

André Luiz Santos Pessoa

**Avaliação clínica, neuropsicológica e neurofisiológica
de pacientes com deficiência intelectual associado ao**

IMPA1 (MRT59)

Tese apresentada a Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa em Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Kok

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pessoa, André Luiz Santos
Avaliação clínica, neuropsicológica e
neurofisiológica de pacientes com deficiência
intelectual associado ao IMPA1 (MRT59) / André Luiz
Santos Pessoa. -- São Paulo, 2021.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Fernando Kok.

Descritores: 1. Deficiência intelectual/genética
2. Inositol 3. Dependência funcional 4. Testes
neuropsicológicos 5. Eletroencefalografia

USP/FM/DBD-175/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A Deus “porque Dele, por Ele e para Ele são todas as coisas.” Romanos 11:36.

Ao meu saudoso pai José Ademar Pessoa, que me deixou o maior patrimônio: a minha educação e por ter me ensinado o amor ao conhecimento e ao estudo. À minha mãe Liduína Santos Pessoa pelo seu amor incondicional. À minha Tia Mãe Helena Lima dos Santos pelo amor, conselhos e orações. Às minhas irmãs Danielle Pessoa Lima e Rafaella Pessoa Barreto que sempre estiveram ao meu lado. Ao meu amado filho João Gabriel Figueiredo Pessoa e a Kécia Tavares de Oliveira que tem sido minha companheira de vida, de amor, trabalho e ultimamente de estudos e pesquisas.

Às minhas cadelas Ronda e Vicky que desde o início estiveram do meu lado física e mentalmente, acalmando-me em momentos chaves.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Fernando Kok inicialmente por servir de inspiração e incentivo a seguir este campo do conhecimento extremamente desafiador que é a neurogenética, e por continuar sendo o meu coach, fonte de atualizações e maior referencial desta área para mim.

Ao Professor Dr. Erasmo Barbante Casella por ser fonte de inspiração como um neurologista completo com domínios das diversas subáreas da Neurologia Infantil. Por ter confiado em mim quando ainda era residente e ter aberto muitas portas nos melhores centros de excelência no país, e ao mesmo tempo por ser tão correto, humilde, justo e atencioso. Tenho gratidão eterna a ele.

À Professora Titular da Neurologia Infantil da FMUSP, Dra. Umbertina Conti Reed, que com seu jeito sereno e amável, sempre me tratou com extremo respeito e carinho. Também uma inspiração de amor ao conhecimento e de foco no trabalho.

À Professora Maria Joaquina Marques-Dias por todos os ensinamentos de neurologia infantil, de vida e de visão crítica do mundo. Ela foi peça fundamental para todos os residentes e estagiários que passaram pelo HC-FMUSP.

Ao Dr José Albino da Paz, pela amizade e pelo exemplo de profissional extremamente competente, com amor ao conhecimento e sempre atualizado.

Aos meus amigos de jornada de residência médica e preceptoria: Dra. Clarissa Bueno, Emília Embiruçu, Luciana Franco, Cleonísio Leite, Caio Simioni, Daniel

Ciampi, Rodrigo Carvalho, Murilo Souza e muitos outros que viveram comigo o início do sonho de fazer residência em neurologia no melhor centro do país mas ao mesmo tempo passaram por muitos momentos árduos, difíceis e cansativos para alcançarmos uma formação de excelência.

À minha colega de trabalho Erlane Marques Ribeiro que tem sido minha companheira desde 2008 no Hospital Infantil Albert Sabin, onde percorremos os caminhos da neurogenética, erros inatos do metabolismo e doenças neuromusculares, e a construção e sedimentação do nosso centro de referências em doenças raras.

À neuropsicóloga Andrea Quesada que colocou em prática a minha ideia de avaliação dos pacientes MRT59 com a WASI e a fez de forma brilhante.

À professora Dra. Silvana Santos por ser a grande idealizadora do projeto Genética no Sertão, que com seu brilhantismo, organização e determinação conseguiu colher valiosos frutos científicos com a descrição de novas condições genéticas e ao mesmo tempo proveu assistência às pessoas e famílias extremamente vulneráveis no interior do nordeste.

A professora Dra. Thalita Figueiredo que também com brilhantismo fez o background de esclarecimento genético do *IMPA1* e continuou sendo a maior expert do mundo nesta condição. Ao Dr. Uirá Melo e ao Dr. Paulo Ribeiro também fundamentais durante todo o projeto.

E em especial a todos os pacientes e familiares que sempre nos acolheram tão bem e são o sentido final de tudo.

“E conhecereis a Verdade e a Verdade vos libertará...”

João 8:32

NORMATIZAÇÃO

Essa tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptada de International Committee of Medical Journals Editors Vancouver.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborada Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Sueli Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª edição São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos Títulos dos periódicos de acordo com *List of Journal Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

LISTA DAS ABREVIATURAS	
LISTA DE QUADROS	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE TABELAS	
RESUMO.....	
ABSTRACT	
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Deficiência intelectual	3
1.1.1. Histórico.....	3
1.1.2. Definição.....	3
1.1.3. Prevalência	9
1.1.4. Etiologias	9
1.2. Deficiência intelectual associada ao <i>IMPA1</i>	11
1.3 Descrição clínica inicial	15
1.4 A bioquímica do Inositol	18
2. OBJETIVOS	24
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
3.1 Avaliação neuropsicológica.....	31
3.2 Avaliação de deficiência e dependência	37
3.3 Avaliação de psicose como comorbidade	41

3.4 Avaliação neurofisiológica.....	46
3.4.1. Pré-processamento e análise de EEG.....	50
3.4.2. Análise Estatística.....	52
4. RESULTADOS	56
4.1 Resultados da avaliação neuropsicológica	58
4.2 Resultados da avaliação de deficiência e dependência.....	60
4.3 Resultados da avaliação de psicose como comorbidade.....	64
4.4 Resultados da avaliação neurofisiológica	65
5. DISCUSSÃO	70
6. CONCLUSÕES	75
7. ANEXOS	80
8. REFERÊNCIAS.....	128
9. APÊNDICES.....	139
Apêndice 9.1. – Artigos publicados	
Apêndice 9.2. – Artigo submetido	

LISTA DAS ABREVIATURAS

ACI	Análise de componentes independentes
CID	Classificação internacional de doenças
DEP	Densidades de espectro de potência
DI	Deficiência intelectual
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEGq	Eletroencefalograma quantitativo
FBAT	Teste de associação familiar multivariada
FBAT-GEE	Teste de associação familiar multivariada usando equações de estimativas generalizadas
HET	Heterozigoto
HMIT	H ⁺ myo-inositol transporter
HOM	Homozigoto
Hz	Hertz
IMPA1	Enzima inositol monofosfatase 1
IP1	Inositol fosfato-1
K ⁺	Cátion potássio
kΩ	Kilohms
LCR	Líquido cefalorraquidiano
Li ⁺	Cátion lítio
Mg ²⁺	Cátion magnésio
MIF	Medida de independência funcional
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview
NAD	Nicotinamida-adenina-dinucleotídeo

NH ₄ ⁺	Cátion amônio
OMS	Organização Mundial de Saúde
p.p.m	Partes por milhão
PBM	Potência de banda média
QI	Quociente de inteligência
QIE	Quociente de Inteligência executiva
QIT-4	Quociente de inteligência calculado pelos quatro testes da WASI
QIV	Quociente de Inteligência verbal
RNAm	Ácido ribonucleico mensageiro
SCE	Sequenciamento completo do exoma
SMIT	Sodium myo-inositol transporter
TAB	Transtorno Afetivo Bipolar
VFD	Variabilidade de frequência dominante
VSOAC	Volume-sensitive organic osmolite anion channel
WAIS	Weschler Adult Intelligence Scale
WASI	Weschler Abbreviated Scale of Intelligence
WISC	Weschler Intelligence Scale of Childhood
WT	Wild type ou sem variantes patogênicas

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 - a escala MIF que é organizada em 2 dimensões, motora e cognitiva, subdivididas em categorias com um total de 18 itens, definidos para avaliar a independência do indivíduo em realizar satisfatoriamente e efetivamente..... 37
- Quadro 2 - o escore total da MIF é de 126 pontos, porém é possível obter três classificações que são as condições: sem ajuda (S.A.) – escores 7 e 6, necessitando de ajuda (N.A.) – escores 5, 4, e 3 e dependência completa (D.C.) – escores 2 e 1..... 39
- Quadro 3 - Item L do MINI para avaliação de síndrome psicótica..... 44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Equipe em Brejo dos Santos-PB.....	13
Figura 2 - Procedência da família no interior do estado da Paraíba.....	13
Figura 3 - A seis gerações com seis casamentos consanguíneos. O DNA foi amostrado de pessoas com um código, os indivíduos com deficiência intelectual são representados em símbolos escuros e símbolos meia-escuros indicam indivíduos heterozigotos.	14
Figura 4 - Mutação em IMPA1: (A) Imagem de Sequenciamento Completo do Exoma (SCE) de sequência IMPA1 com destaque para variante C.489_493dupGGGCT; (B) Eletroesferogramas de sequenciamento Sanger mostrando controle homozigoto e indivíduo afetado.....	14
Figura 5 - Ressonância magnética de encéfalo (acima). Corte axial; sequência T1 e espectroscopia sem alterações (abaixo).	17
Figura 6 - Via metabólica do Inositol. Imagem adaptada de Seattle Structural Genomics Center for Infectious Disease	20
Figura 7 - Identificação no heredograma dos avaliados pela WASI	36
Figura 8 - Coleta do eletroencefalograma quantitativo com ActiCAP	49
Figura 9 - Dependência funcional em pacientes com DI associado ao IMPA1.	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Níveis de gravidade para deficiência (transtorno do desenvolvimento intelectual)	6
Tabela 2 - Níveis de gravidade para deficiência (transtorno do desenvolvimento intelectual) (conclusão).....	7
Tabela 3 - Descrição da amostra (n=18), pacientes (HOM) x portadores (HET) x não portadores (WT)	36
Tabela 4 - Informações demográficas dos pacientes avaliados por EEG	48
Tabela 5 - QIs dos participantes afetados (HOM), heterozigotos não afetados (HET) e homozigotos não afetados (WT).	59
Tabela 6 - Dados sociodemográficos e das avaliações neuropsicológicas de cada participante	60
Tabela 7 - Resultado da avaliação completa da MIF	62
Tabela 8 - Resultados das avaliações do domínio cognitivo da MIF.....	63
Tabela 9 - Diagnóstico de transtorno psicótico nos grupos HOM, HET e WT ..	65
Tabela 10 - FBAT GEE com os olhos abertos.....	67
Tabela 11 - FBAT GEE com os olhos fechados	68

RESUMO

Pessoa ALS. *Avaliação clínica, neuropsicológica e neurofisiológica de pacientes com deficiência intelectual associado ao IMPA1 (MRT59)* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

INTRODUÇÃO: As bases genéticas da Deficiência Intelectual (DI) são extremamente heterogêneas, sendo as causas cromossômicas as mais comuns. Dentre as possíveis etiologias muitas são monogênicas. Cerca de 60% dos casos de DI de etiologia genética permanecem sem diagnóstico esclarecido. Em um estudo de prospecção de campo feito no interior do nordeste em áreas com elevada taxa de consanguinidade, identificamos uma grande família consanguínea com 9 adultos afetados descendendo de 4 casais de primos de primeiro grau, que apresentavam deficiência intelectual associada a alterações comportamentais do tipo comportamento paranoide e agressividade, sem alterações dismorfológicas. Nesta família foi evidenciada por meio de sequenciamento de última geração, variante em homozigose do tipo frame shift (c.489_493dupGGGCT) no gene Inositol Monofosfatase 1 (*IMPA1*), causando uma doença não descrita anteriormente na literatura científica. O produto do *IMPA1*, a enzima inositol monofosfatase 1, é responsável pelo passo final da biotransformação do trifosfato de inositol e diacilglicerol, dois segundos mensageiros. Adicionalmente, *IMPA1* é o principal alvo do lítio, uma droga muito importante para o tratamento do Transtorno Bipolar. Apesar dos estudos prévios que demonstravam as alterações clínicas em modelos animais, não havia

descrição na literatura do fenótipo clínico assim como dos mecanismos neurofisiológicos associados a esta mutação. Após a descrição, a condição recebeu a denominação de Retardo Mental Autossômico Recessivo 59 (MRT59)

MÉTODOS: Para traçar o perfil cognitivo e o quociente de inteligência (QI) dos pacientes, realizamos avaliação neuropsicológica com o uso do instrumento Weschler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI), com grupo controle de familiares portadores e não portadores de variante patogênica no *IMPA1*. Para avaliação do grau de deficiência e dependências de terceiros, aplicamos o instrumento Medida de Independência Funcional (MIF) com foco no domínio cognitivo da análise. Para avaliação das comorbidades psiquiátricas psicóticas utilizamos o instrumento Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI-5.0, versão em português) nos afetados e familiares. Avaliação neurofisiológica foi feita por meio de registros de EEG em estado de repouso com olhos abertos e olhos fechados, e medidas de EEG quantitativas com potência média e variabilidade da banda de frequência. **CONCLUSÃO:** A avaliação neuropsicológica demonstrou que todos os afetados têm diagnóstico de deficiência intelectual moderada com variação de QI total (QIT4) de 40 a 44, com acometimento homogêneo tanto de funções verbais como executivas, com diferença estatística bastante significativa em relação aos controles familiares. Na aplicação dos itens do domínio cognitivo da MIF, observamos que todos os afetados necessitam de auxílio de terceiros com necessidade de máxima assistência, que os classifica como deficientes graves. Na análise das comorbidades psiquiátricas com o MINI-6.0 não observamos relação estatística entre o genótipo e a presença de sintomas psicóticos. Medidas quantitativas de EEG, incluindo potência média, frequência dominante e variabilidade de

frequência dominante, foram investigadas para associações alélicas, usando teste de associação multivariada baseada em família usando equações de estimação generalizadas. Descobrimos que a perda de função em *IMPA1* estava associada a decréscimos relativos na potência da banda teta frontal, bem como variabilidade da banda alfa alterada sem especificidade regional durante a condição de olhos abertos. Para a condição de olhos fechados, houve variabilidade da frequência teta dominante alterada nas regiões central e parietal.

Descritores: Deficiência intelectual/genética; Inositol; Dependência funcional; Testes neuropsicológicos; Eletroencefalografia.

ABSTRACT

Pessoa ALS. *Clinical, neuropsychological and neurophysiological evaluation of patients with intellectual disability associated with IMPA1 (MRT59)* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

INTRODUCTION: The genetic basis of Intellectual Disability (ID) is extremely heterogeneous, with chromosomal causes being the most common. Among the possible etiologies many are monogenic. About 60% of ID cases of genetic etiology remain without a diagnosis. In a field survey conducted in the Northeast in areas with high inbreeding, we identified a large inbred family with 9 affected adults descending from 4 first-degree cousins who had intellectual disability associated with behavioral changes of the type paranoid behavior and aggressiveness, without dysmorphological changes. In this family, frame shift homozygous variants (c.489_493dupGGGCT) in the Inositol Monophosphatase 1 (*IMPA1*) was evidenced by sequencing of the last generation, causing a disease not previously described in the scientific literature. The *IMPA1* product, the enzyme inositol monophosphatase 1, is responsible for the final step of the biotransformation of inositol triphosphate and diacylglycerol, two second messengers. In addition, *IMPA1* is the main target of Lithium, a very important drug for the treatment of Bipolar Disorder. Despite previous studies demonstrating clinical changes in animal models, there was no description in the literature of the clinical phenotype as well as the neurophysiological mechanisms associated with this mutation. After the description, the condition received the

name of Autosomal Recessive Mental Retardation 59 (MRT59) **METHODS:** In order to define the cognitive profile and intelligence quotient (IQ) of the participants, we performed a neuropsychological evaluation using the Weschler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) instrument with a heterozygous family control group and without the variant in *IMPA1*. To assess the degree of disability and dependence of others, we applied the Functional Independence Measure (FIM) instrument focusing on the cognitive domain of the analysis. For the evaluation of psychotic psychiatric comorbidities we used the Mini-International Neuropsychiatric Interview instrument (MINI-5.0, Portuguese version) in the affected and relatives. Neurophysiological assessment was performed through resting EEG records with open eyes and closed eyes and quantitative EEG measurements with mean power and frequency band variability. **CONCLUSION:** The neuropsychological evaluation showed that all those affected had a diagnosis of moderate intellectual disability with a variation of total IQ (QIT4) of 40 to 44, with homogeneous affection of both verbal and executive functions, with a statistically significant difference in relation to family controls. As a result of the evaluation of the items of the MIF cognitive domain, we observed that all affected people need help from other people, with maximum assistance, which classifies them as severely disabled. In the analysis of psychiatric comorbidities with the MINI-6.0 we did not observe a statistical relationship between the genotype and the presence of psychotic symptoms. Quantitative measures of EEG, including mean power, dominant frequency and dominant frequency variability, were investigated for allelic associations using family-based multivariate association test using generalized estimation equations. We found that *IMPA1* loss of function was associated with relative decreases in the power

of the frontal theta band as well as variability of the altered alpha band without regional specificity during the open-eyed condition. For the closed-eyes condition, there was variability of the altered dominant theta frequency in the central and parietal regions.

Descriptors: Intellectual disability; Inositol; Functional dependence; Neuropsychological tests; Electroencephalography.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Deficiência intelectual

1.1.1. Histórico

A deficiência intelectual é conhecida desde a mais remota antiguidade, já era citada do Código de Hamurabi (2100 a.C.) e no Papiro Terapêutico de Tebas (1552 a.C). É referida na Bíblia (Novo Testamento), Talmud e Alcorão (KRYNSKI, 1969). Entre os gregos já era conhecida, a ponto de participar das leis de Esparta, que sugeriam que fossem mortos os deficientes físicos e mentais (Diament, 2010). Os gregos os denominavam *idiotae* e *stultos*, enquanto os romanos, *imbecile*. A primeira descrição científica é encontrada na Ópera Omnia de Paracelsus (Diament, 2010).

1.1.2. Definição

Atualmente pelos critérios da CID10, que é organizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), ainda é definida como Retardo Mental (OMS, 2010). Os conceitos emergentes de que a deficiência mental está intrinsecamente ligada às condições adaptativas e sociais, fazem com que o termo Retardo Mental seja gradativamente substituído por Deficiência Intelectual (DI) (Schalock et al., 2007), definição esta, que optamos por usar neste texto e nomenclatura também apresentada no DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013).

A DI é um estado onde existe uma limitação cognitiva, considerada abaixo da média geral das pessoas pelo sistema social onde está inserido. Isso significa que uma pessoa pode ser considerada deficiente em uma determinada

cultura e não deficiente em outra, de acordo com a capacidade deste indivíduo de satisfazer as necessidades do meio em que esteja inserido, o que torna o diagnóstico relativo (American Psychiatric Association, 2013). O funcionamento adaptativo da pessoa pode ser influenciado por vários fatores, incluindo educação, treinamento, motivação, características de personalidade, oportunidades sociais, vocacionais, necessidades práticas e condições médicas gerais (American Psychiatric Association, 2013). A DI é uma condição que traz grande impacto durante toda a vida do paciente e de seus familiares, geralmente é associada com comorbidades comportamentais como: psicose, autismo, hiperatividade e agressividade (Oeseburg et al., 2010).

Segundo critérios das classificações internacionais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; OMS, 2010), o início da DI deve ocorrer antes dos 18 anos, caracterizando assim um transtorno do neurodesenvolvimento. O funcionamento intelectual geral é definido pelo Quociente de Inteligência (QI) e as definições psicométricas fazem com que existam quatro diferentes níveis de DI (American Psychiatric Association, 2013; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS, 2010):

1-Profunda- QI abaixo de 20-25

2-Grave- QI entre 20-25 a 35-40

3-Moderada- QI entre 35-40 a 50-55

4-Leve- QI entre 50-55 até aproximadamente 70.

Entre os valores de QI entre 71 e 84 (QI normal entre 85 e 110), introduziu-se o conceito de variações normais de inteligência (VNI) que o DSM 5 utiliza o termo *limítrofe* ou *borderline* (American Psychiatric Association, 2013).

Os diferentes níveis de DI, também são descritos pelo DSM5 e CID10 como (Tabela 1) (American Psychiatric Association, 2013):

a) Leve: os indivíduos desenvolvem habilidade sociais e de comunicação e de comunicação, têm mínimo prejuízo nas áreas sensório-motoras, geralmente adquirem habilidades sociais e profissionais adequadas para um custeio mínimo das próprias despesas, mas podem precisar de supervisão, orientação e assistência, especialmente quando submetidos à estresse social. Com apoio apropriado, podem viver sem problemas na sociedade, de modo independente ou supervisionado;

b) Moderado: a maioria dos indivíduos com este nível de DI adquire habilidades de comunicação durante os primeiros anos da infância, mas com atraso. Com moderada supervisão, podem cuidar de si mesmos. Há dificuldades no reconhecimento de convenções sociais. Na idade adulta, a maioria é capaz de executar trabalhos não qualificados ou semiquilificados e adaptam-se bem a vida na comunidade, geralmente supervisionados;

c) Grave: durante os primeiros anos da infância, os indivíduos adquirem pouca ou nenhuma fala comunicativa. Em relação aos cuidados pessoais, devem ter supervisão e possuem o mínimo de entendimento, conseguindo atender e interagir com outros ou fazer algumas atividades domésticas;

d) Profunda: durante os primeiros anos da infância, os afetados apresentam prejuízos significativos no funcionamento no funcionamento sensorio-motor. Ocorrem limitações graves quanto aos cuidados pessoais, continência, comunicação e mobilidade.

Tabela 1 - Níveis de gravidade para deficiência (transtorno do desenvolvimento intelectual)

Nível de gravidade	Domínio conceitual	Domínio social	Domínio prático
Leve	Em crianças pré-escolares, pode não haver diferenças conceituais óbvias. Para crianças em idade escolar e adultos, existem dificuldades em aprender habilidades acadêmicas que envolvam leitura, escrita, matemática, tempo ou dinheiro, sendo necessário apoio em uma ou mais áreas para o alcance das expectativas associadas à idade. Nos adultos, pensamento abstrato, função executiva (i.e., planejamento, estabelecimento de estratégias, fixação de prioridades e flexibilidade cognitiva) e memória de curto prazo, bem como uso funcional de habilidades acadêmicas (p. ex., leitura, controle do dinheiro), estão prejudicados. Há uma abordagem um tanto concreta a problemas e soluções em comparação com indivíduos na mesma faixa etária.	Comparado aos indivíduos na mesma faixa etária com desenvolvimento típico, o indivíduo mostra-se imaturo nas relações sociais. Por exemplo, pode haver dificuldade em perceber, com precisão, pistas sociais dos pares. Comunicação, conversação e linguagem são mais concretas e imaturas do que o esperado para a idade. Podem existir dificuldades de regulação da emoção e do comportamento de uma forma adequada à idade; tais dificuldades são percebidas pelos pares em situações sociais. Há compreensão limitada do risco em situações sociais; o julgamento social é imaturo para a idade, e a pessoa corre o risco de ser manipulada pelos outros (credulidade).	O indivíduo pode funcionar de acordo com a idade nos cuidados pessoais. Precisa de algum apoio nas tarefas complexas da vida diária na comparação com os pares. Na vida adulta, os apoios costumam envolver compras de itens para a casa, transporte, organização do lar e dos cuidados com os filhos, preparo de alimentos nutritivos, atividades bancárias e controle do dinheiro. As habilidades recreativas assemelham-se às dos companheiros de faixa etária, embora o juízo relativo ao bem-estar e à organização da recreação precise de apoio. Na vida adulta, pode conseguir emprego em funções que não enfatizem habilidades conceituais. Os indivíduos em geral necessitam de apoio para tomar decisões de cuidados de saúde e decisões legais, bem como para aprender a desempenhar uma profissão de forma competente. Apoio costuma ser necessário para criar uma família.
Moderada	Durante todo o desenvolvimento, as habilidades conceituais individuais ficam bastante atrás das dos companheiros. Nos pré-escolares, a linguagem e as habilidades pré-acadêmicas desenvolvem-se lentamente. Nas crianças em idade escolar, ocorre lento progresso na leitura, na escrita, na matemática e na compreensão do tempo e do dinheiro ao longo dos anos escolares, com limitações marcadas na comparação com os colegas. Nos adultos, o desenvolvimento de habilidades acadêmicas costuma mostrar-se em um nível elementar, havendo necessidade de apoio para todo emprego de habilidades acadêmicas no trabalho e na vida pessoal. Assistência contínua diária é necessária para a realização de tarefas conceituais cotidianas, sendo que outras pessoas podem assumir integralmente essas responsabilidades pelo indivíduo.	O indivíduo mostra diferenças marcadas em relação aos pares no comportamento social e na comunicação durante o desenvolvimento. A linguagem falada costuma ser um recurso primário para a comunicação social, embora com muito menos complexidade de que a dos companheiros. A capacidade de relacionamento é evidente nos laços com família e amigos, e o indivíduo pode manter amizades bem-sucedidas na vida e, por vezes, relacionamentos românticos na vida adulta. Pode, entretanto, não perceber ou interpretar com exatidão as pistas sociais. O julgamento social e a capacidade de tomar decisões são limitados, com cuidadores tendo que auxiliar a pessoa nas decisões. Amizades com companheiros com desenvolvimento normal costumam ficar afetadas pelas limitações de comunicação e sociais. Há necessidade de apoio social e de comunicação significativo para o sucesso nos locais de trabalho.	O indivíduo é capaz de dar conta das necessidades pessoais envolvendo alimentar-se, vestir-se, eliminações e higiene como adulto, ainda que haja necessidade de período prolongado de ensino e de tempo para que se torne independente nessas áreas, talvez com necessidade de lembretes. Da mesma forma, participação em todas as tarefas domésticas pode ser alcançada na vida adulta, ainda que seja necessário longo período de aprendizagem, que um apoio continuado tenha que ocorrer para um desempenho adulto. Emprego independente em tarefas que necessitem de habilidades conceituais e comunicacionais limitadas pode ser conseguido, embora com necessidade de apoio considerável de colegas, supervisores e outras pessoas para o manejo das expectativas sociais, complexidades de trabalho e responsabilidades auxiliares, como horário, transportes, benefícios de saúde e controle do dinheiro. Uma variedade de habilidades recreacionais pode ser desenvolvida. Estas costumam demandar apoio e oportunidades de aprendizagem por um longo período de tempo. Comportamento mal-adaptativo está presente em uma minoria significativa, causando problemas sociais.

