,3	masculino	10	destro
M.A.G.	42,2	masculino	13	destro
M.P.V.G.	16,8	masculino	10	destro
M.R.A.	26,3	masculino	16	destro
M.C.C.	29,5	masculino	11	destro
N.C.V.	54,0	masculino	11	destro
P.S.M.	43,3	feminino	14	destro
P.C.F.P.	46,1	masculino	14	destro
R.C	42,3	masculino	11	destro
V.M.D.G.	49,6	feminino	14	N.I.
V.G.	23,5	masculino	15	destro
V.O.L.	28,8	feminino	11	destro
W.P.C.	26,5	feminino	11	destro
W.F.	30,1	masculino	11	destro

Nota: N.I.: Não Informado.