Tabela -1 Níveis de gravidade para deficiência (transtorno do desenvolvimento intelectual) (conclusão)

Nível de gravidade	Domínio conceitual	Domínio social	Domínio prático
Grave	Alcance limitado de habilidades conceituais. Geralmente, o indivíduo tem pouca compreensão da linguagem escrita ou de conceitos que envolvam números, quantidade, tempo e dinheiro. Os cuidadores proporcionam grande apoio para a solução de problemas ao longo da vida.	A linguagem falada é bastante limitada em termos de vocabulário e gramática. A fala pode ser composta de palavras ou expressões isoladas, com possível suplementação por meios alternativos. A fala e a comunicação têm foco no aqui e agora dos eventos diários. A linguagem é usada para comunicação social mais do que para explicações. Os indivíduos entendem discursos e comunicação gestual simples. As relações com familiares e pessoas conhecidas constituem fonte de prazer e ajuda.	O indivíduo necessita de apoio para todas as atividades cotidianas, inclusive refeições, vestir-se, banhar-se e eliminação. Precisa de supervisão em todos os momentos. Não é capaz de tomar decisões responsáveis quanto a seu bem-estar e dos demais. Na vida adulta, há necessidade de apoio e assistência contínuos nas tarefas domésticas, recreativas e profissionais. A aquisição de habilidades em todos os domínios envolve ensino prolongado e apoio contínuo. Comportamento mal-adaptativo, inclusive autolesão, está presente em uma minoria significativa.
Profunda	As habilidades conceituais costumam envolver mais o mundo físico do que os processos simbólicos. A pessoa pode usar objetos de maneira direcionada a metas para o autocuidado, o trabalho e a recreação. Algumas habilidades visuoespaciais, como combinar e classificar, baseadas em características físicas, podem ser adquiridas. A ocorrência concomitante de prejuízos motores e sensoriais, porém, pode impedir o uso funcional dos objetos.	O indivíduo apresenta compreensão muito limitada da comunicação simbólica na fala ou nos gestos. Pode entender algumas instruções ou gestos simples. Há ampla expressão dos próprios desejos e emoções pela comunicação não verbal e não simbólica. A pessoa aprecia os relacionamentos com membros bem conhecidos da família, cuidadores e outras pessoas conhecidas, além de iniciar interações sociais e reagir a elas por meio de pistas gestuais e emocionais. A ocorrência concomitante de prejuízos sensoriais e físicos pode impedir muitas atividades sociais.	O indivíduo depende de outros para todos os aspectos do cuidado físico diário, saúde e segurança, ainda que possa conseguir participar também de algumas dessas atividades. Aqueles sem prejuízos físicos graves podem ajudar em algumas tarefas diárias de casa, como levar os pratos para a mesa. Ações simples com objetos podem constituir a base para a participação em algumas atividades profissionais com níveis elevados de apoio contínuo. Atividades recreativas podem envolver, por exemplo, apreciar ouvir música, assistir a filmes, sair para passear ou participar de atividades aquáticas, tudo isso com apoio de outras pessoas. A ocorrência concomitante de prejuízos físicos e sensoriais é barreira frequente à participação (além da observação) em atividades domésticas, recreativas e profissionais. Comportamento mal-adaptativo está presente em uma minoria significativa.

A definição do DSM 5 de DI, também chamada de transtorno do desenvolvimento intelectual, é um transtorno com início no período do desenvolvimento que inclui déficits funcionais, tanto intelectuais quanto adaptativos, nos domínios conceitual, social e prático (American Psychiatric Association, 2013). Os três critérios a seguir devem ser preenchidos:

1. Déficits em funções intelectuais como: raciocínio, solução de problemas, planejamento, pensamento abstrato, juízo, aprendizagem acadêmica e aprendizagem pela experiência, confirmados tanto pela avaliação clínica quanto por testes de inteligência padronizados e individualizados.

2. Déficits em funções adaptativas que resultam em fracasso para atingir padrões de desenvolvimento e socioculturais em relação a independência pessoal e responsabilidade social. Sem apoio continuado os déficits de adaptação limitam o funcionamento em uma ou mais atividades diárias, como comunicação, participação social e vida independente, e em múltiplos ambientes como: casa, escola, local de trabalho e, comunidade.
3. Início dos déficits intelectuais e adaptativos durante o período do desenvolvimento.

Ainda segundo o DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013), os vários níveis de gravidade são definidos com base no funcionamento adaptativo, e não em escores de QI, uma vez que é o funcionamento adaptativo que determina o nível de apoio necessário. Além disso medidas de QI são menos válidas na extremidade mais inferior da variação desse coeficiente (American Psychiatric Association, 2013).

Atualmente, então, o conceito e os diferentes graus de DI, são baseados na junção do funcionamento adaptativo com os perfis psicométricos obtidos em testes validados de avaliações neuropsicológicas. Indivíduos com resultados psicométricos semelhantes podem demonstrar importante variação de rendimento em habilidades como resolução de problemas da vida diária, comunicação em um conceito mais amplo, socialização e independência em atividades da vida diária com higiene e alimentação (Bertelli et al., 2018).

1.1.3. Prevalência

A prevalência de DI varia entre 1-3% da população, sendo que existe maior variação de frequência entre as formas mais leves e menor variação quando mensuramos apenas as formas mais graves entre países desenvolvidos, em desenvolvimento ou subdesenvolvidos (Boyle et al., 1996; Leonard and Wen, 2002). Alguns estudos demonstram que existe uma disparidade étnica de frequência com aumento de 50% em indivíduos negros em relação a brancos, por conta de piores condições sociais como renda, nível cultural da família, acesso à educação e assistência especializada; e o predomínio de 1,4:1 do sexo masculino sobre o feminino (Hu et al., 2016; Leonard e Wen, 2002; Yeargin-Allsopp et al., 1995).

1.1.4. Etiologias

Em relação às etiologias, podem ser divididas do ponto de vista temporal em: pré-natais, perinatais e pós-natais. Dentre as causas pré-natais destacam-se as: geneticamente determinadas, as embriopatias com malformações do sistema nervoso por causas tóxicas e/ou uso de substâncias teratogênicas, infecciosas ou vasculares. As causas perinatais incluem a encefalopatia hipóxico-isquêmica, hemorragias, isquemias cerebrais, infecções, traumáticas e tóxicas. As pós-natais são causadas por traumas, infecções, metabólicas,

endocrinológicas, neoplásicas e vasculares (Hu et al., 2016; Leonard and Wen, 2002).

As etiologias genéticas constituem a causa mais frequente de DI, sendo responsáveis por mais de 50% dos casos (Karnebeek et al., 2005). Dentre as causas genéticas de DI, as cromossômicas perfazem a maioria dos casos chegando a cerca de 25% (Braun et al., 2015). A síndrome de Down é a causa genética mais comum de DI. Outros mecanismos genéticos como as doenças monogênicas e de herança multifatorial/poligênica são responsáveis por muitos outros casos. Entretanto, cerca de 60% das causas genéticas de DI permanecem não esclarecidas (Ellison et al., 2013; Rauch et al., 2006).

Nos últimos anos, a investigação genética por meio do sequenciamento de nova geração (NGS), levou a um enorme progresso na descrição de novas condições monogênicas de deficiência intelectual, que de uma forma geral são definidas como sindrômicas e não sindrômicas (Topper et al., 2011).

Dentre as formas não sindrômicas, o grupo de deficiências intelectuais recessivas, até o momento com 61 formas descritas, são elencadas no grupo Retardo Mental Autossômico Recessivo, do inglês Mental retardation, autosomal recessive (Online Mendelian Inheritance in Man OMIM®, 2021). São descritas 64 formas dominantes agrupadas com a nomenclatura de Retardo Mental Autossômico Dominante ou Mental retardation, autosomal dominant (MRD) (Online Mendelian Inheritance in Man OMIM®, 2021). As formas ligadas ao X não sindrômicas, são agrupadas com a nomenclatura de Retardo Mental não Sindrômico ligado ao X ou Mental Retardation, nonsyndromic, X-linked (MRX), sendo identificadas até o momento 49 formas (Online Mendelian

Inheritance in Man OMIM®, 2021). As deficiências intelectuais autossômicas dominantes (grande parte decorrentes de variantes *de novo*) e as formas ligadas ao X, são as mais identificadas nos grandes centros, enquanto as formas autossômicas recessivas são mais encontradas em pacientes procedentes de cidades pequenas e com maiores taxas de consanguinidade (Jamra, 2018).

1.2. Deficiência intelectual associada ao *IMPA1*

Durante estudo de prospecção de novas doenças genéticas no nordeste brasileiro (Figura 1), projeto de pesquisa e extensão da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), denominado Genética no Sertão (Sertão, 2021), com colaboração da Universidade de São Paulo (USP); identificamos no norte do estado da Paraíba (Figura 2) (Rocha, 2021), mais precisamente na cidade de Brejo dos Santos, localizada na região geográfica imediata de Catolé do Rocha-PB, cidade com cerca de 6433 habitantes (IBGE, 2018) e distante 423 km da capital João Pessoa; uma grande família consanguínea, com 9 adultos com DI descendendo de quatro casais de primos de primeiro grau (Figura 3), que apresentavam DI associada à alterações comportamentais do tipo comportamento paranoide e agressividade, sem alterações dismórficas (Figueiredo et al., 2016).

O Genome-Wide Human SNP Array 6.0 (Affymetrix) microarray foi utilizado para estudo de ligação para analisar regiões em homozigose compartilhada entre os afetados. O Sequenciamento Completo do Exoma (SCE) foi feito em um paciente usando o Nextera Rapid-Capture Exome e o sequenciador Illumina HiSeq2500. Variantes potencialmente deletérias, foram

encontradas na região em homozigose 8q12.3-q21.2 (20.7Mb) com Lod score 3,11, que não estavam presentes em 59.723 indivíduos sem parentesco do Exome Aggregation Consortium (ExAC Browser) e 1.484 brasileiros. A variante encontrada foi verificada de forma mais aprofundada com análise de segregação pelo sequenciador de Sanger nos genitores. Foi identificada uma variante deletéria que cosegregou na família, no gene Inositol monofosfatase 1 (*IMPA1*) (NM_005536) (Figura 4), consistindo de uma duplicação de 5bp (c.489_493dupGGGCT) (chr8: 82,583,247) (grcH37/hg19) levando a frame shift e códon de parada prematura (p.Ser165Trpfs*10).

O fenótipo de DI associada ao *IMPA1* não era descrito anteriormente na literatura científica em humanos. Após a descrição, esta condição genética foi relatada em uma coorte consanguínea no Paquistão (Harripaul et al., 2018).

Mais recentemente a deficiência intelectual associada ao *IMPA1* fora nomeada no OMIM® como Retardo Mental Autossômico Recessivo 59 ou Mental Retardation, Autosomal Recessive 59 (MRT59) (Online Mendelian Inheritance in Man OMIM®, 2021).



Figura 1 - Equipe em Brejo dos Santos-PB

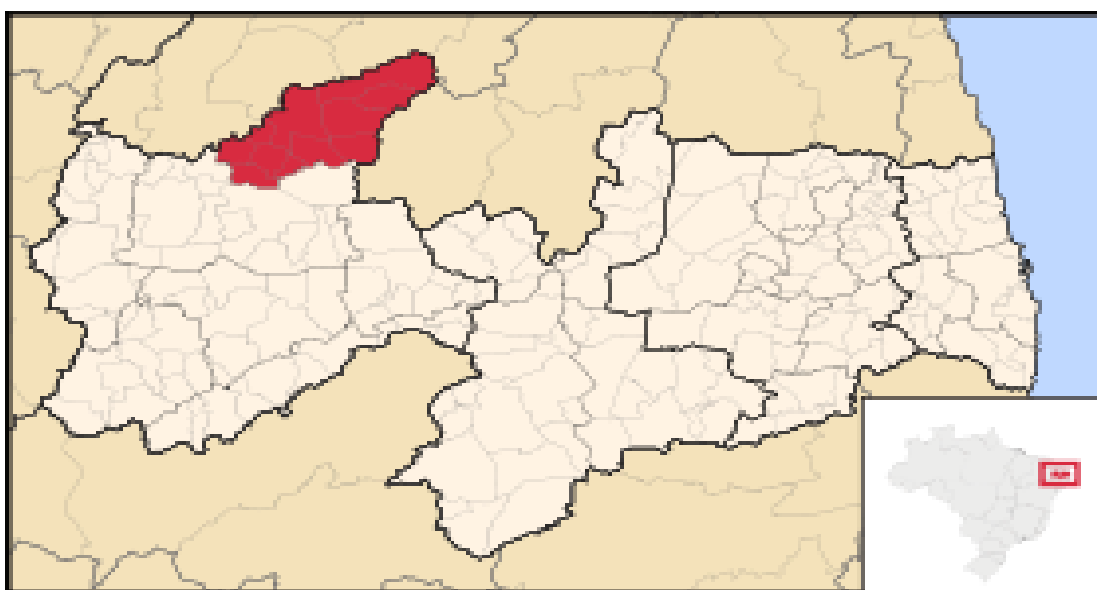


Figura 2 - Procedência da família no interior do estado da Paraíba

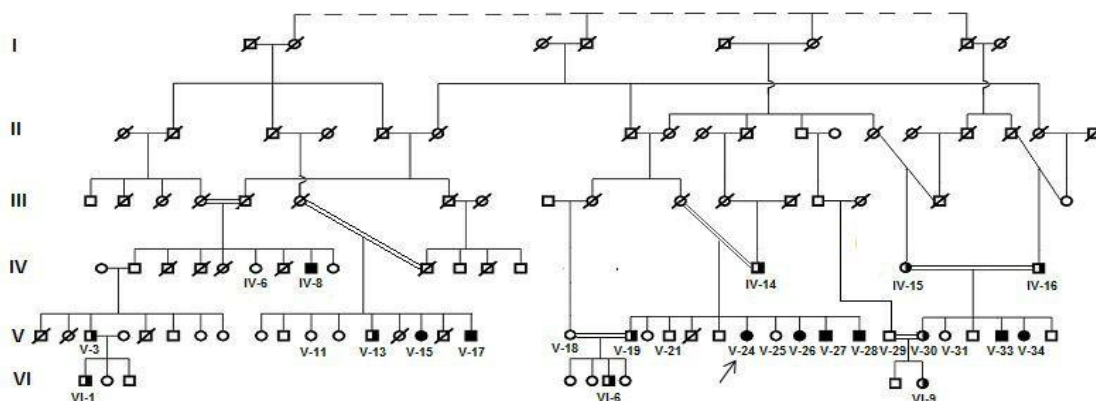


Figura 3 - A seis gerações com seis casamentos consanguíneos. O DNA foi amostrado de pessoas com um código, os indivíduos com deficiência intelectual são representados em símbolos escuros e símbolos meia-escuros indicam indivíduos heterozigotos.

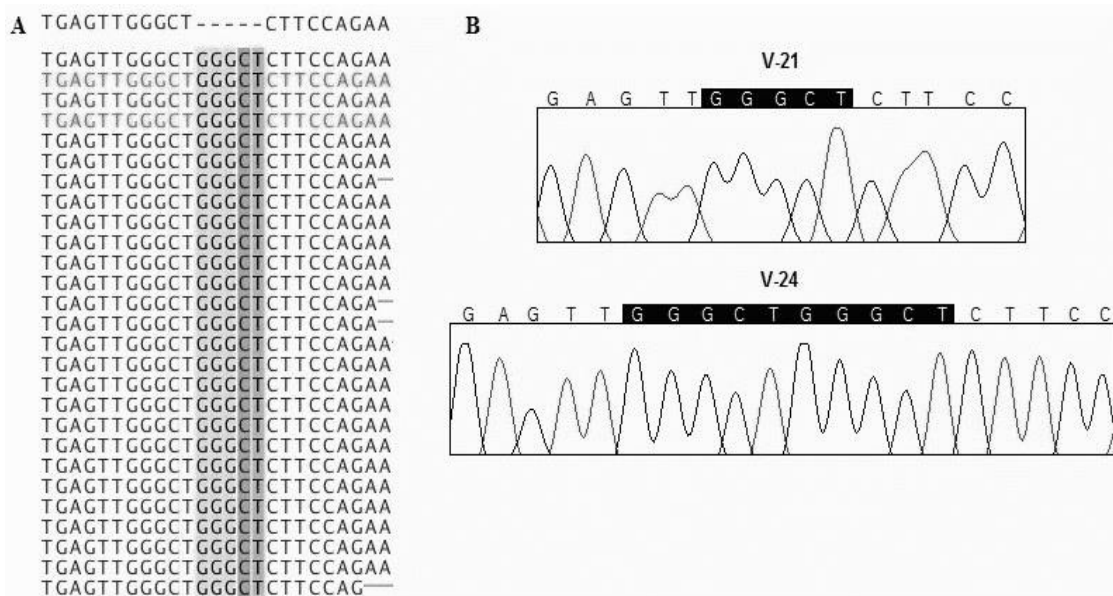


Figura 4 - Mutação em IMPA1: (A) Imagem de Sequenciamento Completo do Exoma (SCE) de sequência IMPA1 com destaque para variante C.489_493dupGGGCT; (B) Eletroesferogramas de sequenciamento Sanger mostrando controle homozigoto e indivíduo afetado.

1.3 Descrição clínica inicial

Todos os afetados tiveram um histórico de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor desde a infância, que os impediram de serem escolarizados. O exame neurológico não evidenciava quaisquer alterações motoras, de sensibilidade, de nervos cranianos ou de coordenação. Não havia presença de dismorfismos. As medidas de perímetro cefálico estavam dentro da normalidade. Não havia histórico de epilepsia entre os afetados nem de piora clínica do quadro cognitivo. Alguns pacientes apresentavam comportamento paranoide, demonstrando medo exacerbado de contato com estranhos. Uma provável afetada não foi genotipada pela impossibilidade de coleta de material biológico, tamanha a aversão dela às pessoas não conhecidas.

A primeira impressão clínica foi que os pacientes tinham uma deficiência intelectual grave, com provável pior função executiva que funções verbais. Parecia também que os mais velhos tinham mais propensão a terem quadros comportamentais paranoides, sendo aventada a hipótese de que houvesse uma piora cognitivo-comportamental com o passar do tempo, provavelmente relacionada ao mecanismo metabólico de base.

Havia uma importante dependência dos seus familiares para as atividades da vida diária como: higiene, alimentação, comunicação, segurança e orientação fora de casa. Tamanha demanda fez com que os pacientes fossem divididos entre familiares que se dispuseram a serem seus curadores.

Inicialmente objetivamos realizar exames de ressonância de encéfalo com espectroscopia, já que além da possibilidade de existir alguma alteração

estrutural, a espectroscopia poderia aferir uma diminuição no pico de mioinositol. Devido ao grave acometimento comportamental da maioria dos afetados, isolamento geográfico e a necessidade de indução anestésica dos pacientes, o exame só foi realizado em um paciente. Neste paciente não foram encontradas quaisquer alterações estruturais ou de metabólitos na espectroscopia (Figura 5).

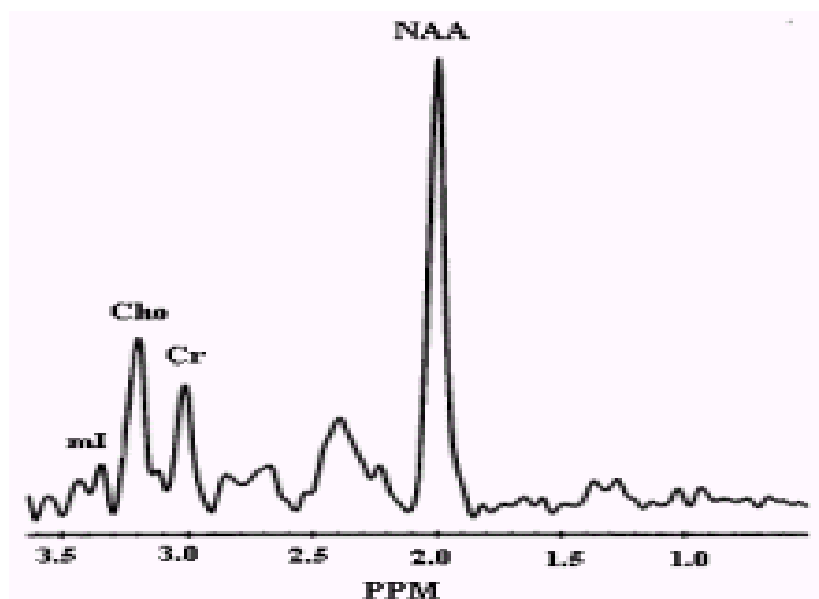


Figura 5 - Ressonância magnética de encéfalo (acima). Corte axial; seqüência T1 e espectroscopia sem alterações (abaixo).

1.4 A bioquímica do Inositol

O inositol é um ciclohexanohexol (poliálcool cíclico), mais precisamente, um carboidrato cíclico com seis grupos hidroxil, um em cada carbono do anel (Figueiredo et al., 2016). O mio-inositol (hexahidroxiciclohexano) é o mais antigo inositol conhecido, tendo sido isolado por Scherer em 1850 a partir de extratos de músculo, sendo que denominou esta estrutura de inositol em função da raiz grega *inos*, referente a músculo (Scherer, 1850). Fosfatos de inositol, fosfatidilinositídeos e glicosilfosfatidilinosídeos abrangem um grupo diverso de compostos que contem inositol, com grande complexidade estrutural e heterogeneidade, que na sequência dos estudos se verificou a existência de outros oito estereoisômeros do Inositol (BOUVEAULT, 1894), sendo o mio-inositol a forma mais prevalente na natureza. O mio-inositol ocupa um lugar central no metabolismo do inositol, pois é o único isômero que pode ser sintetizado *de novo*, a partir da D-glucose-6-fosfato, e todos os outros isômeros derivam do mio-inositol (Seattle Structural Genomics Center for Infectious Disease, 2021). A distribuição do inositol nos tecidos e no plasma varia bastante, sendo que, com exceção dos testículos, rins e lentes oculares, as concentrações no sistema nervoso central (SNC) são significativamente mais altas que fora dele, excedendo em 25 à 50 vezes a do líquido cefalorraquidiano (LCR) e 50 a 100 vezes a do plasma (Fisher et al., 2002). Os valores absolutos variam com o decorrer do tempo e as medições no córtex temporal caem em aproximadamente 50% entre os 20 e os 90 anos (Stokes et al., 1983).

Para a manutenção da concentração intracelular do inositol, as células, além da reciclagem dos segundos mensageiros de inositol fosfato, utilizam-se

de três mecanismos (Y Sade et al., 2016). O primeiro é o transporte de inositol via carreadores específicos, composto por dois sistemas: um de recepção saturável, sódio dependente, que exibe alta afinidade pelo inositol, é mediado pelo SMIT (sodium myo-inositol transporter) (Kwon et al., 1992), sendo pH dependente e utilizando dois íons Na^+ para cada molécula de inositol transportada; e outro denominado HMIT (H^+ myo-inositol transporter) (Uldry et al., 2001) presente quase que exclusivamente no SNC. A dependência destes dois carreadores em relação ao pH é inversa: enquanto a função do SMIT é progressivamente inibida com a redução do pH, o HMIT tem sua função aumentada em pH baixo. O segundo sistema é a ressíntese de inositol a partir da glicose ou síntese *de novo* que ocorre em vários órgãos, como o cérebro, rins, testículos e fígado e que tem duas etapas de sua via metabólica passível de inibição pelo lítio. A primeira etapa utiliza a enzima D-inositol-3-fosfato sintase e requer NAD oxidado, sendo estimulada pelo NH_4^+ e K^+ e inibida pelo Li^+ . A seguinte etapa é catalisada pela enzima inositol monofosfatase-IMPase- que é dependente de Mg^{2+} e pode sofrer inibição pelo Li^+ (Jackson e Strange, 1993). O último meio de equilíbrio do inositol intracelular é o efluxo do mesmo, em situações de stress hipotônico, via difusão facilitada, por meio de um canal de cloro não específico, designado como VSOAC, (volume-sensitive organic osmolite anion channel) (Jackson e Strange, 1993).

Inositol Monofosfatase 1 é uma enzima crítica para a recuperação do ciclo do inositol, e chave para a sua síntese *de novo* e a reciclagem de Inositolpolifosfatos gerados após a ativação do receptor (Figura 6) (Seattle Structural Genomics Center for Infectious Disease, 2021).

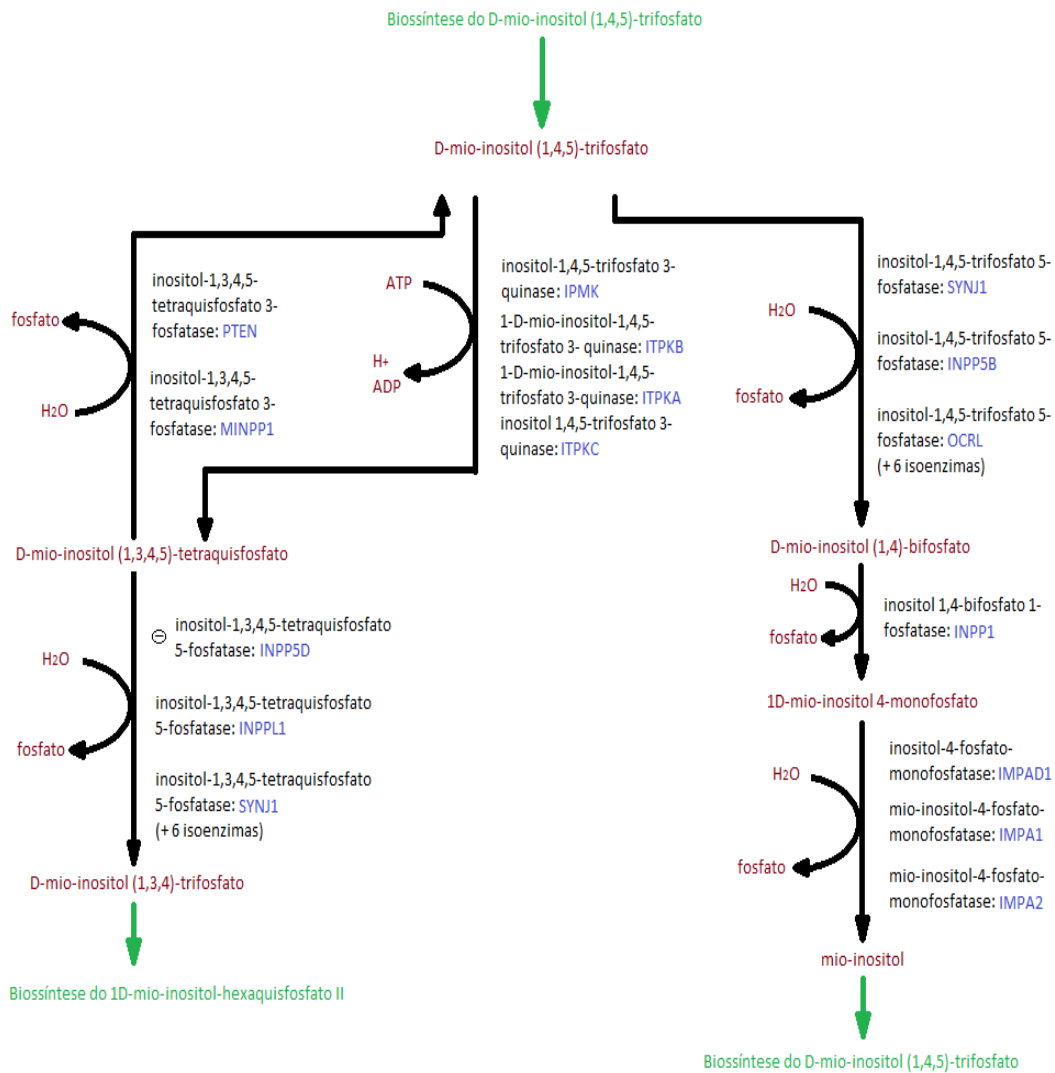


Figura 6 - Via metabólica do Inositol. Imagem adaptada de Seattle Structural Genomics Center for Infectious Disease

A via metabólica do Inositolfosfato está envolvida em condições fisiológicas normais na sinalização da insulina, sinalização P13K/Akt, endocitose, transporte de vesículas celulares, exocitose, migração celular, proliferação, apoptose, liberação de neurotransmissores, secreção hormonal, liberação de histamina em respostas alérgicas e manutenção de estado de homeostase por meio de segundos mensageiros . Portanto, disfunções no ciclo do Inositol têm sido implicadas em uma variedade de doenças humanas, que incluem defeitos de desenvolvimento, câncer, diabetes e doenças neurológicas (Hakim et al., 2012). O IMPA1 tem atraído muito interesse nos estudos genéticos de doenças neuropsiquiáticas porque em concentrações terapêuticas, o Lítio, o principal tratamento para Transtorno Bipolar (TAB), inibe a enzima IMPA1 de maneira não competitiva (Atack et al., 1995; Cryns et al., 2008; Toker et al., 2014).

Chau e seus colaboradores demonstraram em camundongos que a deleção em homozigose em *SLC5A3* que codifica o SMIT, cujo produto é responsável por importar inositol para dentro das células, causava letalidade em filhotes recém-nascidos, que também poderiam ser salvos com suplementação das gestantes com inositol (Chau et al., 2005). Esses resultados ressaltam a importância do mio-inositol no desenvolvimento embrionário dos camundongos e sobrevivência dos filhotes, e sugere que a deficiência de inositol, assim como defeitos de síntese, reciclagem ou transporte são prejudiciais ao desenvolvimento normal.

Cryns e seus colaboradores caracterizou o fenótipo do camundongo knockout *IMPA1* (Cryns et al., 2008). Eles observaram que o camundongo

homozigoto *IMPA1* morria intra-útero entre os dias 9,5 e 10,5 pós acasalamento, mas a suplementação das gestantes com inositol diminuía a letalidade dos embriões, no entanto um ciclo circadiano alterado e comportamento hiperativo foram observados nesses camundongos.

A diminuição da letalidade de camundongos homozigotos *IMPA1* com suplementação de inositol indica que o aumento da oferta pela dieta pode compensar os defeitos na reciclagem e na síntese. Interessantemente, uma importante característica de camundongos adultos recebendo lítio durante o desenvolvimento foi hiperatividade semelhante aos *IMPA1*.

Apesar de modelos animais e análises *in vitro* terem contribuído para o entendimento da deficiência do *IMPA1* em busca de elucidar a fisiopatologia do Transtorno Bipolar, nenhuma doença humana tinha sido atribuída ao mau funcionamento desta enzima (Atack et al., 1995; Cryns et al., 2008; Toker et al., 2014).

Os achados de ressonância magnética em um único indivíduo não revelaram anormalidades estruturais, e na espectroscopia nenhuma redução de mio-inositol nos núcleos da base (consistente com achados semelhantes em roedores), sugerindo que os distúrbios neurais podem estar mais presentes e detectáveis nos circuitos e redes neurais. Desta forma, pensamos em um estudo de eletroencefalografia quantitativo (EEGq) em estado de repouso com um subconjunto da coorte, para testar a hipótese de que a perda de função no *IMPA1* observada, prejudicaria os circuitos neurais subjacentes ao funcionamento normal do cérebro.

2. OBJETIVOS

Identificamos previamente por meio de prospecção clínica uma família com DI não sindrômica associada ao *IMPA1*, fenótipo até então não descrito na literatura científica, portanto com a necessidade de uma melhor caracterização clínica, em busca de um maior conhecimento do fenótipo clínico dos pacientes e se possível estabelecer possíveis marcadores para diagnóstico de outros futuros pacientes com a mesma mutação.

O objetivo deste trabalho é aprofundar a caracterização fenotípica, neuropsicológica e neurofisiológica dos pacientes com DI associada ao *IMPA1*, com a finalidade de facilitar o diagnóstico clínico de futuros novos casos e mensurar o impacto funcional da afecção em suas vidas e de suas respectivas famílias.

- 1- Para a caracterização neuropsicológica, perfil cognitivo e cálculo de quociente de inteligência optamos pela aplicação da Weschler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI).
- 2- Para a avaliação do perfil de deficiência e dependência de terceiros dos pacientes com Deficiência Intelectual associada ao *IMPA1*, escolhemos a Medida de Independência Funcional (MIF);
- 3- Devido ao quadro de alteração comportamental de alguns afetados e relato de diagnóstico de familiares de esquizofrenia, todos os participantes foram avaliados para a existência de síndrome psicótica por meio do item L do Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI-5.0, versão em português).
- 4- Para avaliação neurofisiológica realizamos registros de eletroencefalograma (EEG) em estado de repouso com olhos abertos

e olhos fechados e medidas de EEG quantitativas com potência média e variabilidade da banda de frequência.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal não intervencionista, na qual aplicamos nos nove pacientes com DI associada ao *IMPA1*, após termo de consentimento livre e informado assinados pelos seus respectivos curadores: avaliação neuropsicológica para traçar o perfil cognitivo e quociente de inteligência dos pacientes com variantes patogênicas em homozigose no *IMPA1* (HOM ou afetados/pacientes ou MRT59), usando o instrumento WASI, tendo como controle os familiares heterozigotos (HET ou portadores) e familiares sem variantes patogênicas, ou wild type (WT ou não portadores); e avaliação de deficiência e dependência por meio do uso da Medida de Independência Funcional (MIF). Para avaliação neurofisiológica coletamos registros de EEG em estado de repouso com olhos abertos e olhos fechados e medidas de EEG quantitativas com potência média e variabilidade da banda de frequência. Para avaliação de comorbidade psiquiátrica do tipo psicose, usamos o Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI-5.0, versão em português) (Sheehan et al., 1998).

3.1 Avaliação neuropsicológica

Para traçar o perfil cognitivo e o quociente de inteligência (QI) dos participantes, escolhemos a Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI), devido ao grave acometimento intelectual e comportamental dos pacientes, que não permitem interação com examinador por um tempo prolongado, o que impossibilitaria o uso de instrumentos maiores que demandam muito mais tempo para aplicação como o Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS). O teste foi aplicado por duas psicólogas com formação em neuropsicologia e com vasta

experiência na utilização do instrumento, tanto em pesquisa como na prática clínica. A saber as psicólogas Andrea Amaro Quesada CRP-CE 11/11765 e Ana Priscila Oliveira Viana CRP-CE 11/14269. A WASI é um instrumento administrado individualmente, indicado para indivíduos de 6 a 89 anos, e composta por quatro subtestes: Vocabulário, Cubos, Semelhanças e Raciocínio Matricial, que avaliam vários aspectos cognitivos, como conhecimento verbal, processamento de informação visual, raciocínio espacial e não verbal, inteligência fluída e cristalizada (Wechsler, 2004). Esses quatro subtestes fornecem o QI da escala total, os subtestes de Vocabulário e Semelhanças, o QI verbal e os subtestes de Cubos e Raciocínio Matricial, o QI de Execução (Ryan et al., 2003). O subteste Vocabulário possui quatro itens apresentados em forma de figuras e 38 itens representados por palavras. No subteste Cubos o examinando utiliza cubos coloridos para produzir até 13 figuras de duas cores, sendo que há um tempo limite para cada montagem. O subteste Semelhanças tem como objetivo identificar figuras semelhantes, nos primeiros quatro itens, ou explicar como dois objetos ou conceitos se parecem. No subteste Raciocínio Matricial uma parte de cada figura (item) está faltando, e o examinando deverá completá-la dizendo qual das cinco opções de respostas é a correta. O estudo para a construção, normatização, validação e determinação da precisão da versão original da WASI foi bastante detalhado. O estudo piloto foi composto por 1536 participantes. A amostra de normatização consistiu em 2245 crianças e adultos, e foi subdividida em 23 faixas etárias compreendendo as idades entre 6 e 89 anos, com proporções semelhantes as da população americana nas variáveis sexo, raça/etnia e região dos Estados Unidos. A validade de conteúdo foi demonstrada por meio da correlação com outras medidas de habilidade e

desempenho. A validade de constructo foi respaldada pelas intercorrelações dos subtestes da WASI, pelas escalas de QI e também por resultados de análise fatorial. O instrumento foi administrado em diferentes grupos clínicos para a demonstração da validade clínica, incluindo pessoas com diagnóstico de deficiência intelectual, dificuldades de aprendizagem e lesões neurológicas, entre outros (Canivez et al., 2009).

As vantagens da WASI consistem em sua rápida administração, boa correlação com as versões completas das escalas Wechsler, podendo ser aplicada em uma ampla faixa de idades, e por ser uma versão paralela de quatro subtestes da WAIS-III e WISC-III, pode ser uma medida alternativa para pacientes que já realizaram alguma dessas escalas. Essas características influenciam em sua escolha para compor avaliações psicológicas mais complexas, como as avaliações neuropsicológicas. A WASI vem sendo bem aceita nos Estados Unidos. Seu lugar como um instrumento breve de avaliação da habilidade cognitiva já está estabelecido, devido à construção sólida e às ótimas propriedades psicométricas da escala (Stano, 2004). A WASI é vista como herdeira da tradição das Escalas Wechsler, consideradas o padrão ouro da avaliação cognitiva. Além da rápida aplicação e faixa etária compreendida entre 6 e 89 anos, existe a possibilidade de cálculo do Quociente de Inteligência Total (QIT), utilizando-se 2 (Vocabulário e Raciocínio Matricial; QIT-2) ou todos os 4 subtestes (Vocabulário, Semelhanças, Cubos e Raciocínio Matricial; QIT-4). Para correção, utilizam-se Escores *T*, os quais, posteriormente, podem ser transformados em escores ponderados. É importante ressaltar que, no presente estudo, utilizou-se os escores ponderados. Os QIs, por sua vez, são

classificados como extremamente baixo (inferior ou igual a 69), inferior (70-79), médio inferior (80-89), médio (90-109), médio superior (110-119), superior (120-129) e muito superior (130 e superior).

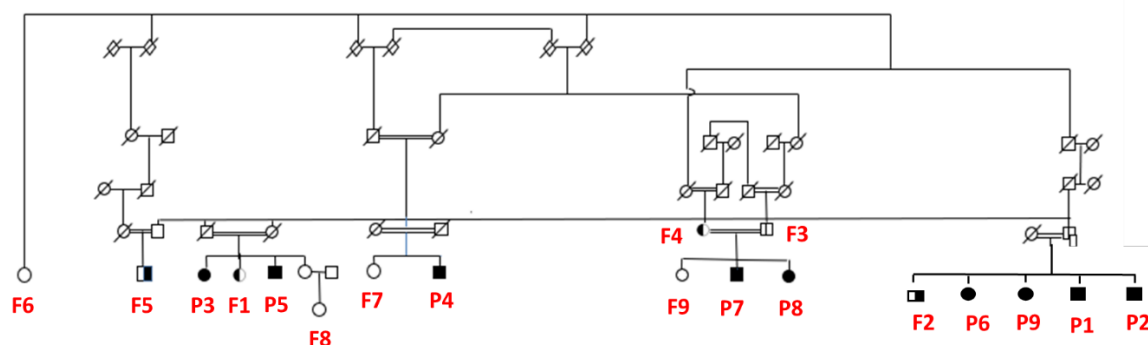
A análise da evidência de validade entre a WASI e o Raven contou com 117 participantes de classes socioeconômicas A até E, com média de idade de 34 anos ($dp=20$), 11 anos de estudo ($dp=5$), sendo 64% do sexo feminino. Na análise dos dados foi realizada a Correlação de Pearson, que indicou associações estatisticamente significativas ($p<0,05$) e fortes entre o escore geral bruto da WASI e o escore geral bruto do Raven, bem como entre esse último escore e os resultados brutos de cada subteste da WASI. Tais resultados preliminares indicam evidências de validade convergente entre a WASI e o Raven. Já o resultado preliminar da análise fatorial exploratória contou com 441 sujeitos do banco de normatização da escala entre 6 a 89 anos, com idade média de 27,3 anos ($dp=21,5$) e escolaridade de 7,5 anos ($dp=5,8$), sendo 215 do sexo masculino e 226 do sexo feminino. Os resultados da análise fatorial exploratória para dois fatores mostraram que as tarefas verbais Vocabulário e Semelhanças carregaram mais para o fator 1, enquanto as tarefas Cubos e Raciocínio Matricial, de execução, ficaram mais relacionadas para o fator 2. Esses resultados mostram uma discriminação entre capacidades Verbais e de Execução na escala WASI de inteligência para toda a amostra estudada. A análise fatorial confirmatória contou com 323 sujeitos do banco de normatização da escala, com idade média de 24,8 anos ($dp=20$), sendo 56,7% do sexo feminino. As análises foram realizadas considerando-se a amostra total e as sub-amostras de adultos e de crianças-adolescentes (Canivez et al., 2009). A escala

WASI foi validada no Brasil em 2009 e tem sido usada principalmente em pesquisas (Heck et al., 2009).

Selecionamos 18 adultos com idade entre 37 e 89 anos, sendo os 9 afetados, 5 portadores heterozigotos e 4 não portadores (vide Tabela 3 e Figura 7). Com o intuito de controlar os efeitos de variáveis como idade, educação e status sócio-econômico, foram convidados parentes dos afetados para composição do grupo controle (portadores e não portadores, mencionados anteriormente), criando-se assim grupos homogêneos para comparação. Todos participaram voluntariamente e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por eles ou por um dos responsáveis no caso dos indivíduos com deficiência intelectual. Foi feito levantamento dos dados sociodemográficos, bem como na avaliação neuropsicológica. As variáveis sociodemográficas (idade e educação) foram obtidas por meio de uma entrevista semiestruturada com os participantes. O status socioeconômico foi computado como níveis de educação, a saber: sem escolaridade ou semianalfabeto, ensino fundamental (incompleto ou completo), ensino médio (incompleto ou completo) e ensino superior (incompleto ou completo).

Tabela 2 - Descrição da amostra (n=18), pacientes (HOM) x portadores (HET) x não portadores (WT)

Características	HOM (n = 9)	HET (n = 5)	WT (n = 4)	P
Média de Idade (DP) (anos:meses)	53:4 (6:3)	69:5 (16:4)	55:6 (17:5)	0,99
Faixa etária (anos)	43 - 64	54 - 89	37 - 75	
Educação (n)				0,78
Sem escolaridade ou semi-analfabeto	9	2	2	
Ensino fundamental		1	0	
Ensino médio		0	1	
Ensino Superior		2	1	

**Figura 7** - Identificação no heredograma dos avaliados pela WASI

Legenda: os P1 a P9 são os afetados ou HOM; de F1 a F5 são os portadores ou HET; e de F6 a F9 são os não portadores ou WT.

3.2 Avaliação de deficiência e dependência

Para a avaliação do perfil de deficiência e dependência de terceiros dos pacientes com Deficiência Intelectual associada ao *IMPA1*, escolhemos a Medida de Independência Funcional (MIF). Aplicamos o instrumento nos nove pacientes com MRT59, por meio de entrevista com os seus cuidadores diretos.

Quadro 1 - a escala MIF que é organizada em 2 dimensões, motora e cognitiva, subdivididas em categorias com um total de 18 itens, definidos para avaliar a independência do indivíduo em realizar satisfatoriamente e efetivamente

CATEGORIAS	ESCORES						
	1	2	3	4	5	6	7
CUIDADOS PESSOAIS							
1- Alimentação							
2- Auto cuidado							
3- Banhar-se							
4- Vestir tronco superior							
5- Vestir tronco inferior							
6- Higiene íntima							
CONTROLE ESFICTERIANO							
7- Controle vesical							
8- Controle intestinal							
MOBILIDADE /TRANSFERÊNCIAS							
9- Cama/Cadeira/Cadeira de rodas							
10-Banheiro							
11-Banho de chuveiro/Banheira							
LOCOMOÇÃO							
12-Andar/Cadeira de rodas							
13-Escadas							

FONTE: Riberto, 2004

continua

Quadro 1 - a escala MIF que é organizada em 2 dimensões, motora e cognitiva, subdivididas em categorias com um total de 18 itens, definidos para avaliar a independência do indivíduo em realizar satisfatoriamente e efetivamente (conclusão)

CATEGORIAS	ESCORES						
	1	2	3	4	5	6	7
COMUNICAÇÃO							
14-Compreensão							
15-Expressão							
COGNITIVO SOCIAL							
16-Interação social							
17-Resolver problemas							
18-Memória							

FONTE: Riberto, 2004

A MIF é um instrumento de avaliação da incapacidade de pacientes com restrições funcionais de origem variada. A MIF foi um instrumento desenvolvido para adultos em 1986, pela Academia Americana de Medicina Física e Reabilitação (Granger et al., 1986). Seu objetivo primordial é avaliar de forma quantitativa a carga de cuidados demandada por uma pessoa para a realização de uma série de tarefas motoras e cognitivas de vida diária. Entre as atividades avaliadas estão os autocuidados, transferências, locomoção, controle esfinteriano, comunicação e cognição social, que inclui: memória, interação social e resolução de problemas. Cada uma dessas atividades é avaliada e recebe uma pontuação que parte de 1 (dependência total) a 7 (independência completa), assim a pontuação total varia de 18 a 126 (quadros 1 e 2). Estão descritos dois domínios na MIF, o motor e o cognitivo (Linacre et al., 1994). Esse instrumento de avaliação funcional foi traduzido para a língua portuguesa no Brasil em 2000 e nessa época foram realizados testes de reprodutibilidade e

confiabilidade, que se mostraram em níveis bons para o valor total, bem como nos domínios motor e cognitivo (Riberto et al., 2001). Em 2004 o instrumento foi validado para o Brasil (Riberto et al., 2004). É importante ressaltar que a MIF não é um instrumento auto aplicado e que exige treinamento para sua utilização, dessa forma sua tradução e adaptação cultural dirigiu-se mais especificamente à compreensão dos seus itens pelos profissionais que deveriam aplicá-la e não ao entendimento por pacientes.

Quadro 2 - o escore total da MIF é de 126 pontos, porém é possível obter três classificações que são as condições: sem ajuda (S.A.) – escores 7 e 6, necessitando de ajuda (N.A.) – escores 5, 4, e 3 e dependência completa (D.C.) – escores 2 e 1

NÍVEL	EQUIVALENTE EM FUNCIONALIDADE
7 (S.A.)	Independência completa: toda tarefa que envolve uma atividade, é realizada de forma segura, sem modificações ou recursos auxiliares, dentro de um tempo razoável.
6 (S.A.)	Independência modificada: capaz de realizar tarefas com recursos auxiliares, necessitando de mais tempo, porém realiza de forma segura e totalmente independente.
5 (N.A.)	Supervisão: necessita somente supervisão ou comandos verbais ou modelos para realizar a tarefa sem a necessidade de contato ou a ajuda é somente para preparo da tarefa quando necessário.

Quadro 2 - o escore total da MIF é de 126 pontos, porém é possível obter três classificações que são as condições: sem ajuda (S.A.) – escores 7 e 6, necessitando de ajuda (N.A.) – escores 5, 4, e 3 e dependência completa (D.C.) – escores 2 e 1 (conclusão)

NÍVEL	EQUIVALENTE EM FUNCIONALIDADE
4 (N.A.)	Mínima assistência: necessita uma mínima quantidade de assistência, um simples tocar, possibilitando a execução da atividade (realiza 75% do esforço necessário na tarefa).
3 (N.A.)	Moderada assistência: necessita uma moderada quantidade de assistência, mais do que simplesmente tocar, (realiza 50% do esforço necessário na tarefa).
2 (D.C.)	Máxima assistência: utiliza menos que 50% do esforço necessário para completar a tarefa, mas não necessita auxílio total.
1 (D.C.)	Total assistência: assistência total é necessária ou a tarefa não é realizada. Utiliza menos que 25% do esforço necessário para realizar a tarefa.

FONTE: Riberto, 2004

3.3 Avaliação de psicose como comorbidade

Comorbidades psiquiátricas como psicoses em pacientes com deficiência intelectual são relativamente comuns. Por este motivo e relato de diagnóstico de familiares com diagnóstico de esquizofrenia, fizemos o rastreio na família por meio da avaliação para comorbidades neuropsiquiátricas do tipo psicóticas por meio do Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI-5.0, versão em português). Para esta finalidade utilizamos o item L do instrumento para a avaliação da existência de síndrome psicótica (Quadro 3).

O MINI foi desenvolvido por pesquisadores do Hospital Pitié-Salpêtrière de Paris e da Universidade da Flórida (Sheehan et al., 1998). Constitui-se de uma entrevista diagnóstica padronizada, de aplicação rápida (em torno de 15 minutos), que explora os principais transtornos psiquiátricos do Eixo I do DSM IV (American Psychiatric Association, 1994). O MINI pode ser utilizado por clínicos, após uma formação breve. Os entrevistadores não clínicos necessitam de uma formação mais intensiva. O instrumento foi validado para o Brasil em 2000 e tem sido usado para identificação de comorbidades psiquiátricas em populações estudadas com outras patologias de base (Amorim, 2000). Um questionário diagnóstico mais simples e breve que aqueles tipicamente destinados à pesquisa e mais abrangente que os instrumentos de triagem, constituiria uma alternativa mais econômica para a seleção de pacientes em ensaios clínicos e poderia ser utilizado na prática clínica em psiquiatria.

O MINI é organizado por módulos diagnósticos independentes, elaborados de forma a otimizar a sensibilidade do instrumento, a despeito de um possível

aumento de falso-positivos. Para permitir a redução da duração da entrevista são utilizadas as seguintes estratégias:

- a prioridade é a exploração dos transtornos atuais, de forma a guiar o clínico na escolha da terapêutica mais adaptada;
- a cotação das questões é dicotômica (SIM/NÃO);
- para todas as seções diagnósticas (exceto a seção transtornos psicóticos), uma ou duas questões de entrada que exploram critérios obrigatórios permitem excluir o diagnóstico em caso de respostas negativas;
- a disfunção induzida pelos transtornos e a exclusão de causas somáticas e/ou tóxicas dos sintomas não são sistematicamente exploradas;
- os algoritmos são integrados à estrutura do questionário, permitindo estabelecer ou excluir os diagnósticos ao longo da entrevista.

Trinta participantes da família foram recrutados para a entrevista. Dos 30, quatro participantes eram MRT59. Nove participantes eram portadores heterozigotos (2 do sexo feminino, 7 do sexo masculino), e os 17 restantes eram não portadores (11 do sexo feminino, 6 do sexo masculino). Nos afetados a entrevista foi feita com seus familiares cuidadores. Todos demonstraram propriedade e segurança na resposta dos itens e quando tiveram alguma dúvida foram adequadamente orientados até terem convicção absoluta na resposta.

Quadro 3 - Item L do MINI para avaliação de síndrome psicótica

L. SÍNDROME PSICÓTICA

PARA TODAS AS QUESTÕES DESTE MÓDULO, PEDIR UM EXEMPLO EM CASO DE RESPOSTA POSITIVA.

SÓ COTAR **SIM** SE OS EXEMPLOS MOSTRAM CLARAMENTE UMA DISTORÇÃO DO PENSAMENTO E / OU DA PERCEÇÃO OU SE SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADOS OU DISTOANTES.

AVALIAR SE OS SINTOMAS DESCRITOS APRESENTAM OU NÃO CARACTERÍSTICAS "BIZARRAS" E COTAR A ALTERNATIVA APROPRIADA..

DELÍRIOS BIZARROS : SÃO AQUELES CUJO CONTEÚDO É MANIFESTAMENTE ABSURDO, IMPLAUSÍVEL, INCOMPREENSÍVEL E QUE NÃO PODE ESTAR BASEADO EM EXPERIÊNCIAS HABITUAIS DA VIDA.

ALUCINAÇÕES BIZARRAS: VOZES QUE COMENTAM OS PENSAMENTOS OU OS ATOS DO(A) ENTREVISTADO(A) OU DUAS OU MAIS VOZES QUE CONVERSAM ENTRE SI.

				BIZARRO	
Agora vou fazer-lhe algumas perguntas sobre experiências pouco comuns ou estranhas que algumas pessoas podem ter.					
L1a	Alguma vez acreditou que alguém o(a) espionava ou estava conspirando contra você ou tentando lhe fazer mal ?	NÃO	SIM	SIM	1
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM	SIM →L6a	2
L2a	Alguma vez acreditou que alguém podia ler ou ouvir os seus pensamentos ou que você podia ler ou ouvir os pensamentos de outra (s) pessoa (s) ?	NÃO		SIM	3
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO		SIM →L6a	4
L3a	Alguma vez acreditou que alguém ou alguma força exterior colocava, dentro da sua cabeça, pensamentos estranhos que não eram os seus ou o(a) fazia agir de uma maneira diferente do seu jeito habitual ? Alguma vez acreditou que estava possuído(a) ?	NÃO	SIM	SIM	5
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM	SIM →L6a	6
L4a	Alguma vez acreditou que estava recebendo mensagens especiais através da televisão, do rádio ou do jornal ou teve a impressão de que alguém que não conhecia pessoalmente estava particularmente interessado em você?	NÃO	SIM	SIM	7
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM	SIM →L6a	8
L5a	Alguma vez teve idéias que os seus familiares ou amigos achavam estranhas ou fora da realidade e que eles não compartilhavam com você ? COTAR " SIM " APENAS SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA CLARAMENTE IDÉIAS DELIRANTES HIPOCONDRIACAS OU DE POSSESSÃO, DE CULPA , DE RUÍNA, DE GRANDEZA OU OUTRAS NÃO EXPLORADAS PELAS QUESTÕES DE L1 A L4	NÃO	SIM	SIM	9
b	SE SIM : Atualmente eles acham suas idéias estranhas ?	NÃO	SIM	SIM	10
L6a	Alguma vez ouviu coisas que outras pessoas não podiam ouvir, como, por exemplo, vozes? COTAR " SIM " "BIZARRO" UNICAMENTE SE O(A) ENTREVISTADO(A) RESPONDE SIM À QUESTÃO: Estas vozes comentavam os seus pensamentos ou atos ou ouvia duas ou mais vozes falando entre elas?	NÃO	SIM	SIM	11
b	SE SIM : Ouviu essas coisas/ vozes no último mês?	NÃO	SIM	SIM →L8a	12

FONTE: Amorim, 2000.

continua

Quadro 3 - Item L do MINI para avaliação de síndrome psicótica (conclusão)

L7a	Alguma vez viu alguma coisa ou alguém que outras pessoas presentes não podiam ver, isto é, teve visões quando estava completamente acordado? COTAR "SIM" SE AS VISÕES SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADAS OU DESTOANTES.	NÃO	SIM	13
b	SE SIM : Teve essas visões no último mês? <u>OBSERVAÇÕES DO CLÍNICO:</u>	NÃO	SIM	14
L8b	ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM DISCURSO CLARAMENTE INCOERENTE OU DESORGANIZADO OU APRESENTA UMA PERDA EVIDENTE DAS ASSOCIAÇÕES ?	NÃO	SIM	15
L9b	ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM COMPORTAMENTO CLARAMENTE DESORGANIZADO OU CATATÔNICO?	NÃO	SIM	16
L10b	OS SINTOMAS NEGATIVOS TÍPICAMENTE ESQUIZOFRÊNICOS (EMBOTAMENTO AFETIVO, POBREZA DO DISCURSO, FALTA DE ENERGIA OU DE INTERESSE PARA INICIAR OU TERMINAR AS ATIVIDADES) SÃO PROEMINENTES DURANTE A ENTREVISTA?	NÃO	SIM	17
L11	DE L1 A L10 HÁ PELO MENOS : UMA QUESTÃO «b» COTADA "SIM" BIZARRO OU DUAS QUESTÕES «b» COTADAS "SIM" (NÃO BIZARRO)?	NÃO SIM SÍNDROME PSICÓTICA ATUAL		
L12	DE L1 A L7 HÁ PELO MENOS: UMA QUESTÃO «a» COTADA "SIM" BIZARRO OU DUAS QUESTÕES «a» COTADAS "SIM" (NÃO BIZARRO) ? (VERIFICAR SE OS SINTOMAS OCORRERAM AO MESMO TEMPO) OU L11 É COTADA "SIM" ?	NÃO SIM SÍNDROME PSICÓTICA VIDA INTEIRA		
L13a	SE L12 É COTADA "SIM" E SE HÁ PELO MENOS UM "SIM" DE L1 A L7: O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A4 = SIM) OU PASSADO (A5b = SIM) OU UM EPISÓDIO MANÍACO ATUAL OU PASSADO (D4 = SIM) ?	→ NÃO SIM		
b	SE L13a É COTADA "SIM": Você me disse, há pouco, que teve um (vários) período(s) em que se sentiu deprimido (a) / eufórico(a) / continuamente irritável. Ao longo da sua vida, as idéias ou experiências das quais acabamos de falar, como (CITAR OS SINTOMAS COTADOS "SIM" DE L1 À L7) ocorreram somente durante esse(s) período(s) em que se sentia deprimido (a) / eufórico (a) / continuamente irritável ?	→ NÃO SIM 18		
c	SE L13a É COTADA "SIM": ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (A4) OU UM EPISÓDIO MANÍACO (D4) ASSOCIADO A UMA SÍNDROME PSICÓTICA (L11) ?	NÃO SIM TRANSTORNO DO HUMOR com características psicóticas ATUAL		
d	L13b OU L13c SÃO COTADAS "SIM"?	NÃO SIM TRANSTORNO DO HUMOR com características psicóticas VIDA INTEIRA		

3.4 Avaliação neurofisiológica

O EEG permite o registro não invasivo de atividade coordenada em grandes populações de neurônios com alta resolução temporal. Os potenciais do couro cabeludo medidos pelo EEG refletem a soma dos potenciais pós-sinápticos ao longo dos dendritos apicais de neurônios piramidais orientados perpendicularmente à superfície cortical (Luck, 2005). O EEG e outras técnicas de registro de eletrofisiologia produzem medições de redes cognitivas e sensoriais na forma de oscilações neurais, quase estacionárias que oferecem um índice *in vivo* da função neurofisiológica do nível dos circuitos. Mais significativamente, o equipamento moderno de EEG é altamente móvel e pode ser facilmente transportado para conduzir pesquisas de campo inovadoras em regiões isoladas.

Devido à ausência de estudos anteriores de neurofisiologia humana e animal da perda de função de *IMPA1*, não foi possível usar tal literatura para desenvolver uma hipótese a priori de um biomarcador eletrofisiológico. Portanto, nós nos baseamos no modelo farmacológico mais próximo da inibição do *IMPA1* com uma rica literatura neurofisiológica: o lítio. O trabalho prévio com roedores sugere que o lítio age por meio de uma combinação de inibição de *IMPA1* e redução da expressão de RNAm de *SMIT1* (Y Sade et al., 2016). Em particular, a inibição de lítio de inositol monofosfatase foi mostrada em cultura de células para aumentar as concentrações Inositol fosfato-1 (IP1), que por sua vez mediada a taxa de síntese de fosfoinosítideo (Saiardi and Mudge, 2018). Nós raciocinamos que uma perda de função do *IMPA1* pode resultar em uma ruptura similar do ciclo metabólico do inositol como a administração de lítio, e como tal,

podemos usar estudos de EEG humanos da administração do lítio para gerar hipóteses testáveis. Em estudos de EEG em humanos, descobriu-se que o lítio aumenta os potenciais sensoriais iniciais, aumenta a atividade de baixa frequência no estado de repouso do EEG e aumenta as oscilações beta relacionadas ao evento (Atagün, 2016; Atagün et al., 2015). Embora não esteja claro até que ponto os mecanismos relacionados ao *IMPA1* influenciam especificamente os efeitos do EEG induzido pelo lítio, acreditamos que pesquisas anteriores sobre os efeitos do lítio no EEG humano poderiam oferecer uma estrutura útil para orientar nossas previsões.

Do ponto de vista neuro-funcional, hipotetizamos que os afetados com perda de função em *IMPA1* se assemelham a controles saudáveis sob administração crônica de lítio e mostram atividade de baixa frequência elevada (delta, teta e oscilações alfa) em comparação com os não afetados. Para testar essa hipótese, coletamos registros de EEG em estado de repouso com olhos abertos e olhos fechados e medidas de EEG quantitativas com potência média e variabilidade da banda de frequência.

Trinta participantes da família foram recrutados para participar do estudo eletroencefalográfico. Dos 30, quatro participantes eram MRT59 (4 feminino, 0 masculino). Nove participantes eram portadores heterozigotos (2 do sexo feminino, 7 do sexo masculino), e os 17 restantes eram não portadores (11 do sexo feminino, 6 do sexo masculino). Várias tentativas foram feitas para recrutar pacientes MRT59 adicionais, no entanto, eles eram notavelmente irritáveis e incapazes de se sentar para o EEG. Informações demográficas adicionais sobre os grupos são relatadas na Tabela 4.

Tabela 3 - Informações demográficas dos pacientes avaliados por EEG

Mutação <i>IMPA1</i>	<i>n</i>	Feminino	Masculino	Idade (DP)
HOM	4	4	0	51,5 (5,3)
HET	9	2	7	44,8 (12,6)
WT	17	11	6	45,0 (12,4)

Os dados de EEG em repouso foram coletados em uma sala com ar-condicionado sob olhos abertos e olhos fechados (2 minutos cada). Dados de EEG foram coletados de um ActiCAP (capacete para realização de EEG), de 32 canais com eletrodos Ag/AgCl ativos usando um amplificador BrainAmpMR (Brain Products, Munique, Alemanha) (Figura 7). Os locais do couro cabeludo foram baseados no sistema internacional 10/20. Os dados foram digitalizados a 5000 Hz com um filtro passa-banda de hardware de 0,1 a 1000 Hz. Eletrodos terra e referência foram colocados em AFz e FCz, respectivamente. As impedâncias dos eletrodos foram mantidas em ou abaixo de 20 kΩ. Para os 11 participantes finais (9 WT, 2 HET), a medição da impedância do eletrodo ActiCAP falhou, impedindo o registro preciso das impedâncias. Portanto, os dados on-line do EEG foram avaliados por dois especialistas quanto à qualidade geral. Como um índice adicional de integridade de dados, uma média de execução on-line de potenciais evocados visuais de uma tarefa EEG separada foi revisada durante as gravações para determinar se os dados coletados do EEG eram válidos.



Figura 8 - Coleta do eletroencefalograma quantitativo com ActiCAP

3.4.1. Pré-processamento e análise de EEG

O pré-processamento de dados foi feito offline usando scripts personalizados do Matlab (Mathworks, Natick, MA). Primeiro, os dados contínuos de EEG foram filtrados por notch de 59-61 Hz, seguidos por um filtro passa-banda de 0,2 a 150 Hz. Os dados foram então segmentados em épocas de 2500 ms para identificação de artefatos. Julgamentos e canais individuais foram rejeitados com base na distância estatística das médias e variações dos canais e ensaios. Dados que foram considerados contaminados por artefato foram removidos dos dados, os dados limpos restantes foram submetidos à análise de componentes independentes (ACI). Resumidamente, ACI é uma técnica de separação de fonte de sinal cego que decompõe sinais mistos (por exemplo, EEG do couro cabeludo) em "componentes" não misturados com base em padrões espaciais de atividade. Cada componente ACI atua como um filtro espacial que define fontes exclusivas de atividade por uma soma ponderada de canais EEG que pode ser subtraída dos dados brutos para remover artefatos modelados. Artefatos estereotipados como piscar, movimentos oculares, batimentos cardíacos e artefatos musculares foram visualmente inspecionados e removidos por revisores especialistas. Dados livres de artefatos foram submetidos para uma segunda rodada de avaliação de julgamento e canal. Canais individuais / ensaios superiores a 3 desvios padrão da média da amostra dos dados foram removidos da análise final.

Para avaliar a influência da perda de função de *IMPA1* no perfil espectral do EEG em repouso, duas medidas quantitativas de EEG (EEGq) foram

derivadas das densidades de espectro de potência (DEP) de dados de EEG limpos. Primeiro, a potência de banda média (PBM) foi calculado usando o método de Welch (1967) de média de janela ao longo de uma série temporal. Os tamanhos de janela foram ajustados para metade do comprimento do segmento de dados (isto é, 1250 ms) sem sobreposição de janela para evitar descontinuidades por meio de épocas potencialmente não adjacentes (resolução de frequência final = 0,63 Hz). Os DEPs foram convertidos em DEP relativa ao normalizar a estimativa de cada sujeito pela soma da potência em todas as frequências até 100 Hz. A potência da banda foi então definida como a potência média por meio da 6 banda de frequência canônica: (1) Delta, $\delta < 4$ Hz; (2) teta, $\theta = 4-8$ Hz; (3) alfa, $\alpha = 9-14$ Hz; (4) beta, $\beta = 14-30$ Hz; (5) baixa gama, $\gamma = 31-55$ Hz; (6) alto gama, $\gamma = 65-100$ Hz. Por fim, estimamos a estabilidade da rede oscilatória computando a variabilidade de frequência dominante (VFD) em relação aos ensaios. Em cada janela de 1250 ms, a frequência exibindo a potência máxima foi identificada dentro das bandas de frequência. VFD foi definido como a média dos escores de desvio absoluto (isto é, $VFD = \frac{\sum(|X - \mu_X|)}{n}$). O desvio médio absoluto foi utilizado para reduzir a influência potencial dos ensaios outlier na estimativa da variabilidade (isto em comparação com o desvio padrão). As pontuações de PBM e VFD foram resumidas por estimativas de média dentro de 8 regiões de escalpes do couro cabeludo (frontal esquerdo, frontal mediano, frontal direito, temporal esquerdo, central, temporal direito, parietal, occipital). Os scripts do Matlab utilizados para esta análise podem ser encontrados em <http://github.com/cholab/IMPA1-EEG>.

3.4.2. Análise Estatística

Para testar associações entre o genótipo *IMPA1* e os fenótipos de EEGq observados, empregamos um teste de associação familiar multivariada usando equações de estimativas generalizadas (FBAT-GEE; FBAT-Toolkit v204, <http://sites.google.com/view/fbat-web-page>). (Lange et al., 2003)

Resumidamente, o FBAT, é uma extensão de um FBAT tradicional que testa associações entre a presença alélica e um dado fenótipo enquanto condiciona a hipótese nula da estatística de teste na distribuição fenotípica observada. O FBAT-GEE amplia a estatística tradicional da FBAT dada por $\chi^2 = \frac{(S-E(S))^2}{V_S}$, onde $S = \sum_{i=1}^n t_i x_i$, o valor esperado, $E(S) = \sum_{i=1}^n t_i E(x_i | p_{i1}, p_{i2}) \dots$, e a variação $V_S = \sum_{i=1}^n t_i^2 Var(x_i | p_{i1}, p_{i2})$.

Por esta métrica, tanto o fenótipo quantitativo (isto é, contínuo) ou categórico (isto é, bivariado) pode ser representado como t_i para o i ésimo indivíduo. O valor de x_i codifica para a expressão fenotípica hipotetizada com base na frequência alélica para o marcador de interesse (isto é, dominante, aditivo ou recessivo). Ambos $E(S)$ e V_S definem os parâmetros de normalização para serem condicionais à expressão do genótipo nos pais.

A extensão multivariada substitui S e $E(S)$ pelo vetor m -dimensional \tilde{S} definido como $\tilde{S} = \sum_{i=1}^n t_i (x_i - E(x_i | p_{i1}, p_{i2}))$ onde m é o número de fenótipos sendo testados, e a variância é dada pela matriz $m \times m$ definida como $V_{\tilde{S}} = Var(\tilde{S}) = \sum_{i=1}^n t_i t_i^t Var(x_i | p_{i1}, p_{i2})$

onde t significa transposição vetorial. A estatística final FBAT-GEE é assim dada

$$\text{por } \chi_{FBAT-GEE}^2 = \tilde{S}^t V_{\tilde{S}}^{-1} \tilde{S}$$

que é assintoticamente χ^2 distribuído com graus de liberdade iguais a $k = \text{rank}(V_{\tilde{S}})$. A inferência estatística segue que uma estatística de teste significativa indica a associação entre uma carga alélica e o fenótipo observado é improvável que ocorra por acaso, dada a distribuição observada de alelos nos pais. Desde a deficiência intelectual associada ao *IMPA1* já demonstrou um padrão fortemente recessivo, optamos por usar um modelo FBAT recessivo onde os portadores *aa* são codificados como 1, e os portadores *AA* e *Aa* são codificados como 0.

O modelo FBAT-GEE recessivo foi empregado com base na suposição a priori de que o padrão de herança seguiria o do fenótipo mais global de deficiência intelectual. Entretanto, como os fenótipos neurofisiológicos mais restritos investigados aqui podem mostrar expressão mesmo com carga alélica parcial, como uma etapa exploratória adicional, repetimos nossas análises FBAT-GEE com o modelo aditivo (isto é, $AA = 0$, $Aa = 1$ e $aa = 2$) para identificar fenótipos potenciais que são mais sensíveis a esse carregamento parcial.

Análises estatísticas foram conduzidas na estrutura FBAT-GEE para cada banda de frequência e medida de EEGq, com a região do couro cabeludo atuando como a dimensão multivariada. FBATs univariados foram executados post-hoc dentro de cada região para determinar se os efeitos eram globais ou regionais. Devido ao pequeno tamanho da amostra, à singularidade da mutação identificada na população do estudo e à natureza geralmente exploratória de nossa investigação, todos os testes foram avaliados em $\alpha = 0,05$, não corrigidos.

Portanto, apresentamos a seguinte análise sob o arcabouço da geração de hipóteses e enfatizamos a necessidade de experimentos confirmatórios de acompanhamento.

4. RESULTADOS

4.1 Resultados da avaliação neuropsicológica

A amostra foi composta por 9 adultos com deficiência intelectual por associada ao *IMPA1* (HOM), 5 heterozigotos não afetados (HET) e 4 homozigotos não afetados (WT). No grupo de afetados, todos não tiveram acesso à educação. Já no grupo de portadores heterozigotos, 2 participantes são semianalfabetos, um tem ensino fundamental incompleto e os outros dois têm ensino superior completo. E finalmente, no grupo de não portadores, 2 são semianalfabetos, um tem ensino médio completo e o outro tem nível superior. De acordo com o teste Qui-quadrado, os três grupos não diferiram estatisticamente com relação à educação ($p = .078$). Quanto à idade, a análise de variância (ANOVA) revelou que não houve diferenças estatisticamente significativas ($F_{2/17} = 2.70, p = .99$).

Primeiramente, realizou-se o teste Shapiro Wilk para verificação da distribuição normal dos dados obtidos com a avaliação neuropsicológica. Os resultados do QIV verbal, de execução, bem como os QIs totais (QIT-2 e QIT-4), no grupo com mutação gênica, se desviaram da distribuição normal, apresentando normalidade nos outros dois grupos. Com base nisso, optou-se por utilizar o teste não paramétrico Kruskal-Wallis. Observaram-se diferenças significativas no desempenho cognitivo dos três grupos, tanto nos QIT-4 ($H(2) = 13.33; p < 0.001$), QIT-2 ($H(2) = 13.69; p < 0.001$), verbal (QIV) ($H(2) = 13.33; p < 0.001$), de execução (QIE) ($H(2) = 13.33; p < 0.001$) (Tabela 4). Para análise *post-hoc*, foi utilizado a correção de Bonferroni e os resultados foram avaliados considerando o nível de significância de 0,00167. Comparando os participantes afetados com os participantes heterozigotos não afetados, observou-se que os participantes

afetados tiveram menores QIV ($U = 0$, $r = -0.82$), QIE ($U = 0$; $r = -0.83$), QIT usando 4 subtestes (QIT-4) ($U = 0$, $r = -0.82$) e QIT usando 2 subtestes (QIT-2) ($U = 0$; $r = -0.84$). Da mesma forma, comparando afetados com os familiares não portadores (WT), observou-se também que os afetados tiveram menores índices de QIV ($U = 0$, $r = -0.76$), QIE ($U = 0$, $r = -0.78$), QIT-4 ($U = 0$, $r = -0.76$), QIT-2 ($U = 0$, $r = -0.78$). Contudo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os não portadores heterozigotos (HET) e não portadores (WT) ($p > 0.0167$). Na tabela 5 os dados estão os indivíduos avaliados, com os dados sócio-demográficos e resultados da avaliação neuropsicológica.

Tabela 4 - QIs dos participantes afetados (HOM), heterozigotos não afetados (HET) e homozigotos não afetados (WT).

	HOM (n = 9)	HET (n = 5)	WT (n = 4)
QIV média (DP)	47,11 (2,80)	77,00 (14,81)	85,0 (19,05)
QIE média (DP)	46,00 (1,58)	85,40 (10,99)	87,50 (15,99)
QIT-4 média (DP)	41,33 (1,80)	75,20 (12,85)	86,25 (18,19)
QIT-2 média (DP)	43,33 (5,07)	79,20 (13,21)	91,75 (12,55)

Tabela 5 - Dados sociodemográficos e das avaliações neuropsicológicas de cada participante

Nome	Grupo	Idade	Educação	VC	C	SM	RM	QIV	QIE	QIT-4
Pac. 1	HOM	54,2	SA	0/1	0/1	0/1	0/1	45	45	40
Pac. 2	HOM	48,0	SA	17/3	0/1	3/1	1/1	52	47	44
Pac. 3	HOM	50,5	SA	11/2	0/1	2/1	3/2	48	49	43
Pac. 4	HOM	64,1	SA	3/1	0/1	4/2	0/1	48	45	41
Pac. 5	HOM	43,8	SA	0/1	0/1	0/1	0/1	45	45	40
Pac. 6	HOM	60,5	SA	0/1	0/1	0/1	0/1	45	45	40
Pac. 7	HOM	56,10	SA	8/1	0/1	1/1	0/1	45	45	40
Pac. 8	HOM	53,2	SA	16/3	0/1	2/1	2/2	51	48	44
Pac. 9	HOM	51,0	SA	2/1	0/1	2/1	0/1	45	45	40
Fam. 1	HET	54,4	ES	49/10	28/9	27/8	20/8	93	93	91
Fam. 2	HET	63,0	EF	23/4	9/5	9/3	7/4	64	70	63
Fam. 3	HET	89,11	SA	29/6	4/6	11/5	9/10	76	90	79
Fam. 4	HET	84,90	SA	24/5	2/4	2/2	2/5	61	69	61
Fam. 5	HET	55,40	ES	41/8	10/6	28/9	13/6	91	78	82
Fam. 6	WT	46,90	EM	58/8	29/6	36/9	26/6	107	99	104
Fam. 7	WT	75,10	SA	27/6	2/4	2/1	9/8	62	77	66
Fam. 8	WT	37,00	ES	46/9	49/11	34/9	25/10	95	102	99
Fam. 9	WT	65,03	SA	45/9	5/5	17/6	8/5	86	72	76

4.2 Resultados da avaliação de deficiência e dependência

Aplicamos o instrumento nos nove pacientes com DI associado ao *IMPA1*, por meio de entrevista com os seus cuidadores direto, para a avaliação do perfil de deficiência e dependência de terceiros dos pacientes com MRT59, por meio da Medida de Independência Funcional (MIF).

Seu objetivo primordial é avaliar de forma quantitativa a carga de cuidados demandada por uma pessoa para a realização de uma série de tarefas motoras e cognitivas de vida diária. Entre as atividades avaliadas estão os autocuidados, transferências, locomoção, controle esfinteriano, comunicação e cognição social, que inclui memória, interação social e resolução de problemas. Cada uma dessas atividades é avaliada e recebe uma pontuação que parte de 1 (dependência total) a 7 (independência completa), assim a pontuação total varia de 18 a 126. Estão descritos dois domínios na MIF, o motor e o cognitivo.

Na análise global em que se avaliam itens motores e cognitivos, houve variação do escore global de 29 a 101, com média global dos itens variando entre 1,61 a 5,61 (tabela 6). Quando consideramos apenas os últimos 5 itens que correspondem ao domínio cognitivo, existe uma variação de escore total de 7 a 23 com média variando de 1,8 a 4,6 (tabela 7). Considerando cada domínio, o teste não paramétrico Friedman revelou que a maior dificuldade foi em Comunicação (MC) ($m = 2,72 \pm 1,03$) e Cognição Social (MCS) ($m = 2,85 \pm 1,20$) ($p = 0,013$), o que os coloca em um nível de máxima assistência, definido por utilizar menos que 50% do esforço necessário para completar a tarefa, mas não necessita de auxílio total. A menor dificuldade foi em mobilidade/transferência ($m = 6,03 \pm 1,83$), revelando uma independência modificada, ou seja, capacidade de realização de tarefas com recursos auxiliares, necessitando de mais tempo (Vide Figura 8).

De acordo com o teste de correlação de *Spearman*, observou-se uma relação positiva entre o QIT e o índice de comunicação obtido pela MIF ($r = 0,79$; $p = 0,011$) e entre QIT e o índice Cognitivo Social ($r = 0,82$; $p = 0,006$).

Tais resultados os colocam entre os níveis de máxima assistência que são definidos por utilizar menos que 50% do esforço necessário para completar a tarefa, mas não necessita auxílio total e mínima assistência em que se necessita uma mínima quantidade de assistência, um simples tocar, possibilitando a execução da atividade, realiza 75% do esforço necessário na tarefa.

Tabela 6 - Resultado da avaliação completa da MIF

PACIENTES	CUIDADOS PESSOAIS					CONTROLE ESFICTERIANO			MOBILIDADE/ TRANSFERÊNCIAS			LOCOMOÇÃO		COGNITIVO SOCIAL					TOTAL	MÉDIA
	A	AC	B	VTS	VTI	HI	CV	CI	C/C/CR	Ba	BC	A/CR	E	C	Ex	IS	RP	M		
Pac. 1	2	1	1	2	2	1	7	7	7	7	7	7	4	2	2	2	2	2	65	3,61
Pac. 2	2	1	2	6	6	1	7	7	7	7	7	7	4	4	4	4	4	4	84	4,66
Pac. 3	4	4	4	3	3	3	7	7	7	7	7	7	7	4	4	5	2	3	88	4,88
Pac. 4	2	2	2	6	6	1	6	6	6	6	6	7	6	2	2	3	3	3	75	4,16
Pac. 5	2	1	1	2	2	1	1	2	6	6	6	6	2	1	2	1	1	2	45	2,50
Pac. 6	2	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1	3	3	2	2	2	1	2	29	1,61
Pac. 7	2	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	5	3	3	5	2	3	95	5,27
Pac. 8	3	4	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	5	4	4	5	5	5	101	5,61
Pac. 9	4	3	2	6	6	6	6	6	6	6	6	6	3	2	2	2	2	2	76	4,22

Legenda: A = alimentação; AC = auto cuidado; A/CR = andar/ cadeira de rodas B = banhar-se; Ba = banheiro; BC = banho de chuveiro; C = compreensão; CI = controle intestinal; CV = controle vesical; C/C/CR = cama/ cadeira/ cadeira de rodas; E = escadas; Ex = expressão; HI = higiene íntima; IS = interação social; M = memória; RP= resolver problemas; VTI = vestir tronco inferior; VTS = vestir tronco superior

Tabela 7 - Resultados das avaliações do domínio cognitivo da MIF

PACIENTES	COMUNICAÇÃO					COGNITIVO SOCIAL	
	C	Ex	IS	RP	M	TOTAL	MÉDIA
Pac. 1	2	2	2	2	2	10	2
Pac. 2	4	4	4	4	4	20	4
Pac. 3	4	4	5	2	3	18	3,6
Pac. 4	2	2	3	3	3	13	2,6
Pac. 5	1	2	1	1	2	7	1,4
Pac. 6	2	2	2	1	2	9	1,8
Pac. 7	3	3	5	2	3	16	3,2
Pac. 8	4	4	5	5	5	23	4,6
Pac. 9	2	2	2	2	2	10	2

Legenda: A = alimentação; AC = auto cuidado; A/CR = andar/ cadeira de rodas B = banhar-se; Ba = banheiro; BC = banho de chuveiro; C = compreensão; CI = controle intestinal; CV = controle vesical; C/C/CR = cama/ cadeira/ cadeira de rodas; E = escadas; Ex = expressão; HI = higiene íntima; IS = interação social; M = memória; RP= resolver problemas; VTI = vestir tronco inferior; VTS = vestir tronco superior

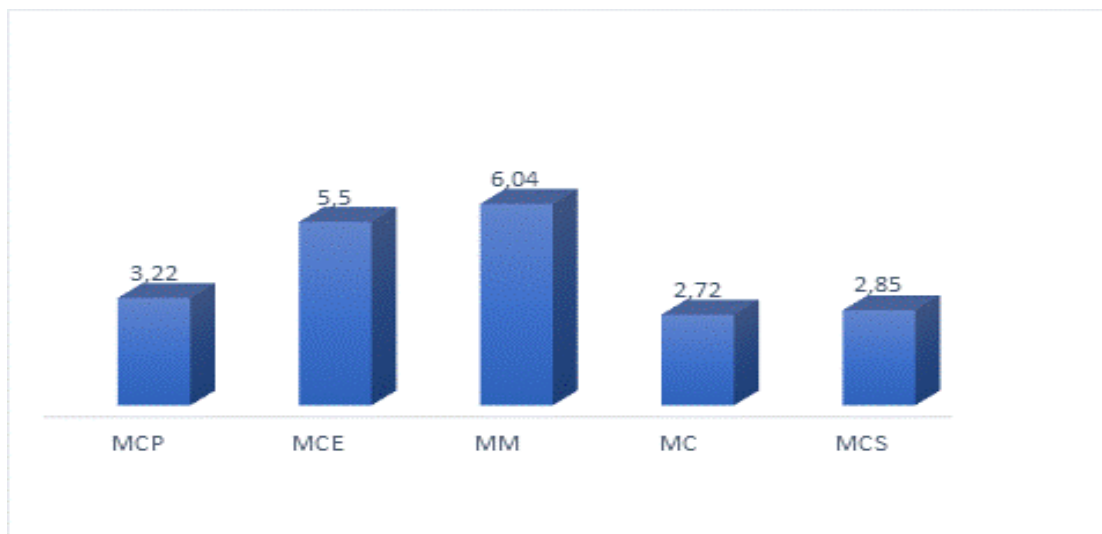


Figura 9 - Dependência funcional em pacientes com DI associado ao *IMPA1*.

Legenda: MCP: média cuidados pessoais; MCE: média controle esfinteriano; MC: média comunicação; MCS: média comunicação social; MM: média mobilidade

4.3 Resultados da avaliação de psicose como comorbidade

Todos os participantes foram avaliados para comorbidades neuropsiquiátricas por meio do Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI-5.0, versão em português). Oito participantes foram identificados como exibindo sintomas de psicose (2 HOM, 3 HET e 3 WT); no entanto, não observamos relação estatística entre o genótipo e a presença de sintomas psicóticos (Fisher's Exact Tests, todos $p > 0,50$). A maioria dos participantes estava tomando medicamentos (antipsicóticos: 1 HOM, 2 HET, 1 WT, benzodiazepínicos: 1 HOM, 1 HET, 3 WT, antidepressivos: 1 WT, anti-hipertensivos: 1 HOM, 4 HET, 5 WT; hipoglicemiante oral: 1 HET; alopurinol: 1

WT). O resultado da avaliação de psicose entre os 3 diferentes grupos está relatado na Tabela 9.

Tabela 8 - Diagnóstico de transtorno psicótico nos grupos HOM, HET e WT

Mutação <i>IMPA1</i>	<i>n</i>	Fem.	Masc.	Psicose	Idade (DP)
HOM ^{+/+}	4	4	0	2	51,5 (5,3)
HET ^{+/-}	9	2	7	3	44,8 (12,6)
WT ^{-/-}	17	11	6	3	45,0 (12,4)

4.4 Resultados da avaliação neurofisiológica

Medidas quantitativas de EEG, incluindo a potência média e a variabilidade da frequência dominante, foram extraídas de dados de EEG em repouso de 30 participantes (17 WT, 9 HET, 4 HOM). Desta amostra, 27 indivíduos (14 WT, 9 HET, 4 HOM) foram das oito famílias informativas escolhidas para a nossa análise.

Ambas as medidas quantitativas de EEG foram transformadas em log natural antes dos testes FBAT para melhor aproximar uma distribuição normal. Realizamos análise FBAT para avaliar a associação entre variantes patogênicas em *IMPA1* e os nossos fenótipos quantitativos (i. E., PBM e VFD). Veja as Tabelas 8 e 9 para um resumo dos resultados. Primeiro, uma FBAT-GEE multivariada foi realizada para cada uma das 6 bandas de frequência em todas as regiões do couro cabeludo; associações significativas foram encontradas com a potência da banda θ ($\chi^2 = 18,451$, $p = 0,018$) e a variabilidade dominante da

banda α ($\chi^2 = 19,771$, $p = 0,011$) para a condição olhos abertos e variabilidade dominante da banda θ ($\chi^2 = 15,848$, $p = 0,045$) para a condição de olhos fechados. Com estas bandas de frequência identificadas, as 8 regiões individuais do couro cabeludo foram subsequentemente testadas com análise univariada. Para a condição de olhos abertos, o poder θ menor que o esperado na região frontal do couro cabeludo foi significativamente associado ($Z = -2,211$, $p = .027$) com o alelo mutado, enquanto o poder θ acima do esperado na região frontal do couro cabeludo foi significativamente associada ($Z = 2.248$, $p = ,025$) com o alelo de tipo selvagem (ver Tabela 3). Para a condição olhos fechados, a variabilidade θ dominante sobre a região do couro cabeludo central foi significativamente associada ($Z = 2,411$, $p = 0,016$) com o alelo mutado, enquanto a variabilidade dominante θ sobre a região parietal do couro cabeludo foi significativamente associada ($Z = -2,329$, $p = 0,020$) com o alelo de tipo selvagem (ver Tabela 5). FBATs univariados não mostraram associações significativas para alfa, indicando um efeito geral em todo o couro cabeludo para a variabilidade dominante da banda- α .

Como observado acima, realizamos análises FBAT-GEE utilizando o modelo aditivo como uma análise exploratória. Isso mostrou uma associação significativa ($\chi^2 = 16,388$, $p = 0,037$) entre a potência da banda θ e o alelo mutado para a condição de olhos abertos. Análise univariada mostrou poder θ menor do que o esperado sobre a região frontal do couro cabeludo frontal foi encontrado para ser significativamente associado ($Z = -2,542$, $p = 0,011$).

Tabela 9 - FBAT GEE com os olhos abertos

	Alelo	Freq.	Df.	Recessivo		Aditivo	
				X ²	P	X ²	P
Pot. de banda							
média							
Delta	1	0,836	8	9.220	0,3241	-	-
	2	0,164	8	11.235	0,1888	11,426	0,1787
Teta	1	0,836	8	18.451	0,0181*	-	-
	2	0,164	8	11.220	0,1895	16,388	0,0372
Alfa	1	0,836	8	13.891	0,0847	-	-
	2	0,164	8	8.957	0,3459	14,097	0,0793
Beta	1	0,836	8	11.385	0,1808	-	-
	2	0,164	8	11.364	0,1819	10,728	0,2176
Gama 1	1	0,836	8	7.371	0,4972	-	-
	2	0,164	8	10.567	0,2275	9,196	0,3261
Gama 2	1	0,836	8	8.811	0,3585	-	-
	2	0,164	8	11.431	0,1785	12,598	0,1265
Variabilidade							
Freq. Dominante							
Delta	1	0,836	8	5.703	0,6805	-	-
	2	0,164	8	11.948	0,1535	10.175	0,2530
Teta	1	0,836	8	11.101	0,1961	-	-
	2	0,164	8	9.636	0,2915	12.961	0,1132
Alfa	1	0,836	8	19.771	0,0112*	-	-
	2	0,164	8	5.415	0,7124	11.427	0,1786
Beta	1	0,836	8	5.137	0,7428	-	-
	2	0,164	8	5.788	0,6710	6.108	0,6351
Gama 1	1	0,836	8	8.782	0,3610	-	-
	2	0,164	8	5.718	0,6788	8.791	0,3603
Gama 2	1	0,836	8	12.742	0,1210	-	-
	2	0,164	8	1.749	0,9878	7.530	0,4806

Tabela 10 - FBAT GEE com os olhos fechados

	Alelo	Freq.	Df.	Recessivo		Aditivo	
				X ²	P	X ²	P
Pot. de banda							
média							
Delta	1	0,836	8	7.534	0,4802	-	-
	2	0,164	8	5.859	0,6630	8.326	0,4023
Teta	1	0,836	8	15.366	0,0524	-	-
	2	0,164	8	9.769	0,2816	14.265	0,0751
Alfa	1	0,836	8	10.257	0,2474	-	-
	2	0,164	8	10.917	0,2065	14.115	0,0788
Beta	1	0,836	8	11.398	0,1802	-	-
	2	0,164	8	6.49	0,5925	10.214	0,2503
Gama 1	1	0,836	8	8.878	0,3527	-	-
	2	0,164	8	8.486	0,3875	11.915	0,1550
Gama 2	1	0,836	8	5.378	0,7165	-	-
	2	0,164	8	7.796	0,4537	7.854	0,4478
Variabilidade							
Freq. Dominante							
Delta	1	0,836	8	9.147	0,3301	-	-
	2	0,164	8	8.009	0,4326	12.291	0,1387
Teta	1	0,836	8	15.848	0,0446*	-	-
	2	0,164	8	10.01	0,2644	13.985	0,0822
Alfa	1	0,836	8	15.264	0,0542	-	-
	2	0,164	8	8.499	0,3863	14.543	0,0687
Beta	1	0,836	8	8.618	0,3756	-	-
	2	0,164	8	9.717	0,2855	12.228	0,1413
Gama 1	1	0,836	8	9.717	0,2855	-	-
	2	0,164	8	8.698	0,3684	12.144	0,1449
Gama 2	1	0,836	8	6.865	0,5513	-	-
	2	0,164	8	9.659	0,2898	10.571	0,2272

5. DISCUSSÃO

Durante estudo de prospecção de novas doenças genéticas no nordeste brasileiro, projeto de pesquisa e extensão da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), denominado Genética no Sertão, com colaboração da Universidade de São Paulo (USP), identificamos por meio de sequenciamento de última geração, variante em homozigose do tipo frame shift no gene Inositol Monofosfatase 1 (*IMPA1*), que se mostrou associada a uma doença não descrita anteriormente na literatura científica, em uma grande família consanguínea com indivíduos afetados com deficiência intelectual grave e comportamento paranoide sem dismorfismos associados (Figueiredo T et al, 2015). Após a descrição inicial, uma melhor caracterização clínica do perfil neurocognitivo, neurofisiológico, psiquiátrico e de dependência de terceiros ainda eram extremamente importantes.

Neste trabalho fizemos a caracterização clínica, neuropsicológica e neurofisiológica dos indivíduos com deficiência intelectual associada ao *IMPA1* por meio de avaliação neuropsicológica com uso do instrumento WASI com grupo controle de familiares portadores e não portadores. Avaliamos o perfil de dependência de terceiros por meio do instrumento MIF. Do ponto de vista psiquiátrico aplicamos o instrumento Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI-6.0, versão em português) com foco nos sintomas de psicose. A avaliação neurofisiológica foi realizada por meio de registros de EEG em estado de repouso com olhos abertos e olhos fechados e medidas de EEG quantitativas com potência média e variabilidade da banda de frequência.

A avaliação neuropsicológica com o WASI demonstrou que todos os afetados têm diagnóstico de deficiência intelectual moderada a grave com variação de QI total (QIT4) de 40 a 44, com acometimento homogêneo tanto de funções verbais como executivas, com diferença estatística bastante significativa em relação aos familiares controles. Não houve diferença estatística entre os portadores heterozigotos e os não portadores. Na aplicação dos itens do domínio cognitivo da MIF, observamos que todos os afetados necessitam de auxílio de terceiros variando entre a necessidade de máxima a mínima assistência, o que os classifica como deficientes graves.

Apesar da observação inicial de alterações comportamentais do tipo paranoide nos afetados e presença de vários familiares com diagnóstico de esquizofrenia, a avaliação com o instrumento MINI-5.0 não observou relação estatística entre o genótipo e a presença de sintomas psicóticos (Fisher's Exact Tests, todos $p > 0,50$).

Nós identificamos um fenótipo eletrofisiológico que não seguiu as previsões de aumento de potência de baixa frequência, encontrados em pacientes intoxicados por lítio, e sim que a perda de função de *IMPA1* estava associada a decréscimos relativos na potência da banda teta frontal, bem como variabilidade da banda alfa alterada sem especificidade regional durante a condição de olhos abertos. Para a condição de olhos fechados, houve variabilidade da frequência teta dominante alterada nas regiões central e parietal (Walker-Pessoa et al, 2019). Em um paciente avaliado não foram encontradas alterações estruturais ou metabólicas na ressonância magnética de encéfalo com espectroscopia.

6. CONCLUSÕES

Nossos resultados revelaram que os pacientes MRT59 são igualmente afetados nas funções cognitivas verbais e executivas. Se usarmos apenas os critérios psicométricos da CID-10, os pacientes MRT59 seriam classificados como deficientes intelectuais moderados a graves, mas quando também os avaliamos com uma ferramenta de avaliação de dependência de terceiros como a MIF, podemos entender que eles têm deficiência grave de acordo com os critérios do DSM-5, devido a dependência relevante de seus cuidadores.

A frequência de psicose no grupo de pacientes MRT59 e de portadores heterozigotos não difere do encontrado nos familiares não portadores.

O padrão no EEGq dos pacientes com MRT59 ficou bem consistente com os achados de: decréscimos relativos na potência da banda teta frontal, bem como variabilidade da banda alfa alterada sem especificidade regional durante a condição de olhos abertos. Para a condição de olhos fechados, houve variabilidade da frequência teta dominante alterada nas regiões central e parietal. Este padrão servirá posteriormente como auxílio diagnóstico para se aumentar o índice de suspeição pré-testagem genética, ou como validação de variantes encontradas em exames de NGS que possam ser categorizadas como variantes de significado incerto (VUS).

A explicação da base genética e do mecanismo patológico, serviram para uma orientação familiar, assim como criaram um subsídio para um aconselhamento genético adequado. As famílias expressaram grande contentamento com os atendimentos dos diversos profissionais envolvidos na

pesquisa, assim como com todas as informações que receberam. Estudos serão necessários para examinar se a suplementação precoce com Inositol pode trazer benefícios aos pacientes com MRT59. Os pacientes MRT59 devem ser acompanhados por profissionais de saúde de forma interdisciplinar.

7. ANEXOS

Anexo A – Quadro 1 - Mental retardation, autosomal recessive - PS249500 -

62 entradas

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
1p34.1	Intellectual developmental disorder, autosomal recessive 12	AR	3	611090	ST3GAL3, SIAT6, ST3GALII, MRT12, DEE15	606494
1p21.1-p13.3	Mental retardation, autosomal recessive, 4	AR	2	611107	MRT4	611107
1p13.3	Mental retardation, autosomal recessive 60	AR	3	617432	TAF13, TAF2K, MRT60	600774
1p13.3	Mental retardation, autosomal recessive 48	AR	3	616269	SLC6A17, NTT4, MRT48	610299
1q24.3	Glycosylphosphatidylinositol biosynthesis defect 16	AR	3	617816	PIGC, GPI2, GPIBD16, MRT62	601730
1q32.1	Mental retardation, autosomal recessive 65	AR	3	618109	KDM5B, JARID1B, PUT1, PLU1, RBBP2H1A, MRT65	605393
1q43	Mental retardation, autosomal recessive 47	AR	3	616193	FMN2, MRT47	606373
2q11.2	?Mental retardation, autosomal recessive, 52	AR	3	616887	LMAN2L, VIPL, MRT52	609552
2q22.1	Mental retardation, autosomal recessive 51	AR	3	616739	HNMT, MRT51	605238

Anexo A – Quadro 1 – Mental retardation, autosomal recessive - PS249500 -

62 entradas (continuação)

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
2q31.1	Intellectual developmental disorder, autosomal recessive 72	AR	3	618665	METTL5, HSPC133, MRT72	618628
2q33.1	Mental retardation, autosomal recessive 42	AR	3	615802	PGAP1, MRT42	611655
3p26.2	Mental retardation, autosomal recessive 2	AR	3	607417	CRBN, MRT2	609262
3q12.3	Intellectual developmental disorder, autosomal recessive 69	AR	3	618383	ZBTB11, MRT69	618181
3q25.32	Intellectual developmental disorder, autosomal recessive 70	AR	3	618402	RSRC1, SRRP53, MRT70	613352
3q26.2- q26.3	Mental retardation, autosomal recessive 54	AR	3	617028	TNIK, KIAA0551, MRT54	610005
4p16.3	Mental retardation, autosomal recessive 53	AR	3	616917	PIGG, GPI7, MRT53	616918
4q12- q13.1	Mental retardation, autosomal recessive 31	AR	2	614329	MRT31	614329
4q26	Mental retardation, autosomal recessive 1	AR	3	249500	PRSS12, BSSP3, MRT1	606709

Anexo A – Quadro 1 – Mental retardation, autosomal recessive - PS249500 -

62 entradas (continuação)

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
4q27-q28.2	Mental retardation, autosomal recessive 29	AR	2	614333	MRT29	614333
5p15.31	Mental retardation, autosomal recessive 5	AR	3	611091	NSUN2, TRM4, SAKI, MISU, MRT5	610916
5q32	?Mental retardation, autosomal recessive 63	AR	3	618095	CAMK2A, KIAA0968, CAMKA, MRD53, MRT63	114078
5q33.1	Mental retardation, autosomal recessive 46	AR	3	616116	NDST1, HSST, MRT46	600853
6p12.2-q12	Mental retardation, autosomal recessive 24	AR	2	614345	MRT24	614345
6q12-q15	Mental retardation, autosomal recessive 30	AR	2	614342	MRT30	614342
6q16.3	Mental retardation, autosomal recessive, 6	AR	3	611092	GRIK2, GLUR6, MRT6	138244
6q23.2	Mental retardation, autosomal recessive 18	AR	3	614249	MED23, MRT18	605042
6q26-q27	Mental retardation, autosomal recessive 28	AR	2	614347	MRT28	614347
8p22	Mental retardation, autosomal recessive 7	AR	3	611093	TUSC3, M33, D8S1992, MRT7, MRT22	601385

Anexo A – Quadro 1 – Mental retardation, autosomal recessive - PS249500 -

62 entradas (continuação)

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype		Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
			mapping key	Phenotype MIM number		
8p12	Mental retardation, autosomal recessive 39	AR	3	615541	TTI2, C8orf41, MRT39	614426
8q21.13	Mental retardation, autosomal recessive 59	AR	3	617323	IMPA1, MRT59 TAF2, TAF2B, TAFII150, CIF150,	602064
8q24.12	Mental retardation, autosomal recessive 40	AR	3	615599	MRT40	604912
8q24.3	Mental retardation, autosomal recessive 13	AR	3	613192	TRAPPC9, NIBP, KIAA1882, MRT13	611966
9p23- p13.3	Mental retardation, autosomal recessive 16	AR	2	614208	MRT16	614208
9p13.3	Mental retardation, autosomal recessive 61	AR	3	617773	RUSC2, KIAA0375, IPORIN, MRT61	611053
9q34.3	Rafiq syndrome	AR	3	614202	MAN1B1, MRT15	604346
10q21.2	Mental retardation, autosomal recessive, 37	AR	3	615493	ANK3, MRT37	600465
11p15.4	Mental retardation, autosomal recessive 67	AR	3	618295	EIF3F, EIF3S5, MRT67	603914
11p13- q14.1	Mental retardation, autosomal recessive 23	AR	2	614344	MRT23	614344
11q22.3	Intellectual developmental disorder, autosomal recessive 71	AR	3	618504	ALKBH8, ABH8, MRT71	613306

Fonte: OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man, 2021)

continua

Anexo A – Quadro 1 – Mental retardation, autosomal recessive - PS249500 -

62 entradas (continuação)

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype		Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
			mapping key	Phenotype MIM number		
	Mental retardation, autosomal					
12p13.32	recessive 66	AR	3	618221	C12orf4	616082
	Mental retardation, autosomal					
12q13.11-	recessive 25	AR	2	614346	MRT25	614346
	q15					
	Mental retardation, autosomal					
	recessive 34, with variant				CRADD, RAIDD,	
12q22	lissencephaly	AR	3	614499	MRT34	603454
					WASHC4,	
	?Mental retardation, autosomal				KIAA1033, SWIP,	
12q23.3	recessive 43	AR	3	615817	MRT43	615748
	Mental retardation, autosomal					
14q11.2-	recessive, 9/26	AR	2	611095	MRT9, MRT26	611095
	q12				ZC3H14, SUT2,	
	Mental retardation, autosomal					
14q31.3	recessive 56	AR	3	617125	MRT56	613279
	Mental retardation, autosomal				HERC2, SHEP1,	
15q13.1	recessive 38	AR	3	615516	MRT38	605837
	?Mental retardation, autosomal				EDC3, YJDC,	
15q24.1	recessive 50	AR	3	616460	MRT50	609842
	Mental retardation, autosomal				LINGO1, LRRN6A,	
15q24.3	recessive 64	AR	3	618103	LERN1, MRT64	609791
	Mental retardation, autosomal				LINS1, WINS1,	
15q26.3	recessive 27	AR	3	614340	FLJ10583, MRT27	610350
	Mental retardation, autosomal					
16p12.2-	recessive 10/20	AR	2	611096	MRT10, MRT20	611096
	q12.1					

Anexo A – Quadro 1 – Mental retardation, autosomal recessive - PS249500 -
62 entradas (conclusão)

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype		Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
			mapping key	Phenotype MIM number		
	?Mental retardation, autosomal				FBXO31, FBX31, FBXO14, FBX14,	
16q24.2	recessive 45	AR	3	615979	MRT45	609102
17p13.2-	Mental retardation, autosomal					
p13.1	recessive 33	AR	2	614341	MRT33	614341
17q21.31-	Mental retardation, autosomal					
q22	recessive 35	AR	2	615162	MRT35	615162
	Mental retardation, autosomal				METTL23,	
17q25.1	recessive 44	AR	3	615942	C17orf95, MRT44	615262
	Mental retardation, autosomal				ELP2, STATIP1,	
18q12.2	recessive 58	AR	3	617270	MRT58	616054
	Mental retardation, autosomal				ADAT3, TAD3,	
19p13.3	recessive 36	AR	3	615286	MRT36	615302
	Mental retardation, autosomal				TRMT1, TRM1,	
19p13.13	recessive 68	AR	3	618302	MRT68	611669
	Mental retardation, autosomal					
19p13.12	recessive 3	AR	3	608443	CC2D1A, MRT3	610055
	Mental retardation, autosomal				TECR, GPSN2,	
19p13.12	recessive 14	AR	3	614020	TER, SC2, MRT14	610057
19q13.2-	Mental retardation, autosomal					
q13.3	recessive, 11	AR	2	611097	MRT11	611097
	Mental retardation, autosomal					
19q13.32	recessive 41	AR	3	615637	KPTN, 2E4, MRT41	615620
	Mental retardation, autosomal				MBOAT7, BB1,	
19q13.42	recessive 57	AR	3	617188	LENG4, MRT57	606048

Anexo B – Quadro 2 - Mental retardation, autosomal dominant - PS156200 - 65 entradas

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
1p36.33	Mental retardation, autosomal dominant 42	AD	3	616973	GNB1, MRD42, MDS ARID1A, C1orf4, B120, SMARCF1, MRD14,	139380
1p36.11	Coffin-Siris syndrome 2	AD	3	614607	CSS2 POGZ, KIAA0461,	603024
1q21.3	White-Sutton syndrome	AD	3	616364	MRD37, WHSUS GATAD2B, KIAA1150,	614787
1q21.3	GAND syndrome	AD	3	615074	p68, GANDS ASH1L, KIAA1420, ASH1,	614998
1q22	Mental retardation, autosomal dominant 52	AD	3	617796	MRD52 ZBTB18, ZNF238, RP58,	607999
1q44	Mental retardation, autosomal dominant 22	AD	3	612337	MRD22 MYT1L, KIAA1106,	608433
2p25.3	Mental retardation, autosomal dominant 39	AD	3	616521	MRD39	613084
2q23.1	Mental retardation, autosomal dominant 1	AD	3	156200	MBD5, KIAA1461, MRD1	611472
3p25.3	Mental retardation, autosomal dominant 23	AD	3	615761	SETD5, KIAA1757	615743
3p22.1	Neurodevelopmental disorder with spastic diplegia and visual defects	AD	3	615075	CTNNB1, NEDSDV, EVR7	116806
3q22.3	Mental retardation, autosomal dominant 47	AD	3	617635	STAG1, MRD47	604358

Anexo B – Quadro 2 – Mental retardation, autosomal dominant - PS156200 -

65 entradas (continuação)

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
3q26.32	Mental retardation, autosomal dominant 41 Intellectual developmental disorder	AD	3	616944	TBL1XR1, TBLR1, IRA1, C21, MRD41	608628
3q27.1	60 with seizures	AD	3	618587	AP2M1, CLAPM1, MRD60	601024
4q31.1	Mental retardation, autosomal dominant 50 Intellectual developmental disorder,	AD	3	617787	NAA15, NARG1, NATH, MRD50	608000
5p15.2	with microcephaly Intellectual developmental disorder,	AD	3	617061	TRIO, MRD44, MRD63	601893
5p15.2	with macrocephaly Mental retardation,	AD	3	618825	TRIO, MRD44, MRD63, COL4A3BP, GPBP,	601893
5q13.3	autosomal dominant 34 Mental retardation, stereotypic movements, epilepsy, and/or cerebral malformations	AD	3	616351	CERT, MRD34, MEF2C, C5DELq14.3,	604677
5q14.3	malformations Chromosome 5q14.3	AD	3	613443	DEL5q14.3, MEF2C, C5DELq14.3,	600662
5q14.3	deletion syndrome	AD	4	613443	DEL5q14.3	600662

Fonte: OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man, 2021)

continua

Anexo B – Quadro 2 – Mental retardation, autosomal dominant - PS156200 –
entradas (continuação)

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
5q31.3	Mental retardation, autosomal dominant 31	AD	3	616158	PURA, PUR1, MRD31	600473
5q32	Mental retardation, autosomal dominant 53	AD	3	617798	CAMK2A, KIAA0968, CAMKA, MRD53, MRT63	114078
6p21.32	Mental retardation, autosomal dominant 5	AD	3	612621	SYNGAP1, MRD5	603384
6p21.1	Mental retardation, autosomal dominant 35	AD	3	616355	PPP2R5D, MRD35	601646
6q13	Mental retardation, autosomal dominant 46	AD	3	617601	KCNQ5, MRD46	607357
6q14.3	Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 64	AD	3	619188	ZNF292, ZFP292, KIAA0530, MRD64	616213
6q22.1	Mental retardation, autosomal dominant 55, with seizures	AD	3	617831	NUS1, NGBR, C6orf68, CDG1AA, MRD55	610463
6q24.2	Mental retardation, autosomal dominant 43	AD	3	616977	HIVEP2, MRD43, ARID1B, BAF250B,	143054
6q25.3	Coffin-Siris syndrome 1, Mental retardation,	AD	3	135900	KIAA1235, MRD12, CSS1	614556
7p22.1	Mental retardation, autosomal dominant 48	AD	3	617751	RAC1, MRD48	602048
7p13	Mental retardation, autosomal dominant 54	AD	3	617799	CAMK2B, MRD54	607707

Fonte: OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man, 2021)

continua

Anexo B – Quadro 2 – Mental retardation, autosomal dominant - PS156200 -

65 entradas (continuação)

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
7q11.22	Mental retardation, autosomal dominant 26	AD	3	615834	KIAA0442, MRD26, AUTS2	607270
7q36.2	Mental retardation, autosomal dominant 33		3	616311	DPP6, VF2, MRD33	126141
9p24	Mental retardation, autosomal dominant 2	AD	4	614113	MRD2	614113
9q34.11	Mental retardation, autosomal dominant 58	AD	3	618106	SET, MRD58	600960
9q34.3	Kleefstra syndrome 1	AD	3	610253	EHMT1, EUHMTASE1, KMT1D, DEL9q34, KLEFS1	607001
10p15.3	Mental retardation, autosomal dominant 30	AD	3	616083	ZMYND11, BS69, BRAM1, MRD30	608668
10q22.2	Mental retardation, autosomal dominant 59	AD	3	618522	CAMK2G, CAMKG, MRD59	602123
11p15.5	Vulto-van Silfout-de Vries syndrome	AD	3	615828	DEAF1, SPN, ZMYND5, VSVS, NEDHEL	602635
11q13.1	Coffin-Siris syndrome 7	AD	3	618027	DPF2, REQ, UBID4, CSS7	601671
11q13.1- q13.2	Schuurs-Hoeijmakers syndrome	AD	3	615009	PACS1, SHMS, MRD17	607492
11q13.2	Mental retardation, autosomal dominant 51	AD	3	617788	KMT5B, SUV420H1, CGI85, MRD51	610881
11q24.2	Mental retardation, autosomal dominant 4	AD	2	612581	MRD4	612581

Anexo B – Quadro 2 – Mental retardation, autosomal dominant - PS156200 -

65 entradas (continuação)

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
12p13.1	Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 6, with or without seizures	AD	3	613970	GRIN2B, NMDAR2B, MRD6, DEE27	138252
12q12	Coffin-Siris syndrome 6	AD	3	617808	ARID2, BAF200, KIAA1557, CSS6	609539
12q13.2	Coffin-Siris syndrome 8	AD	3	618362	SMARCC2, BAF170, CSS8	601734
13q34	Mental retardation, autosomal dominant 40	AD	3	616579	CHAMP1, ZNF828, C13orf8, KIAA1802, MRD40	616327
14q32.31	Mental retardation, autosomal dominant 13	AD	3	614563	DYNC1H1, DNCL, DNECL, CMT20, MRD13, SMALED1	600112
16q22.1	Mental retardation, autosomal dominant 21	AD	3	615502	CTCF, MRD21	604167
16q24.3	Mental retardation, autosomal dominant 3		3	612580	CDH15, CDH14, CDH3, MRD3	114019
17p13.1	Intellectual developmental disorder 62	AD	3	618793	DLG4, PSD95, SAP90, MRD62	602887
17q21.2	Coffin-Siris syndrome 5	AD	3	616938	SMARCE1, BAF57, CSS5	603111
17q21.31	Koolen-De Vries syndrome	AD	3	610443	KANSL1, KIAA1267, MSL1V1, KDVS	612452

Fonte: OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man, 2021)

continua

Anexo B – Quadro 2 – Mental retardation, autosomal dominant - PS156200 -

65 entradas (continuação)

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
17q23.1	Mental retardation, autosomal dominant 56	AD	3	617854	CLTC, MRD56	118955
17q23.2	Intellectual developmental disorder 61	AD	3	618009	MED13, THRAP1, TRAP240, MRD61	603808
17q23.2	Mental retardation, autosomal dominant 57	AD	3	618050	TLK2, MRD57	608439
18q12.3	Mental retardation, autosomal dominant 29	AD	3	616078	SETBP1, KIAA0437, SEB, MRD29	611060
19p13.3	Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 65		3	619320	KIAA0876, MRD65, SMARCA4, BRG1,	609765
19p13.2	Coffin-Siris syndrome 4	AD	3	614609	RTPS2, MRD16, CSS4	603254
19q13.2	Mental retardation, autosomal dominant 45	AD	3	617600	CIC, KIAA0306, MRD45	612082
19q13.41	Mental retardation, autosomal dominant 36	AD	3	616362	PPP2R1A, MRD36	605983
20q11.23	?Mental retardation, autosomal dominant 11	AD	3	614257	EPB41L1, MRD11	602879
20q13.33	Mental retardation, autosomal dominant 38	AD	3	616393	EEF1A2, DEE33, MRD38	602959
21q22.13	Mental retardation, autosomal dominant 7	AD	3	614104	DYRK1A, MNBH, MNB, MRD7	600855

Fonte: OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man, 2021)

continua

Anexo B – Quadro 2 – Mental retardation, autosomal dominant - PS156200 -

65 entradas (conclusão)

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
					SMARCB1, SNF5, INI1, RDT, RTPS1, MRD15,	
22q11.23	Coffin-Siris syndrome 3 ?Mental retardation,	AD	3	614608	SWNTS1, CSS3	601607
22q12.3	autosomal dominant 10	AD	3	614256	CACNG2, MRD10	602911

Fonte: OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man, 2021)

Anexo C – Quadro 3 - Mental retardation, nonsyndromic, X-linked - PS309530
- 49 entradas

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
Xp22.3	Mental retardation, X-linked 2	XL	2	300428	MRX2	300428
	Mental retardation, X-linked					
Xp22.2	73	XLR	2	300355	MRX73	300355
	Mental retardation, X-linked				FRMPD4, PRESO,	
Xp22.2	104	XL	3	300983	KIAA0316, MRX104	300838
	Mental retardation, X-linked				RPS6KA3, RSK2,	
Xp22.12	19	XLD	3	300844	MRX19	300075
	Mental retardation, X-linked					
Xp22.11	103	XLR	3	300982	KLHL15, KIAA1677	300980
					ARX, ISSX, PRTS,	
					MRXS1, MRX36,	
					MRX54, MRX43,	
	Mental retardation, X-linked				MRX87, MRX29,	
Xp21.3	29 and others	XLR	3	300419	MRX32	300382
Xp21.3-	Mental retardation, X-linked				IL1RAPL1, IL1R8,	
p21.2	21/34	XLR	3	300143	MRX21, MRX34	300206
	Mental retardation, X-linked					
Xp11-q21	20	XL	2	300047	MRX20	300047
	Mental retardation, X-linked				TSPAN7, TM4SF2,	
Xp11.4	58	XLR	3	300210	MXS1, A15, MRX58	300096
	Mental retardation, X-linked					
	99, syndromic, female-				USP9X, DFFRX,	
Xp11.4	restricted	XLD	3	300968	MRX99, MRXS99F	300072
	Mental retardation, X-linked				USP9X, DFFRX,	
Xp11.4	99	XLR	3	300919	MRX99, MRXS99F	300072

Anexo C – Quadro 3 – Mental retardation, nonsyndromic, X-linked - PS309530
- 49 entradas (continuação)

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
Xp11.3- q13.3	Mental retardation, X-linked 14	XL	2	300062	MRX14	300062
Xp11.3- p11.21	Mental retardation, X-linked 45	XL	2	300498	MRX45	300498
Xp11.3- q22.3	Mental retardation, X-linked 84	XLR	2	300505	MRX84	300505
Xp11.3 89	Mental retardation, X-linked	XLD	2	300848	MRX89	300848
Xp11.3 92	Intellectual developmental disorder, X-linked 108	XLR	2	300851	MRX92	300851
Xp11.3 108	Intellectual developmental disorder, X-linked 108	XLR	3	301024	MRX108	300368
Xp11.3- p11.2	Intellectual developmental disorder, X-linked 50	XL	3	300115	SYN1, EPILX, MRX50	313440
Xp11.2- q12	Mental retardation, X-linked 81	XLR	2	300433	MRX81	300433
Xp11.23 9/44	Mental retardation, X-linked	XLR	3	309549	MRX44, MRX9	300499
Xp11.23 96	Mental retardation, X-linked	XLR	3	300802	SYP, MRXSYP	313475
Xp11.23 105	Mental retardation, X-linked	XLR	3	300984	MRX105	300975
Xp11.22	Xp11.22 microduplication syndrome		4	300705	MRX17, MRX31	300705

Fonte: OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man, 2021)

continua

Anexo C – Quadro 3 – Mental retardation, nonsyndromic, X-linked - PS309530
- 49 entradas (continuação)

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
	Mental retardation, X-linked				IQSEC2, KIAA0522,	
Xp11.22	1/78	XLD	3	309530	MRX1, MRX78	300522
	Mental retardation, X-linked					
Xq12-q21.3	77	XLR	2	300454	MRX77	300454
	?Mental retardation, X-linked					
Xq13.1	100	XLR	3	300923	KIF4A, KIF4, MRX100	300521
	Mental retardation, X-linked				DLG3, NEDLG,	
Xq13.1	90	XLR	3	300850	SAP102, MRX90	300189
	Mental retardation, X-linked					
Xq13.1	106	XLR	3	300997	OGT, MRX106	300255
					RLIM, RNF12,	
Xq13.2	Tonne-Kalscheuer syndrome	XL	3	300978	TOKAS	300379
	Mental retardation, X-linked					
Xq13.3	91	XLD	4	300577	MRX91	300577
	Mental retardation, X-linked				NEXMIF, KIAA2022,	
Xq13.3	98	XLD	3	300912	MRX98	300524
	Mental retardation, X-linked					
Xq21.1	93	XLR	3	300659	BRWD3, MRX93	300553
	Mental retardation, X-linked				ZNF711, ZNF6,	
Xq21.1	97	XL	3	300803	CMPX1, MRX97	314990
	Mental retardation, X-linked					
Xq22.2-q26	53	XLR	2	300324	MRX53	300324
	?Mental retardation, X-linked					
Xq22.3	101	XLR	3	300928	MID2, MRX101	300204

Fonte: OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man, 2021)

continua

Anexo C – Quadro 3 – Mental retardation, nonsyndromic, X-linked - PS309530
- 49 entradas (continuação)

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
	Mental retardation, X-linked					
Xq23-q24	23	XL	2	300046	MRX23	300046
	Mental retardation, X-linked				ACSL4, FACL4,	
Xq23	63	XLD	3	300387	ACS4, MRX63	300157
	Mental retardation, X-linked				PAK3, MRX30,	
Xq23	30/47	XLR	3	300558	MRX47	300142
	Mental retardation, X-linked					
Xq24-q25	82	XLR	2	300518	MRX82	300518
	Mental retardation, X-linked					
Xq24	88	XL	2	300852	MRX88	300852
	?Mental retardation, X-linked				STEEP1, CXorf56,	
Xq24	107	XL	3	301013	MRX107	301012
	Mental retardation, X-linked					
Xq25-q26	46	XLR	2	300436	MRX46	300436
	Intellectual developmental disorder, X-linked, syndromic,				GRIA3, GLUR3,	
Xq25	Wu type	XLR	3	300699	MRXSW	305915
	Mental retardation, X-linked				THOC2, THO2,	
Xq25	12/35	XLR	3	300957	MRX12, MRX35	300395
Xq26	Mental retardation, X-linked 42		2	300372	MRX42	300372
	Mental retardation, X-linked 3 (methylmalonic acidemia and homocysteinemia, cblX type)					
Xq28		XLR	3	309541	HCFC1, HCF1, MRX3	300019
	Mental retardation, X-linked				GDI1, RABGD1A,	
Xq28	41	XLD	3	300849	MRX41, MRX48	300104

Anexo C – Quadro 3 – Mental retardation, nonsyndromic, X-linked - PS309530
- 49 entradas (conclusão)

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
	Mental retardation, X-linked				RAB39B, MRX72,	
Xq28	72	XLR	3	300271	WSMN	300774
	Mental retardation, X-linked					
Chr.X	95	XLD	2	300716	MRX95	300716

Fonte: OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man, 2021)

ANEXO D – Quadro 4 - MIF (MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL)

CATEGORIAS	ESCORES						
	1	2	3	4	5	6	7
CUIDADOS PESSOAIS							
1- Alimentação							
2- Auto cuidado							
3- Banhar-se							
4- Vestir tronco superior							
5- Vestir tronco inferior							
6- Higiene íntima							
CONTROLE ESFICTERIANO							
7- Controle vesical							
8- Controle intestinal							
MOBILIDADE /TRANSFERÊNCIAS							
9- Cama/Cadeira/Cadeira de rodas							
10-Banheiro							
11-Banho de chuveiro/Banheira							
LOCOMOÇÃO							
12-Andar/Cadeira de rodas							
13-Escadas							
COMUNICAÇÃO							
14-Compreensão							
15-Expressão							
COGNITIVO SOCIAL							
16-Interação social							
17-Resolver problemas							
18-Memória							

ANEXO E – Quadro 5 - Interpretação da pontuação da MIF

NÍVEL	EQUIVALENTE EM FUNCIONALIDADE
7 (S.A.)	Independência completa: toda tarefa que envolve uma atividade, é realizada de forma segura, sem modificações ou recursos auxiliares, dentro de um tempo razoável.
6 (S.A.)	Independência modificada: capaz de realizar tarefas com recursos auxiliares, necessitando de mais tempo, porém realiza de forma segura e totalmente independente.
5 (N.A.)	Supervisão: sujeito necessita somente supervisão ou comandos verbais ou modelos para realizar a tarefa sem a necessidade de contato ou a ajuda é somente para preparo da tarefa quando necessário.
4 (N.A.)	Mínima assistência: necessita uma mínima quantidade de assistência, um simples tocar, possibilitando a execução da atividade (realiza 75% do esforço necessário para realizar a atividade).
3 (N.A.)	Moderada assistência: necessita de uma moderada quantidade de assistência, mais do que simplesmente tocar (realiza 50% do esforço necessário para realizar atividade).
2 (D.C.)	Máxima assistência: utiliza menos do que 50% do esforço necessário para completar a tarefa, mas não necessita de auxílio total.
1 (D.C.)	Total assistência: assistência total é necessária ou a tarefa não é realizada. Utiliza menos do que 25% do esforço necessário para realizar a tarefa.

ANEXO F – Instrumento MINI

M.I.N.I.

Mini International Neuropsychiatric Interview

Brazilian version 5.0.0

DSM IV

Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine
Hôpital Salpêtrière – Paris - França

D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.H. Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan
University of South Florida – Tampa – E.U.A.

Tradução para o português (Brasil) : P. Amorim

© 1992, 1994, 1998, 2000, Sheehan DV & Lecrubier Y.

Todos os direitos são reservados. Este documento não pode ser reproduzido, todo ou em parte, ou cedido de qualquer forma, incluindo fotocópias, nem armazenado em sistema informático, sem a autorização escrita prévia dos autores. Os pesquisadores e os clínicos que trabalham em instituições públicas (como universidades, hospitais, organismos governamentais) podem fotocopiar o M.I.N.I. para utilização no contexto estrito de suas atividades clínicas e de investigação.

MINI 5.0.0 / Versão Brasileira / DSM-IV / Atual

<i>Nome do(a) entrevistado(a):</i>	<i>Número do protocolo:</i>
<i>Data de nascimento:</i>	<i>Hora de início da entrevista:</i>
<i>Nome do(a) entrevistador(a):</i>	<i>Hora do fim da entrevista:</i>
<i>Data da entrevista:</i>	<i>Duração total da entrevista:</i>

MÓDULOS	PERÍODO EXPLORADO	CRITÉRIOS PREENCHIDOS	DSM-IV	CID-10
A EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM)	Atual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Único	F32.x
	Recorrente	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Recorrente	F33.x
EDM COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)	Atual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Único	F32.x
			296.20-296.26 Recorrente	F33.x
B TRANSTORNO DISTÍMICO	Atual (Últimos 2 anos)	<input type="checkbox"/>	300.4	F34.1
C RISCO DE SUICÍDIO	Atual (Último mês) Risco: <input type="checkbox"/> Baixo <input type="checkbox"/> Médio <input type="checkbox"/> Alto	<input type="checkbox"/>	<i>nenhum</i>	<i>nenhum</i>
D EPISÓDIO MANÍACO F31.0	Atual	<input type="checkbox"/>	296.00-296.06	F30.x-
	Passado	<input type="checkbox"/>		
EPISÓDIO HIPOMANÍACO F31.0F31.0	Atual	<input type="checkbox"/>	296.00-296.09	F31.0-
	Passado	<input type="checkbox"/>		
E TRANSTORNO DE PÂNICO F41.0	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>	300.01/300.21	F40.01-
	Vida inteira	<input type="checkbox"/>		
F AGORAFOBIA	Atual	<input type="checkbox"/>	300.22	F40.00
G FOBIA SOCIAL	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>	300.23	F40.1
H TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO (TOC)	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>	300.3	F42.0
I TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>	309.01	F43.1
J DEPENDÊNCIA DE ALCÓOL ABUSO DE ALCÓOL	(Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>	303.9	F10.2c
	(Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>	303.00	F10.1
K DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA (Não álcool) ABUSO DE SUBSTÂNCIA (Não álcool)	(Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>	304.00-30405.20-30	F11.0-F19.1
	(Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>	304.00-30405.20-30	F11.0-F19.1
L SÍNDROME PSICÓTICA TRANSTORNO DO HUMOR COM CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS F32.0F32.30F31.2	Atual	<input type="checkbox"/>		
	Vida inteira	<input type="checkbox"/>		
F32.30F32.30F31.2	Atual	<input type="checkbox"/>	296.24/296.04	
	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	296.24/296.04	
M ANOREXIA NERVOSA	Atual (Últimos 3 meses)	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
N BULIMIA NERVOSA ANOREXIA NERVOSA, TIPO COMPULSÃO PERIÓDICA PURGATIVO	Atual (Últimos 3 meses)	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
	Atual	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
O TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA	Atual (Últimos 6 meses)	<input type="checkbox"/>	300.02	F41.1
P TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL (opcional)	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	301.7	F60.2

INSTRUÇÕES GERAIS

O MINI (DSM IV) é uma entrevista diagnóstica padronizada, de aplicação rápida (em torno de 15 minutos), que explora os principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo I do DSM IV (American Psychiatric Association, 1994). O MINI pode ser utilizado por clínicos, após uma formação breve. Os entrevistadores não clínicos necessitam de uma formação mais intensiva.

- **Entrevista:**

Com o objetivo de reduzir o mais possível a duração da entrevista deve-se preparar o(a) entrevistado(a) para este enquadramento clínico pouco habitual, informando que lhe serão feitas perguntas precisas sobre os seus problemas psicológicos e que se espera dele(a) respostas “sim” ou “não”.

- **Apresentação:**

O MINI está dividido em **módulos** identificados por letras, cada um correspondendo a uma categoria diagnóstica.

- No início de cada um dos módulos diagnósticos (exceto o módulo “L” que explora os sintomas psicóticos), uma ou várias questões/filtros que correspondem aos critérios principais do Transtorno são apresentadas num quadro com fundo acinzentado.
- No final de cada módulo, um ou vários **quadros diagnósticos** permite(m) ao clínico indicar se os critérios de diagnóstico foram ou não preenchidos.

- **Convenções:**

As frases escritas em “letras minúsculas” devem ser lidas “palavra por palavra” para o(a) entrevistado(a) de modo a padronizar a exploração de cada um dos critérios diagnósticos.

As frases escritas em “MAIÚSCULAS” não devem ser lidas para o(a) entrevistado(a). São instruções às quais o clínico deve-se referenciar de modo a integrar os algoritmos diagnósticos ao longo de toda a entrevista.

As frases escritas em “negrito” indicam o período de tempo a explorar. O clínico deve lê-las tantas vezes quanto necessário, ao longo da exploração dos sintomas e só levar em conta aqueles presentes ao longo desse período.

As frases escritas entre (parêntesis) são exemplos clínicos que descrevem o sintoma avaliado. Podem ser lidos de modo a clarificar a questão.

Quando os termos são separados por uma barra (/) o clínico deve considerar apenas o termo que corresponde ao sintoma apresentado pelo(a) entrevistado(a) e que foi explorado anteriormente.

As respostas com uma seta sobreposta (→) indicam que um dos critérios necessários ao estabelecimento do diagnóstico explorado não é preenchido. O clínico deve ir diretamente para o fim do módulo, cotar “NÃO” no(s) quadro(s) diagnóstico(s) correspondente(s) e passar ao módulo seguinte.

- **Instruções de cotação :**

Todas as perguntas feitas devem ser cotadas. A cotação faz-se à direita de cada uma das questões, envolvendo com um círculo a resposta correspondente do(a) entrevistado(a), seja “SIM” ou “NÃO”.

O clínico deve se assegurar que cada um dos termos formulados na questão foi, de fato, considerado pelo(a) entrevistado(a) na sua resposta (em particular, os critérios de duração, de frequência e as alternativas “e / ou”).

Não levar em conta os sintomas imputáveis a uma doença física, ou ao uso de medicamentos, droga ou álcool.

Se tem questões ou sugestões, se deseja ser treinado(a) na utilização do MINI ou informado(a) das atualizações, pode contactar:

Yves LECRUBIER, M.D. / Thierry EBROUÏTA, M.S.
Inserm U302
Hôpital de la Salpêtrière
47, boulevard de l'Hôpital
F. 75651 PARIS
FRANCE
tel: +33 (0) 1 42 16 16 59
fax: +33 (0) 1 45 85 28 00
e-mail : lecruy@ces1.jussieu.fr

Patricia AMORIM, M.D., PhD
Instituto HUMUS
Rua 89 nº 225 Setor Sul
74093-140 – Goiânia - Goiás
BRASIL
Tel: + 55 241 41 74
fax: + 55 241 41 74
e-mail: pat.amorim@terra.com.br

David V Sheehan, M.D.,
M.B.A.
University of South Florida
Institute for Research in Psychiatry
3515 East Fletcher Avenue
TAMPA, FL USA 33613-4788
ph: +1 813 974 4544
fax: +1 813 974 4575
e-mail :
dvsheehan@cesm1.usf.edu

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S) ABAIXO. NÃO É NECESSÁRIO PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

A1	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	1
A2	Nas duas últimas semanas, quase todo tempo, teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?	NÃO	SIM	2
A1 OU A2 SÃO COTADAS SIM?		→ NÃO	SIM	
A3	Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:			
a	O seu apetite mudou de forma significativa, ou o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado? (variação de \pm 3% ao longo do mês, isto é, \pm 3,5 Kg, para uma pessoa de 65 Kg) COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	3
b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	4
c	Falou ou movimentou-se mais lentamente do que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	5
d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	6
e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	7
f	Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	8
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a)?	NÃO	SIM	9
A4	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A3? (ou 4 se A1 OU A2 = "NÃO") SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL:	NÃO SIM* EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL		
A5a	Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos (SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g)?	→ NÃO	SIM	10
b	Entre esses períodos de depressão que apresentou ao longo de sua vida, alguma vez teve um intervalo de pelo menos 2 meses em que não apresentou nenhum problema de depressão ou de perda de interesse?	NÃO	SIM	11
A5b É COTADA SIM?		NÃO SIM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR RECORRENTE		

* SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR, COTAR AS QUESTÕES CORRESPONDENTES (A6, A6a) NA PÁGINA 3

A'. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ARRISGAR NÃO EM CADA UME PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A4 = SIM), EXPLORAR O SEGUINTE:

A6 a	A2 É COTADA SIM?	NÃO	SIM	12				
b	Durante este último período de depressão, quando sentiu-se pior, perdeu a capacidade de reagir às coisas que antes lhe agradavam ou o (a) alegravam?	NÃO	SIM	13				
	SE NÃO: Quando acontecia alguma coisa agradável, era incapaz de sentir-se melhor, mesmo temporariamente?							
A6a	OU A6b SÃO COTADAS SIM?	NÃO	SIM					
Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido (a) e sem interesse pela maioria das coisas:								
A7 a	Os sentimentos depressivos que tinha eram diferentes daqueles que se pode sentir quando se perde uma pessoa querida?	NÃO	SIM	14				
b	Quase todos os dias, sentia-se, em geral, pior pela manhã?	NÃO	SIM	15				
c	Acordava pelo menos duas horas mais cedo do que o habitual, e tinha dificuldade para voltar a dormir, quase todos os dias?	NÃO	SIM	16				
d	A3c É COTADA SIM (ALTERAÇÕES PSICOMOTORAS)?	NÃO	SIM	17				
e	A3a É COTADA SIM (ALTERAÇÕES DO APETITE / DO PESO)?	NÃO	SIM	18				
f	Sentia-se excessivamente culpado(a) ou sentia uma culpa exagerada em relação a situação que vivia?	NÃO	SIM	19				
HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A7 ?		<table border="1"> <tbody> <tr> <td>NÃO</td> <td>SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR com Características Melancólicas ATUAL</td> </tr> </tbody> </table>			NÃO	SIM	EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR com Características Melancólicas ATUAL	
NÃO	SIM							
EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR com Características Melancólicas ATUAL								

B. TRANSTORNO DISTÍMICO

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

NÃO EXPLORAR ESTE MÓDULO SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL.

B1	Durante os últimos 2 anos, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do tempo ?	→ NÃO	SIM	20
B2	Ao longo desse período, sentiu-se bem durante 2 meses ou mais ?	NÃO	→ SIM	21
B3	Desde que se sente deprimido(a) a maior parte do tempo:			
a	O seu apetite mudou de forma significativa ?	NÃO	SIM	22
b	Tem problemas de sono ou dorme demais ?	NÃO	SIM	23
c	Sente-se cansado ou sem energia ?	NÃO	SIM	24
d	Perdeu a auto-confiança ?	NÃO	SIM	25
e	Tem dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões ?	NÃO	SIM	26
f	Sente-se sem esperança ?	NÃO	SIM	27
	HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS "SIM" EM B3?	→ NÃO	SIM	
B4	Esses problemas causam - lhe um sofrimento importante ou perturbam de maneira significativa seu trabalho, suas relações sociais, ou outras áreas importantes ?	→ NÃO	SIM	28
	B4 É COTADA SIM?	NÃO SIM TRANSTORNO DISTÍMICO ATUAL		

C. RISCO DE SUICÍDIO

Durante o último mês:				Pontos
C1	Pensou que seria melhor estar morto (a) ou desejou estar morto (a) ?	NÃO	SIM	1
C2	Quis fazer mal a si mesmo (a) ?	NÃO	SIM	2
C3	Pensou em suicídio ?	NÃO	SIM	6
C4	Pensou numa maneira de se suicidar ?	NÃO	SIM	10
C5	Tentou o suicídio ?	NÃO	SIM	10
Ao longo da sua vida:				
C6	Já fez alguma tentativa de suicídio ?	NÃO	SIM	4
<p>HA PELO MENOS UM "SIM" DE C1 À C6 ?</p> <p>SE SIM, SOMAR O NÚMERO TOTAL DE PONTOS DAS QUESTÕES COTADAS SIM DE C1 - C6 E ESPECIFICAR O RISCO DE SUICÍDIO ATUAL COMO SE SEGUE:</p>				
		NÃO	SIM	
<i>RISCO DE SUICÍDIO ATUAL</i>				
		1-5 pontos	Baixo	<input type="checkbox"/>
		6-9 pontos	Moderado	<input type="checkbox"/>
		≥ 10 pontos	Alto	<input type="checkbox"/>

D. EPISÓDIO (HIPO)MANÍACO

→ SIGNIFICA - IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA LIME PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

D1 a	Alguma vez teve um período em que se sentia tão eufórico(a) ou cheio(a) de energia que isso lhe causou problemas, ou em que as pessoas a sua volta pensaram que não estava no seu estado habitual? (NÃO CONSIDERAR PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ALCÓOL)	NÃO	SIM	1
	SE O(A) ENTREVISTADO(A) NÃO COMPREENDE O SIGNIFICADO DE "EUFÓRICO" OU "CHEIO DE ENERGIA", EXPLICAR DA SEGUINTE MANEIRA: Por eufórico ou cheio de energia, quero dizer estar excessivamente ativo(a), excitado(a), ter menos necessidade de dormir, ter pensamentos rápidos, estar cheio(a) de idéias ou extremamente motivado(a) ou criativo(a) ou extremamente impulsivo(a).	NÃO	SIM	2
	SE D1a = SIM: b Sente-se, atualmente, eufórico (a) ou cheio (a) de energia?			
D2 a	Alguma vez teve um período em que, por vários dias, estava tão irritável que insultava as pessoas, gritava ou chegava até a brigar com quem não era de sua família? Você mesmo ou alguém achou que você estava mais irritável ou hiperativo(a), comparado(a) a outras pessoas, mesmo em situações em que isso lhe parecia justificável? (NÃO CONSIDERAR OS PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ALCÓOL)	NÃO	SIM	3
	SE D2a = SIM: b Sente-se, continuamente irritável atualmente?	NÃO	SIM	4
	D1a <u>OU</u> D2a SÃO COTADAS "SIM"?	→ NÃO	SIM	
D3	SE D1b <u>OU</u> D2b = "SIM": EXPLORAR O EPISÓDIO ATUAL SE D1b E D2b = "NÃO": EXPLORAR O EPISÓDIO MAIS GRAVE Quando se sentiu mais eufórico(a), cheio(a) de energia ou mais irritável:			
a	Tinha a sensação que podia fazer coisas que os outros seriam incapazes de fazer ou que você era alguém especialmente importante?	NÃO	SIM	5
b	Tinha menos necessidade de dormir do que costuma (por ex., sentia-se repousado(a) com apenas poucas horas de sono)?	NÃO	SIM	6
c	Falava sem parar ou tão rapidamente que as pessoas não conseguiam compreendê-lo(a)?	NÃO	SIM	7
d	Os pensamentos corriam tão rapidamente na sua cabeça que não conseguia acompanhá-los?	NÃO	SIM	8
e	Distraía-se com tanta facilidade que a menor interrupção o fazia perder o fio daquilo que estava fazendo ou pensando?	NÃO	SIM	9
f	Estava tão ativo(a) e agitado(a) que as outras pessoas se preocupavam por sua causa?	NÃO	SIM	10
g	Desejava tanto fazer coisas que lhe pareciam agradáveis ou tentadoras que não pensava nos riscos ou nos problemas que isso poderia causar (gastar demais, dirigir de forma imprudente, ter uma atividade sexual pouco habitual para você...)?	NÃO	SIM	11
	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM D3 OU 4 SE D1a = "NÃO" (EPISÓDIO PASSADO) OU D1b = "NÃO" (EPISÓDIO ATUAL)?	→ NÃO	SIM	

- D4 Esses problemas dos quais acabamos de falar já duraram pelo menos uma semana E lhe causaram dificuldades em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais OU você foi hospitalizado(a) por causa desses problemas?

NÃO SIM 12

COTAR SIM, SE SIM NUM CASO OU NO OUTRO

D4 É COTADA "NÃO" ?

SE SIM, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO

NÃO	SIM
EPISÓDIO HIPOMANIACO	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

D4 É COTADA "SIM" ?

SE SIM, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO

NÃO	SIM
EPISÓDIO MANIACO	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

E. TRANSTORNO DE PÂNICO

→ SIGNIFICA: DIRETAMENTE PARA E5, ASSINALAR NÃO E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

E1	a	Alguma vez teve episódios repetidos durante os quais se sentiu subitamente muito ansioso(a), muito desconfortável ou assustado(a), mesmo em situações em que a maioria das pessoas não se sentiria assim?	→ NÃO	SIM	1
	b	SE SIM: Estes episódios de ansiedade atingiram sua intensidade máxima em menos de 10 minutos?	→ NÃO	SIM	2
E2		Alguns desses episódios de ansiedade, mesmo há muito tempo, foram imprevisíveis ou ocorreram sem que nada os provocasse/ sem motivo?	→ NÃO	SIM	3
E3		Após um ou vários desses episódios, já houve um período de pelo menos um mês durante o qual teve medo de ter outros episódios ou estava preocupado(a) com as suas possíveis consequências?	NÃO	SIM	4
E4		Durante o episódio em que se sentia pior:			
	a	Teve palpitações ou o seu coração bateu muito rápido?	NÃO	SIM	5
	b	Transpirou ou ficou com as mãos úmidas?	NÃO	SIM	6
	c	Teve tremores ou contrações musculares?	NÃO	SIM	7
	d	Teve dificuldade para respirar ou sentiu-se abafado(a)?	NÃO	SIM	8
	e	Teve a impressão de sufocar ou de ter um nó na garganta?	NÃO	SIM	9
	f	Sentiu dor ou aperto ou desconforto no peito?	NÃO	SIM	10
	g	Teve náuseas, problemas de estômago ou diarreia repentina?	NÃO	SIM	11
	h	Sentiu-se tonto(a), com vertigens ou ao ponto de desmaiar?	NÃO	SIM	12
	i	Teve a impressão que as coisas à sua volta eram estranhas ou irreais ou sentiu-se como que desligado (a) do todo ou de uma parte do seu corpo?	NÃO	SIM	13
	j	Teve medo de enlouquecer ou de perder o controle?	NÃO	SIM	14
	k	Teve medo de morrer?	NÃO	SIM	15
	l	Teve dormências ou formigamentos no corpo?	NÃO	SIM	16
	m	Teve ondas de frio ou de calor?	NÃO	SIM	17
E5		E3 = SIM E HÁ PELO MENOS 4 RESPOSTAS "SIM" EM E4?	NÃO	SIM	
			<i>Transtorno de Pânico Vida inteira</i>		
E6		SE E5 = "NÃO", HÁ PELO MENOS UMA RESPOSTA "SIM" EM E4?	NÃO	SIM	
		SE E6 = "SIM", PASSAR A F1.	<i>Ataques Fobres em Sistemas Vida inteira</i>		
E7		Durante o último mês, teve pelo menos 2 desses episódios de ansiedade, seguidos de um medo constante de ter outro episódio?	NÃO	SIM	18
			<i>Transtorno de Pânico Atual</i>		

F. AGORAFOBIA

F1	Sente-se particularmente ansioso(a) ou desconfortável em lugares ou em situações das quais é difícil ou embaraçoso escapar ou, ainda, em que é difícil ter ajuda como estar numa multidão, esperando numa fila, longe de casa ou sozinho (a) em casa, atravessando uma ponte, dentro de um ônibus, de um carro ou de um avião?	NÃO	SIM	19
----	--	-----	-----	----

SE F1 = "NÃO", COTAR "NÃO" EM F2.

F2	Tem tanto medo dessas situações que na prática, evita-as, sente um intenso mal-estar quando as enfrenta ou procura estar acompanhado(a) ao ter que enfrentá-las?	NÃO	SIM	20
----	--	-----	-----	----

Agorafobia Atual

F2 (Agorafobia Atual) É COTADA "NÃO"
e
E7 (Transtorno de Pânico Atual) É COTADA "SIM" ?

NÃO	SIM
<i>TRANSTORNO DE PÂNICO sem Agorafobia ATUAL</i>	

F2 (Agorafobia Atual) É COTADA "SIM"
e
E7 (Transtorno de Pânico Atual) É COTADA "SIM" ?

NÃO	SIM
<i>TRANSTORNO DE PÂNICO com Agorafobia ATUAL</i>	

F2 (Agorafobia Atual) É COTADA "SIM"
e
E5 (Transtorno de Pânico Vida Inteira) É COTADA "NÃO" ?

NÃO	SIM
<i>AGORAFOBIA sem história de Transtorno de Pânico ATUAL</i>	

G. FOBIA SOCIAL (*Transtorno de Ansiedade Social*)

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA ITEM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

G1	Durante o último mês, teve medo ou sentiu-se incomodado(a) por estar no centro das atenções, teve medo de ser humilhado(a) em algumas situações sociais; por exemplo, quando devia falar diante de um grupo de pessoas, ou comer com outras pessoas ou em locais públicos, ou escrever quando alguém estava olhando?	→ NÃO	SIM	1				
G2	Acha que esse medo é excessivo ou injustificado?	→ NÃO	SIM	2				
G3	Tem tanto medo dessas situações sociais que, na prática, as evita ou sente um intenso mal-estar quando as enfrenta?	→ NÃO	SIM	3				
G4	Esse medo causa-lhe um sofrimento importante ou perturba de forma significativa seu trabalho ou suas relações sociais?	NÃO	SIM	4				
G4 É COTADA "SIM" ?		<table border="1"> <tbody> <tr> <td>NÃO</td> <td>SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><i>FOBIA SOCIAL</i> <i>(Transtorno de Ansiedade Social)</i> <i>ATUAL</i></td> </tr> </tbody> </table>			NÃO	SIM	<i>FOBIA SOCIAL</i> <i>(Transtorno de Ansiedade Social)</i> <i>ATUAL</i>	
NÃO	SIM							
<i>FOBIA SOCIAL</i> <i>(Transtorno de Ansiedade Social)</i> <i>ATUAL</i>								

H. TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

→ SIGNIFICA - IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S) ABAIXO NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

H1	Durante o último mês, teve, com frequência, pensamentos/ideias ou impulsos ou imagens desagradáveis, inapropriados ou angustiantes que voltavam repetidamente à sua mente, mesmo não querendo? (por exemplo, a ideia de que estrus sujo(a) ou que tinha microbios ou medo de contaminar os outros ou de agredir alguém mesmo contra a sua vontade ou de agir impulsivamente - ou medo ou superstição de ser responsável por coisas ruins ou ainda de ser invadido por ideias/ imagens sexuais ou religiosas repetitivas, dúvidas incontroláveis ou uma necessidade de colecionar ou ordenar as coisas?)	NÃO → passar a H2	SIM	1
NÃO LEVAR EM CONSIDERAÇÃO PREOCUPAÇÕES EXCESSIVAS COM PROBLEMAS REAIS DA VIDA COTIDIANA, NEM AS OBSESSÕES LEVADAS À PERTURBAÇÃO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR, DESVIOS SEXUAIS, JOGO PATOLÓGICO, ABUSO DE DROGAS OU ALCOOL, PORQUE O(A) ENTREVISTADO(A) PODE TER PRAZER COM ESSAS EXPERIÊNCIAS E DESEJAR RESISTIR A ELAS APENAS POR SUAS CONSEQUÊNCIAS NEGATIVAS.				
H2	Tentou, mas não conseguiu resistir a algumas dessas ideias, ignorá-las ou livrar-se delas?	NÃO → passar a H4	SIM	2
H3	Acha que essas ideias são produto de seus próprios pensamentos e que não lhe são impostas do exterior?	NÃO	SIM	3
				obsessões
H4	Durante o último mês, teve, com frequência, a necessidade de fazer certas coisas sem parar, sem poder impedir-se de fazê-las, como lavar as mãos muitas vezes, contar ou verificar as coisas sem parar, arrumar-las, colecioná-las ou fazer rituais religiosos?	NÃO	SIM	4
				compulsões
H3 OU H4 SÃO COTADAS "SIM" ?		NÃO	SIM	
H5	Pensa que essas ideias invasivas e/ou comportamentos repetitivos são irracionais, absurdos(as) ou exagerados(as) ?	NÃO	SIM	5
H6	Essas ideias invasivas e/ou comportamentos repetitivos perturbam de forma significativa seu trabalho, suas atividades cotidianas, suas relações sociais ou tomam mais de uma hora por dia do seu tempo ?	NÃO	SIM	6
H6 É COTADA "SIM" ?		NÃO SIM TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO ATUAL		

I. TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO (opcional)

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UME PASSAR AO MÓDULO SIGLENTE

11	Alguma vez viviu ou presenciou ou teve que enfrentar um acontecimento extremamente traumático, no decorrer do qual morreram pessoas, ou você mesmo e/ou outros foram ameaçados de morte ou foram gravemente feridos ou atingidos na sua integridade física? EXEMPLOS DE CONTEXTOS TRAUMÁTICOS: ACIDENTE GRAVE, AGRESSÃO, ESTUPRO, ASSALTO A MÃO ARMADA, SEQUESTRO, RAPTO, INCÊNDIO, DESCOBERTA DE CADÁVER, MORTE SÚBITA NO MEIO EM QUE VIVIA, GUERRA, CATÁSTROFE NATURAL...	→ NÃO	SIM	1				
12	Durante o último mês, pensou frequentemente nesse acontecimento de forma penosa ou souhou com ele ou frequentemente teve a impressão de revivê-lo?	→ NÃO	SIM	2				
13	Durante o último mês:							
a	Tentou não pensar nesse acontecimento ou evitou tudo o que pudesse fazê-lo(a) lembrar-se dele?	NÃO	SIM	3				
b	Teve dificuldades de lembrar-se exatamente do que se passou?	NÃO	SIM	4				
c	Perdeu o interesse pelas coisas das quais gostava antes?	NÃO	SIM	5				
d	Sentiu-se desligado(a) de tudo ou teve a impressão de se ter tomado um(a) estranho(a) em relação aos outros?	NÃO	SIM	6				
e	Teve dificuldade de sentir as coisas, como se não fosse mais capaz de amar?	NÃO	SIM	7				
f	Teve a impressão de que a sua vida não seria nunca mais a mesma, ou que morreria mais cedo do que as outras pessoas?	NÃO	SIM	8				
	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM 13?	→ NÃO	SIM					
14	Durante o último mês:							
a	Teve dificuldade de dormir?	NÃO	SIM	9				
b	Estava particularmente irritável, teve explosões de raiva facilmente?	NÃO	SIM	10				
c	Teve dificuldades de se concentrar?	NÃO	SIM	11				
d	Estava nervoso(a), constantemente alerta?	NÃO	SIM	12				
e	Ficava sobressaltado(a) por quase nada?	NÃO	SIM	13				
	HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS "SIM" EM 14?	→ NÃO	SIM					
15	Durante o último mês, esses problemas perturbaram de forma significativa seu trabalho, suas atividades cotidianas ou suas relações sociais?	NÃO	SIM	14				
	IS É COTADA SIM?	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tbody> <tr> <td>NÃO</td> <td>SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL</td> </tr> </tbody> </table>			NÃO	SIM	TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL	
NÃO	SIM							
TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL								

J. DEPENDÊNCIA / ABUSO DE ALCÓOL

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ABSENALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

J1	Nos últimos 12 meses, em três ou mais ocasiões você bebeu pelo menos cinco latas de cerveja ou uma garrafa de vinho ou três doses de uma bebida alcoólica forte (pinga, caipirinha, conhaque, vodka, whisky...), num período de três horas ?	→ NÃO	SIM	1				
J2	Nos últimos 12 meses:							
a	Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores de álcool para obter o mesmo efeito ?	NÃO	SIM	2				
b	Quando bebia menos, as suas mãos tremiam, transpirava ou sentia-se agitado (a) ? Alguma vez bebeu uma dose para evitar esses problemas ou evitar uma ressaca? COTAR "SIM", SE RESPOSTA "SIM" NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	3				
c	Quando começava a beber, com frequência bebia mais do que pretendia ?	NÃO	SIM	4				
d	Tentou, mas não conseguiu diminuir seu consumo de álcool ou parar de beber ?	NÃO	SIM	5				
e	Nos dias em que bebia, passava muito tempo procurando bebida, bebendo ou se recuperando dos efeitos do álcool ?	NÃO	SIM	6				
f	Reduziu suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os amigos ou a família por causa da bebida ?	NÃO	SIM	7				
g	Continuou a beber mesmo sabendo que isso lhe causava problemas de saúde ou problemas psicológicos?	NÃO	SIM	8				
HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM J2 ?		<table border="1"> <tbody> <tr> <td>NÃO</td> <td>SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">DEPENDÊNCIA DE ALCÓOL ATUAL</td> </tr> </tbody> </table>			NÃO	SIM	DEPENDÊNCIA DE ALCÓOL ATUAL	
NÃO	SIM							
DEPENDÊNCIA DE ALCÓOL ATUAL								
J3	Durante os últimos 12 meses:							
a	Ficou embriagado ou de "ressaca" várias vezes, quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa ? Isso lhe causou problemas? COTAR "SIM" SOMENTE SE A EMBRIAGUEZ / RESSACA CAUSOU PROBLEMAS	NÃO	SIM	9				
b	Por várias vezes esteve sob o efeito do álcool em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso... ?	NÃO	SIM	10				
c	Por várias vezes teve problemas legais como uma interpelação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha bebido?	NÃO	SIM	11				
d	Continuou a beber mesmo sabendo que a bebida lhe causava problemas com seus familiares ou com outras pessoas ?	NÃO	SIM	12				
HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM J3 ?		<table border="1"> <tbody> <tr> <td>NÃO</td> <td>SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">ABUSO DE ALCÓOL ATUAL</td> </tr> </tbody> </table>			NÃO	SIM	ABUSO DE ALCÓOL ATUAL	
NÃO	SIM							
ABUSO DE ALCÓOL ATUAL								

K. DEPENDÊNCIA / ABUSO DE SUBSTÂNCIAS (NÃO ALCÓOLICAS)

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ARREGLAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

<p>K1 Agora, vou lhe mostrar / ler (MOSTRAR A LISTA DAS SUBSTÂNCIAS / LER A LISTA ABAIXO) uma lista de drogas e de medicamentos e gostaria que me dissesse se, durante os últimos 12 meses, usou várias vezes uma destas substâncias para se sentir melhor, para mudar o seu estado de humor ou para ficar "de cabeça feita / chapado(a)"?</p>	→	NÃO SIM
---	---	---------

ENVOLVER COM UM CÍRCULO CADA SUBSTÂNCIA CONSUMIDA

ESTIMULANTES: amfetaminas, "bolinha", "rebite", ritalina, pílulas anorexígenas ou tira-fome.

COCAÍNA: "coca", pó, "nove", "branquinha", pasta de coca, maria, crack, pedra

OPÍACIOS: heroína, morfina, pó de ópio (Tintura de ópio®, Elixir Paregorico®, Elixir de Dover®), codeína (Belcodid®, Belpar®, Pambenyl®), meperidina (Dolantina®, Demserol®), propofiseno (Algafan®, Doloxane A®), fentanil (Inoval®)

ALICINOGENEIOS: L.S.D., "ácido", mesalina, PCP, éxtase (MDMA), cogumelos, "vegetal" (Ayimaska, daimo, boasca), Artane®.

SOLVENTES VOLÁTEIS: "cola", etar, "lança perfume", "cheirinho", "lolo"

CANABINÓIDES: cannabis, "erva", maconha, "baseado", hashish, THC, bangh, ganja, diamba, marijuana, marijuana

SEDATIVOS: Valium®, Diazepam®, Diapax®, Somalium®, Frisium®, Pricosedin®, Lexotan®, Lorax®, Halcion®, Frontal®, Rohypnol®, Urbanil®, Sonobon®, barbitúricos

DIVERSOS: Anabolizantes, esteróides, remédio para dormir ou para cortar o apetite sem prescrição médica.

Toma outras substâncias?

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA(S) MAIS CONSUMIDA(S): _____

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA(S) A SER(EM) EXPLORADA(S) SEQUINDO OS CRITÉRIOS ABAIXO INDICADOS:

- SE HÁ CONSUMO DE VÁRIAS SUBSTÂNCIAS (AO MESMO TEMPO OU SEQUENCIALMENTE):

CADA SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS) SEPARADAMENTE	<input type="checkbox"/>
SOMENTE A SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS) MAIS CONSUMIDA	<input type="checkbox"/>
- SE HÁ CONSUMO DE UMA SÓ SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS):

SOMENTE UMA SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS)	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------

K2 Considerando o seu consumo de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], durante os últimos 12 meses:

- a) Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA] para obter o mesmo efeito? NÃO SIM 1
- b) Quando usava menos ou parava de consumir [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], tinha problemas como dores, tremores, febre, fraqueza, diarreia, náuseas, suores, aceleração do coração, dificuldade de dormir ou sentir-se agitado(a), ansioso (a), irritável ou deprimido (a)?
Ou você tomava qualquer outra coisa para evitar esses problemas ou para se sentir melhor? NÃO SIM 2
- COTAR "SIM", SE RESPOSTA "SIM" NUM CASO OU NO OUTRO

- c Quando começava a usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], frequentemente consumia mais do que pretendia ? NÃO SIM 3
- d Tentou, sem conseguir, diminuir ou parar de usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA]? NÃO SIM 4
- e Nos dias em que usava [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], passava mais de 2 horas tentando conseguir a(s) droga(s), se drogando, ou se recuperando dos efeitos do(a) [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], ou ainda pensando nessas drogas ? NÃO SIM 5
- f Reduziu as suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os amigos ou a família por causa da(s) droga(s) ? NÃO SIM 6
- g Continuou a usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA] mesmo sabendo que esta(s) lhe causava(m) problemas de saúde ou problemas psicológicos? NÃO SIM 7

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM K2 ?

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA(S):

NÃO	→ SIM
<i>DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA(S) ATUAL</i>	

K3 Durante os últimos 12 meses:

- a Por várias vezes ficou intoxicado ou "de cabeça feita / chapado(a)" com [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa ? Isso lhe causou problemas? NÃO SIM 8
COTAR "SIM" SOMENTE SE A INTOXICAÇÃO CAUSOU PROBLEMAS
- b Por várias vezes esteve sob o efeito de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA] em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso, etc.? NÃO SIM 9
- c Por várias vezes teve problemas legais como uma interpelação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha usado [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA]? NÃO SIM 10
- d Continuou a usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA] mesmo sabendo que esta(s) droga(s) lhe causava(m) problemas com os seus familiares ou com outras pessoas ? NÃO SIM 11

HÁ PELO MENOS 1 "SIM" EM K3 ?

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA(S):

NÃO	SIM
<i>ABUSO DE SUBSTÂNCIA(S) ATUAL</i>	

L. SÍNDROME PSICÓTICA

PARA TODAS AS QUESTÕES DESTA MÓDULO, PRECISAR UM EXEMPLO EM CASO DE RESPOSTA POSITIVA.

SÓ COTAR **SIM** SE OS EXEMPLOS MOSTRAM CLARAMENTE UMA DISTORÇÃO DO PENSAMENTO E / OU DA PERCEPÇÃO OU SE SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADOS OU DISTOANTES.

AVALIAR SE OS SINTOMAS DESCRITOS APRESENTAM OU NÃO CARACTERÍSTICAS "BIZARRAS" E COTAR A ALTERNATIVA APROPRIADA.

DELÍRIOS BIZARROS : SÃO AQUELES CUJO CONTEÚDO É MANIFESTAMENTE ABSURDO, BAPLAUSÍVEL, INCOMPREENSÍVEL, E QUE NÃO PODE ESTAR BASEADO EM EXPERIÊNCIAS HABITUAIS DA VIDA.

ALUCINAÇÕES BIZARRAS: VOZES QUE COMENTAM OS PENSAMENTOS OU OS ATOS DO(A) ENTREVISTADO(A) OU DUAS OU MAIS VOZES QUE CONVERSAM ENTRE SI.

				BIZARRO		
Agora vou fazer-lhe algumas perguntas sobre experiências pouco comuns ou estranhas que algumas pessoas podem ter.						
L1a	Alguma vez acreditou que alguém o(a) espionava ou estava conspirando contra você ou tentando lhe fazer mal ?	NÃO	SIM	SIM		1
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM	SIM	→ L6a	2
L2a	Alguma vez acreditou que alguém podia ler ou ouvir os seus pensamentos ou que você podia ler ou ouvir os pensamentos de outra (s) pessoa (s) ?	NÃO		SIM		3
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO		SIM	→ L6a	4
L3a	Alguma vez acreditou que alguém ou alguma força exterior colocava, dentro da sua cabeça, pensamentos estranhos que não eram os seus ou o(a) fazia agir de uma maneira diferente do seu jeito habitual ? Alguma vez acreditou que estava possuído(a) ?	NÃO	SIM	SIM		5
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM	SIM	→ L6a	6
L4a	Alguma vez acreditou que estava recebendo mensagens especiais através da televisão, do rádio ou do jornal ou teve a impressão de que alguém que não conhecia pessoalmente estava particularmente interessado em você ?	NÃO	SIM	SIM		7
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM	SIM	→ L6a	8
L5a	Alguma vez teve idéias que os seus familiares ou amigos achavam estranhas ou fora da realidade e que eles não compartilhavam com você ? COTAR "SIM" APENAS SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA CLARAMENTE IDÉIAS DELIRANTES HIPOCONDRIACAS OU DE POSSESSÃO, DE CULPA, DE RUÍNA, DE GRANDEZA OU OUTRAS NÃO EXPLORADAS PELAS QUESTÕES DE L1 A L4	NÃO	SIM	SIM		9
b	SE SIM : Atualmente eles acham suas idéias estranhas ?	NÃO	SIM	SIM		10
L6a	Alguma vez ouviu coisas que outras pessoas não podiam ouvir, como, por exemplo, vozes? COTAR "SIM" "BIZARRO" UNICAMENTE SE O(A) ENTREVISTADO(A) RESPONDE SIM À QUESTÃO: Estas vozes comentavam os seus pensamentos ou atos ou ouvía duas ou mais vozes falando entre elas?	NÃO	SIM			11
b	SE SIM : Ouviu essas coisas/ vozes no último mês?	NÃO	SIM	SIM	→ L6a	12

L7a	Alguma vez viu alguma coisa ou alguém que outras pessoas presentes não podiam ver, isto é, teve visões quando estava completamente acordado? COTAR "SIM" SE AS VISÕES SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADAS OU DESTOANTES.	NÃO	SIM	13
b	SE SIM: Teve essas visões no último mês? OBSERVAÇÕES DO CLÍNICO:	NÃO	SIM	14
L8b	ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM DISCURSO CLARAMENTE INCOERENTE OU DESORGANIZADO OU APRESENTA UMA PERDA EVIDENTE DAS ASSOCIAÇÕES?	NÃO	SIM	15
L9b	ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM COMPORTAMENTO CLARAMENTE DESORGANIZADO OU CATATÔNICO?	NÃO	SIM	16
L10b	OS SINTOMAS NEGATIVOS TÍPICAMENTE ESQUIZOFRÊNICOS (EMBOTAMENTO AFETIVO, POBREZA DO DISCURSO, FALTA DE ENERGIA OU DE INTERESSE PARA INICIAR OU TERMINAR AS ATIVIDADES) SÃO PROMINENTES DURANTE A ENTREVISTA?	NÃO	SIM	17
L11	DE L1 A L10 HÁ PELO MENOS: UMA QUESTÃO «a» COTADA "SIM" BIZARRO OU DUAS QUESTÕES «b» COTADAS "SIM" (NÃO BIZARRO)?	NÃO SIM <i>SÍNDROME PSICÓTICA ATUAL</i>		
L12	DE L1 A L7 HÁ PELO MENOS: UMA QUESTÃO «a» COTADA "SIM" BIZARRO OU DUAS QUESTÕES «a» COTADAS "SIM" (NÃO BIZARRO)? (VERIFICAR SE OS SINTOMAS OCORRERAM AO MESMO TEMPO) OU L11 É COTADA "SIM"?	NÃO SIM <i>SÍNDROME PSICÓTICA VIDA INTEIRA</i>		
L13a	SE L12 É COTADA "SIM" E SE HÁ PELO MENOS UM "SIM" DE L1 A L7: O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A4 - SIM) OU PASSADO (A5b - SIM) OU UM EPISÓDIO MANÍACO ATUAL OU PASSADO (D4 - SIM)?	→ NÃO SIM		
b	SE L13a É COTADA "SIM": Você me disse, há pouco, que teve um (vários) período(s) em que se sentiu deprimido (a) / eufórico(a) / continuamente irritável. Ao longo da sua vida, as ideias ou experiências das quais acabamos de falar, como (CITAR OS SINTOMAS COTADOS "SIM" DE L1 A L7) ocorreram somente durante esse(s) período(s) em que se sentia deprimido (a) / eufórico (a) / continuamente irritável?	→ NÃO SIM 18		
c	SE L13a É COTADA "SIM": ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (A4) OU UM EPISÓDIO MANÍACO (D4) ASSOCIADO A UMA SÍNDROME PSICÓTICA (L11)?	NÃO SIM <i>TRANSTORNO DO HUMOR com características psicóticas ATUAL</i>		
d	L13b OU L13c SÃO COTADAS "SIM"?	NÃO SIM <i>TRANSTORNO DO HUMOR com características psicóticas VIDA INTEIRA</i>		

M. ANOREXIA NERVOSA

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

M1a	Qual é a sua altura ?	_ _ cm			
b	Nos últimos 3 meses, qual foi seu peso mais baixo ?	_ _ kg			
c	O PESO DO(A) ENTREVISTADO(A) É INFERIOR AO LIMITE CRÍTICO INDICADO PARA A SUA ALTURA ? (Ver TABELA DE CORRESPONDÊNCIA ABAIXO)	→	NÃO	SIM	1
Durante os últimos 3 meses:					
M2	Tentou não engordar, embora pesasse pouco ?	→	NÃO	SIM	2
M3	Teve medo de ganhar peso ou de engordar demais, mesmo estando abaixo do seu peso normal ?	→	NÃO	SIM	3
M4a	Achou que era muito gordo(a) ou pensou que uma parte do seu corpo era muito gorda ?	→	NÃO	SIM	4
b	Sua opinião sobre si mesmo(a) ou a sua auto-estima foram muito influenciadas pelo seu peso ou por suas formas corporais ?	→	NÃO	SIM	5
c	Achou que o seu peso era normal ou até excessivo ?	→	NÃO	SIM	6
M5	HÁ PELO MENOS 1 "SIM" EM M4 ?	→	NÃO	SIM	
M6	APENAS PARA AS MULHERES: Nos últimos três meses sua menstruação não veio quando normalmente deveria ter vindo (na ausência de uma gravidez) ?	→	NÃO	SIM	7

PARA AS MULHERES: M5 E M6 SÃO COTADAS "SIM" ?
PARA OS HOMENS: M5 É COTADA "SIM" ?

NÃO	SIM
ANOREXIA NERVOSA ATUAL	

TABELA DE CORRESPONDÊNCIA ALTURA - LIMITE CRÍTICO DE PESO (SEM SAPATOS, SEM ROUPA)

Mulheres: altura/peso															
cm	145	147	150	152	155	158	160	163	165	168	170	173	175	178	
kg	38	39	39	40	41	42	43	44	45	46	47	49	50	51	
Homens: altura/peso															
cm	155	156	160	163	165	168	170	173	175	178	180	183	185	188	191
kg	47	48	49	50	51	51	52	53	54	55	56	57	58	59	61

Os limites de peso acima correspondem a uma redução de 15% em relação ao peso normal, segundo o gênero, como requerido pelo DSM-IV. Essa tabela reflete pesos 15% menores que o limite inferior do intervalo da distribuição normal da Tabela de Peso da Metropolitan Life Insurance.

N. BULIMIA NERVOSA

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SIGLENTE

N1	Nos últimos 3 meses, teve crises de "comer descontroladamente" durante as quais ingeriu quantidades enormes de alimentos num espaço de tempo limitado, isto é, em menos de 2 horas?	→ NÃO	SIM	8				
N2	Durante os últimos 3 meses, teve crises de "comer descontroladamente" pelo menos duas vezes por semana ?	→ NÃO	SIM	9				
N3	Durante essas crises de "comer descontroladamente" tem a impressão de não poder parar de comer ou de não poder limitar a quantidade de alimento que come ?	→ NÃO	SIM	10				
N4	Para evitar engordar depois das crises de "comer descontroladamente", faz coisas como provocar o vômito, dietas rigorosas, praticar exercícios físicos importantes, tomar laxantes, diuréticos ou medicamentos para tirar a fome ?	→ NÃO	SIM	11				
N5	Sua opinião sobre si mesmo(a) ou a sua auto-estima são muito influenciadas pelo seu peso ou pelas suas formas corporais ?	→ NÃO	SIM	12				
N6	O (A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UMA ANOREXIA NERVOSA (MÓDULO "M")?	NÃO ↓ passar a N8	SIM	13				
N7	Estas crises de "comer descontroladamente" ocorram sempre que o seu peso é inferior a ___ Kg* ?	NÃO	SIM	14				
* RETOMAR O PESO CRÍTICO DO(A) ENTREVISTADO(A) EM FUNÇÃO DA SUA ALTURA E SEXO NA TABELA DO MÓDULO "M" (ANOREXIA NERVOSA)								
N8	N5 É COTADA "SIM" E N7 COTADA "NÃO" (OU NÃO COTADA)?	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>NÃO</td> <td>SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><i>BULIMIA NERVOSA ATUAL</i></td> </tr> </tbody> </table>			NÃO	SIM	<i>BULIMIA NERVOSA ATUAL</i>	
NÃO	SIM							
<i>BULIMIA NERVOSA ATUAL</i>								
	N7 É COTADA "SIM" ?	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>NÃO</td> <td>SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><i>ANOREXIA NERVOSA tipo Compulsão Periódica / Purgativa ATUAL</i></td> </tr> </tbody> </table>			NÃO	SIM	<i>ANOREXIA NERVOSA tipo Compulsão Periódica / Purgativa ATUAL</i>	
NÃO	SIM							
<i>ANOREXIA NERVOSA tipo Compulsão Periódica / Purgativa ATUAL</i>								

O. TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

O1	a	Durante os últimos 6 meses, sentiu-se excessivamente preocupado (a), inquieto (a), ansioso (a) com relação a vários problemas da vida cotidiana (trabalho / escola, casa, familiares / amigos), ou teve a impressão ou lhe disseram que se preocupava demais com tudo ?	→ NÃO	SIM	1				
	b	Teve essas preocupações quase todos os dias?	→ NÃO	SIM	2				
		A ANSIEDADE DESCRITA É RESTRITA EXCLUSIVAMENTE A, OU MELHOR EXPLICADA POR QUALQUER OUTRO TRANSTORNO JÁ EXPLORADO ATÉ AQUI ? [POR EX, MEDO DE TER UM ATAQUE DE PÂNICO (TRANSTORNO DE PÂNICO), DE SER HUMILHADO EM PÚBLICO (FOSEA SOCIAL), DE SER CONTAMINADO (TOC), DE GANHAR PESO (ANOREXIA NERVOSA), ETC]..	NÃO	→ SIM	3				
O2		Tem dificuldade em controlar essas preocupações (/ essa ansiedade) ou ela (s) o(a) impede(m) de se concentrar no que tem que fazer?	→ NÃO	SIM	4				
		DE O3 A O3f COTAR "NÃO" SE OS SINTOMAS OCORREM EXCLUSIVAMENTE NO CONTEXTO DE QUALQUER OUTRO TRANSTORNO JÁ EXPLORADO ANTERIORMENTE							
O3		Nos últimos seis meses, quando se sentia excessivamente preocupado(a), inquieto(a), ansioso(a), quase todo o tempo:							
	a	Sentia-se agitado(a), tenso(a), com os nervos a flor da pele?	NÃO	SIM	4				
	b	Tinha os músculos tensos?	NÃO	SIM	5				
	c	Sentia-se cansado (a), fraco(a) ou facilmente exausto(a)?	NÃO	SIM	6				
	d	Tinha dificuldade de se concentrar ou tinha esquecimentos / "trancos" ?	NÃO	SIM	7				
	e	Sentia-se particularmente irritável ?	NÃO	SIM	8				
	f	Tinha problemas de sono (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	9				
		HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM O3 ?	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>NÃO</td> <td>SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL</td> </tr> </tbody> </table>			NÃO	SIM	TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL	
NÃO	SIM								
TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL									

P. TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL (opcional)

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ARSENALAR NÃO EM CADA LEME PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

P1	Antes dos 15 anos:			
a	Freqüentemente faltou a escola ou passou a noite fora de casa ?	NÃO	SIM	1
b	Freqüentemente mentiu, passou a perna/ enganou os outros ou roubou ?	NÃO	SIM	2
c	Provocou, ameaçou ou intimidou os outros ?	NÃO	SIM	3
d	Destruiu ou incendiou coisas de propósito ?	NÃO	SIM	4
e	Fez sofrer animais ou pessoas de propósito?	NÃO	SIM	5
f	Forçou alguém a ter relações sexuais com você?	NÃO	SIM	6
	HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS "SIM" EM P1?	→ NÃO	SIM	

NÃO COTAR "SIM" NAS QUESTÕES ABAIXO SE OS COMPORTAMENTOS DESCRITOS ACONTECEREM UNICAMENTE EM CONTEXTOS POLÍTICOS OU RELIGIOSOS ESPECÍFICOS.

P2	Depois dos 15 anos:			
a	Freqüentemente teve comportamentos que os outros achavam irresponsáveis, como não pagar as dívidas, agir impulsivamente ou não querer trabalhar para se sustentar ?	NÃO	SIM	7
b	Fez coisas ilegais (mesmo que não tenha sido preso/a), como destruir a propriedade alheia, roubar, vender droga ou cometer um crime?	NÃO	SIM	8
c	Freqüentemente foi violento(a) fisicamente, inclusive com seu(sua) companheiro (a) ou seus filhos ?	NÃO	SIM	9
d	Freqüentemente mentiu, passou a perna ou enganou os outros para obter dinheiro ou prazer ou mentiu apenas para se divertir ?	NÃO	SIM	10
e	Expôs pessoas a perigos sem se preocupar com elas?	NÃO	SIM	11
f	Não sentiu nenhuma culpa depois de ter mentido, ferido, maltratado ou roubado alguém, ou destruído a propriedade alheia?	NÃO	SIM	12
	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM P2 ?	NÃO	SIM	

NÃO	SIM
TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL VIDA INTEIRA	

REFERÊNCIAS

M.I.N.I. 5.0.0 Versão Brasileira / DSM IV / Atual (Junho, 2002)

Leclercq Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan K, Janavs J, Dunbar G. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), a short diagnostic interview: Reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, 1997; **12**: 232-241.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett Sheehan K, Janavs J, Weiller E, Keskiner A, Schinka J, Knapp E, Sheehan MF, Dunbar GC. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) according to the SCID-P. *European Psychiatry*, 1997; **12**: 232-241.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1998; **59** [suppl 20]: 22-33.

Amorim P, Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Sheehan D. DSM-III-R Psychotic disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). Concordance and causes for discordance with the CIDI. *European Psychiatry*, 1998; **13**: 26-34.

Traduções	M.I.N.I. 4.4 e versões anteriores	M.I.N.I. 4.6/5.0, M.I.N.I. Plus 4.6/5.0, M.I.N.I. Screen 5.0:
Afrikaans	R. Emsley	
Alemão	I. van Derfer, M. Ackenheil, R. Diets-Ilaue	G. Stolz, R. Diets-Ilaue, M. Ackenheil
Árabe		O. Osman, E. Al-Radi
Baço		Em preparação
Bengali		H. Banerjee, A. Banerjee
Búlgaro		L.G. Hranov
Catalão		Em preparação
Checo		P. Zvolnsky
Chinês		L. Carroll, K-d Juang
Croata		Em preparação
Dinamarquês	P. Bech	P. Bech, T. Scitme
Eslavo	M. Kocmar	M. Kocmar
Espanhol	L. Ferrando, J. Bobes-Garcia, J. Gilbert-Rahola, Y. Lecrubier	L. Ferrando, L. Franco-Alfonso, M. Soto, J. Bobes-Garcia, O. Soto, L. Franco, G. Herrero
Estoniano	J. Shlik, A. Alarja, E. Kihl	
Farsi/Persa		K. Khosrabi, A. Zomorodi
Finlandês	M. Heikkinen, M. Lijstörfer, O. Tuominen	M. Heikkinen, M. Lijstörfer, O. Tuominen
Francês	Y. Lecrubier, E. Weiller, P. Amorim, L. Bonora, J.P. Lepine	Y. Lecrubier, E. Weiller, P. Amorim, T. Hergueta
Grego	S. Benatis	T. Calligas, S. Ieratis
Gujarati		M. Patel, B. Patel
Hebraico	J. Zohar, Y. Sasson	E. Barda, I. Levinson
Hindi		C. Mittal, K. Iatra, S. Gumbhir
Holandês/Flamengo	I. Van Vliet, H. Leroy, H. van Meggen	E. Orisz, K. Struven, T. Overboek, K. Deryntenaere
Húngaro	I. Hittler, J. Balazs	I. Hittler, J. Balazs
Inglês	D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K. Harnett-Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan	D. Sheehan, R. Baker, J. Janavs, K. Harnett-Sheehan, M. Sheehan
Islandês		J.G. Stefansson
Italiano	L. Bonora, L. Conti, M. Piccinelli, M. Tanella, G. Cassano, Y. Lecrubier, P. Donda, E. Weiller	L. Conti, A. Rossi, P. Donda
Japonês		T. Otsubo, H. Watanabe, H. Miyazaki, K. Kamijima, J. Shinoda, K. Tanaka, Y. Okajima
Letão	V. Janavs, J. Janavs, I. Nagobads	V. Janavs, J. Janavs
Norueguês	G. Pedersen, S. Hørrheff	K.A. Leiknes, U. Malt, E. Malt, S. Leganger
Polaco	M. Mastak, E. Jasiak	M. Mastak, E. Jasiak
Português	P. Amorim	P. Amorim, T. Guterres, P. Levy
Português - Brasil	P. Amorim	P. Amorim
Punjabi		A. Gubania, S. Gumbhir
Romeno		O. Driga
Russo		A. Dytitsky, E. Seliva, M. Dytitsky
Sérvio	I. Timotijevic	I. Timotijevic
Setswana		K. Kefogotswa
Sueco	M. Waern, S. Anderich, M. Hamble	C. Allgulander, M. Waern, A. Brime, M. Hamble, H. Agren
Turco	T. Ornek, A. Keskiner, I. Vahip	T. Ornek, A. Keskiner
Urdu		A. Taj, S. Gumbhir

O desenvolvimento e a validação do M.I.N.I. foram possíveis graças, em parte, a fundos cedidos pel os laboratórios SmithKline Beecham e pela Comissão Europeia

Os autores agradecem a Dra Pauline Powers por suas contribuições nos módulos Anorexia e Bulimia Nervosa.

LISTA DE SUBSTÂNCIAS

ANFETAMINA	ÊXTASE	MORFINA
BRANQUINHA	ERVA	ÓPIO
CANNABIS	ÉTER	DAIME
BASEADO	GASOLINA	PÓ
COCAÍNA	HASHISH	RITALINA
CODEÍNA	HEROÍNA	COGUMELO
COLA	L.S.D.	VEGETAL
CRACK	MARIJUANA	REBITE
MACONHA	CHEIRINHO	LOLO
MERLA	BOLINHA	MESCALINA
ARTANE	ESTERÓIDES	PÍLULAS TIRA-FOME
CALMANTES	DOLANTINA	ALGAFAN
AYHUASCA	PEDRA	TARJA PRETA
ANABOLISANTES	LANÇA	REMÉDIO PARA DORMIR

8. REFERÊNCIAS

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. Washington: 2013.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington (DC): 1994.

Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22:106–15. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000300003>.

Atack JR, Broughton HB, Pollack SJ. Inositol monophosphatase — a putative target for Li⁺ in the treatment of bipolar disorder. *Trends Neurosci* 1995;18:343–9. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(95\)93926-O](https://doi.org/10.1016/0166-2236(95)93926-O).

Atagün Mİ. Brain oscillations in bipolar disorder and lithium-induced changes. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016:589. <https://doi.org/10.2147/NDT.S100597>.

Atagün Mİ, Güntekin B, Tan D, Elif Tülay E, Başar E. Lithium excessively enhances event related beta oscillations in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2015;170:59–65. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.024>.

Bertelli MO, Cooper S-A, Salvador-Carulla L. Intelligence and specific cognitive functions in intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry* 2018;31:88–95. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000387>.

BOUVEAULT L. De l'isométrie optique dans les corps à chaînes fermées. *Bull La Société Chim Paris* 1894;11:44–147.

Boyle CA, Yeargin-Allsopp M, Holmgren NSDP, Murphy CC, Schendel DE. Prevalence of Selected Developmental Disabilities in Children 3-10 Years of

Age: the Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Surveillance Program, 1991. 1996.

Braun KVN, Christensen D, Doernberg N, Schieve L, Rice C, Wiggins L, et al. Trends in the Prevalence of Autism Spectrum Disorder, Cerebral Palsy, Hearing Loss, Intellectual Disability, and Vision Impairment, Metropolitan Atlanta, 1991–2010. *PLoS One* 2015;10:1–21.

Canivez GL, Konold TR, Collins JM, Wilson G. Construct validity of the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence and Wide Range Intelligence Test: Convergent and structural validity. *Sch Psychol Q* 2009;24:252–65.
<https://doi.org/10.1037/a0018030>.

Chau JFL, Lee MK, Law JWS, Chung SK, Chung SSM. Sodium/myo-inositol cotransporter-1 is essential for the development and function of the peripheral nerves. *FASEB J* 2005;19:1887–9. <https://doi.org/10.1096/fj.05-4192fje>.

Cryns K, Shamir A, Acker N Van, Levi I, Daneels G, Goris I, et al. IMPA1 is Essential for Embryonic Development and Lithium-Like Pilocarpine Sensitivity. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:674–684.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301431>.

Diament AJ. *Neurologia Infantil: Deficiência Mental*. 5a ed. São Paulo: Atheneu; 2010.

Ellison JW, Rosenfeld JA, Shaffer LG. Genetic Basis of Intellectual Disability. *Annu Rev Med* 2013;64:441–50. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042711-140053>.

Figueiredo T, Melo US, Pessoa ALS, Nobrega PR, Kitajima JP, Rusch H, et al. A homozygous loss-of-function mutation in inositol monophosphatase 1 (IMPA1) causes severe intellectual disability. *Mol Psychiatry* 2016;21:1125–9. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.150>.

Fisher SK, Novak JE, Agranoff BW. Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues: homeostasis, metabolism and functional significance. *J Neurochem* 2002;82:736–54. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01041.x>.

Granger C V., Hamilton BB, Keith RA, Zielezny M, Sherwin FS. Advances in functional assessment for medical rehabilitation. *Top Geriatr Rehabil* 1986;1:59–74.

Hakim S, Bertucci MC, Conduit SE, Vuong DL, Mitchell CA. Inositol Polyphosphate Phosphatases in Human Disease. In: FALASCA M, editor. *Phosphoinositides Dis.*, Dordrecht: Springer; 2012, p. 247–314. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5025-8_12.

Harripaul R, Vasli N, Mikhailov A, Rafiq MA, Mittal K, Windpassinger C, et al. Mapping autosomal recessive intellectual disability: combined microarray and exome sequencing identifies 26 novel candidate genes in 192 consanguineous families. *Mol Psychiatry* 2018;23:973–84. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.60>.

Heck VS, Yates DB, Poggere LC, Tosi SD, Bandeira DR, Trentini CM. Validação dos subtestes verbais da versão de adaptação Dawasi. *Avaliação Psicológica* 2009;8:33–42.

Hu H, Haas S, Chelly J, Esch H Van, Raynaud M, Brouwer A de, et al. X-exome sequencing of 405 unresolved families identifies seven novel intellectual

disability genes. *Mol Psychiatry* 2016;21:133–48.

<https://doi.org/10.1038/mp.2014.193>.

IBGE. IBGE 2018. www.ibge.gov.br (accessed February 5, 2021).

Jackson PS, Strange K. Volume-sensitive anion channels mediate swelling-activated inositol and taurine efflux. *Am J Physiol* 1993;265:C1489–500.

<https://doi.org/10.1152/ajpcell.1993.265.6.C1489>.

Jamra R. Genetics of autosomal recessive intellectual disability. *Medizinische Genet* 2018;30:323–7. <https://doi.org/10.1007/s11825-018-0209-z>.

Karnebeek CDM van, Scheper FY, Abeling NG, Alders M, Barth PG, Hoovers JMN, et al. Etiology of mental retardation in children referred to a tertiary care center: a prospective study. *Am J Ment Retard* 2005;110:253–267.

KRYNSKI S. Aspectos gerais da deficiência mental. São Paulo: Atheneu; 1969.

Kwon HM, Yamauchi A, S Uchida, Preston AS, Garcia-Perez A, Burg MB, et al. Cloning of the cDNA for a Na⁺/myo-inositol cotransporter, a hypertonicity stress protein. *J Biol Chem* 1992;267:6297–301. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)42695-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)42695-6).

Lange C, Silverman EK, Xu X, Weiss ST, Laird NM. A multivariate family-based association test using generalized estimating equations: FBAT-GEE.

Biostatistics 2003;4:195–206. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/4.2.195>.

Leonard H, Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*

2002;8:117–34. <https://doi.org/10.1002/mrdd.10031>.

Linacre JM, Heinemann AW, Wright BD, Granger C V., Hamilton BB. The structure and stability of the functional independence measure. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:127–32. [https://doi.org/10.1016/0003-9993\(94\)90384-0](https://doi.org/10.1016/0003-9993(94)90384-0).

Luck S. *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. Cambridge: MIT press; 2005.

Oeseburg B, Jansen DEMC, Groothoff JW, Dijkstra GJ, Reijneveld SA. Emotional and behavioural problems in adolescents with intellectual disability with and without chronic diseases. *J Intellect Disabil Res* 2010;54:81–9.

Online Mendelian Inheritance in Man OMIM®. OMIM. McKusick-Nathans Inst Genet Med Johns Hopkins Univ (Baltimore, MD) 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)* 2010. <https://icd.who.int/browse10/2010/en> (accessed March 2, 2021).

Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet Part A* 2006;140A:2063–74. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31416>.

Riberto M, Miyazaki MH, Filho DJ, Sakamoto H, Battistella LR. Reprodutibilidade da versão brasileira da Medida de Independência Funcional. *Acta Fisiátrica* 2001;8. <https://doi.org/10.5935/0104-7795.20010002>.

Riberto M, Miyazaki MH, Jucá SSH, Sakamoto H, Potiguara P, Pinto N, et al. Validation of the Brazilian version of Functional Independence Measure. *Acta*

Fisiátrica 2004;11:72–6.

Rocha P de C do. Catolé do Rocha-PB 2021. <http://catoledorocho.pb.gov.br/> (accessed March 23, 2021).

Ryan JJ, Carruthers CA, Miller LJ, Souheaver GT, Gontkovsky ST, Zehr MD. Exploratory Factor Analysis of the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) in Adult Standardization and Clinical Samples. *Appl Neuropsychol* 2003;10:252–6. https://doi.org/10.1207/s15324826an1004_8.

Saiardi A, Mudge AW. Lithium and fluoxetine regulate the rate of phosphoinositide synthesis in neurons: a new view of their mechanisms of action in bipolar disorder. *Transl Psychiatry* 2018;8:175.

Schalock RL, Luckasson RA, Shogren KA. The renaming of mental retardation: understanding the change to the term intellectual disability. *Intellect Dev Disabil* 2007;45:116–124.

Scherer PD. Ueber eine neue, aus dem Muskelfleische gewonnene Zuckerart. *Justus Liebigs Ann Chem* 1850;73:322–8.

Seattle Structural Genomics Center for Infectious Disease. Burkholderia Targets in Pathway PWY-6358: superpathway of D-myo-inositol (1,4,5)triphosphate metabolism 2021. <https://apps.sbri.org/SSGCIDTargetStatus/Pathway/PWY-6358/Burkholderia> (accessed March 5, 2021).

Sertão G do. *Genética do Sertão* 2021. www.geneticanosertao.blogspot.com.br (accessed May 22, 2021).

Sheehan D V., Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al.

The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (suppl:22–33.

Stano JF. Test Review. *Rehabil Counsiling Bull* 2004;48:56–7.

Stokes CE, Gillon KR, Hawthorne JN. Free and total lipid myo-inositol concentrations decrease with age in human brain. *Biochim Biophys Acta* 1983;753:136–8.

Toker L, Bersudsky Y, Plaschkes I, Chalifa-Caspi V, Berry GT, Buccafusca R, et al. Inositol-related gene knockouts mimic lithium's effect on mitochondrial function. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:319–328.

Topper S, Ober C, Das S. Exome sequencing and the genetics of intellectual disability. *Clin Genet* 2011;80:117–26. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01720.x>.

Uldry M, Ibberson M, Horisberger J, Chatton J, Riederer BM, Thorens B. Identification of a mammalian H⁺-myo-inositol symporter expressed predominantly in the brain. *EMBO J* 2001;20:4467–77. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.16.4467>.

Wechsler D. WAIS III - Manual para administração e avaliação. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004.

Welch P. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Trans Audio Electroacoust* 1967;15:70–3.

<https://doi.org/10.1109/TAU.1967.1161901>.

Y Sade, Toker L, Kara NZ, Einat H, Rapoport S, Moechars D, et al. IP3 accumulation and/or inositol depletion: two downstream lithium's effects that may mediate its behavioral and cellular changes. *Transl Psychiatry* Vol 2016;6:1–10.

Yeargin-Allsopp M, Drews CD, Decouflé P, Murphy CC. Mild mental retardation in black and white children in metropolitan Atlanta: a case-control study. *Am J Public Health* 1995;85:324–8.

9. APÊNDICES

Apêndice 9.1. – Artigos publicados

Molecular Psychiatry (2016) 21, 1125–1129
 © 2016 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved 1359-8041/16
 www.nature.com/mp

ORIGINAL ARTICLE

A homozygous loss-of-function mutation in inositol monophosphatase 1 (*IMPA1*) causes severe intellectual disability

T Figueiredo^{1,2,3}, LS Melo⁴, ALS Pessoa^{4,5}, PR Nobrega⁶, JP Kitajima⁶, H Rusch⁷, F Vaz², LT Lucato⁸, M Zatz⁹, F Kok^{3,4,6} and S Santos^{1,2}

The genetic basis of intellectual disability (ID) is extremely heterogeneous and relatively little is known about the role of autosomal recessive traits. In a field study performed in a highly inbred area of Northeastern Brazil, we identified and investigated a large consanguineous family with nine adult members affected by severe ID associated with disruptive behavior. The Genome-Wide Human SNP Array 6.0 microarray was used to determine regions of homozygosity by descent from three affected and one normal family member. Whole-exome sequencing (WES) was performed in one affected patient using the Nesteria Rapid-Capture Exome kit and Illumina HiSeq 2500 system to identify the causative mutation. Potentially deleterious variants detected in regions of homozygosity by descent and not present in either 99 723 unrelated individuals from the Exome Aggregation Consortium (Browser) or 1484 Brazilians were subject to further scrutiny and segregation analysis by Sanger sequencing. Homozygosity-by-descent analysis disclosed a 20.7-Mb candidate region at 8q12.3-q21.2 (lod score: 3.11). WES identified a homozygous deleterious variant in inositol monophosphatase 1 (*IMPA1*) (NM_005536), consisting of a 5-bp duplication (c.489_493dupGGGCT; chr8: 82,583,247; GRCh37/hg19) leading to a frameshift and a premature stop codon (p.Ser165Trpfs*10) that cosegregated with the disease in 26 genotyped family members. The *IMPA1* gene product is responsible for the final step of biotransformation of inositol triphosphate and diacylglycerol, two second messengers. Despite its many physiological functions, no clinical phenotype has been assigned to this gene dysfunction to date. Additionally, *IMPA1* is the main target of lithium, a drug that is at the forefront of treatment for bipolar disorder.

Molecular Psychiatry (2016) 21, 1125–1129; doi:10.1038/mp.2015.150; published online 29 September 2015

INTRODUCTION

Intellectual disability (ID) is a serious neurodevelopmental disorder that is characterized by an intelligence quotient (IQ) of 70 or below, and deficiency in at least two characteristics essential for adaptive functioning, such as communication, reading, writing and self-care. This condition can usually be diagnosed before the age of 18,¹ and its prevalence is between 1 and 3%.² Though it can be caused by environmental insults such as infection or teratogens, with a high proportion being the result of genetic abnormalities, close to 60% of cases of ID do not have a known etiology.^{3,4}

Recently, exome enrichment and next-generation sequencing have been introduced as cost-effective and fast strategies for disease-gene identification. Using this modern technology, we identified a disease-causing mutation (c.489_493dupGGGCT) within the *IMPA1* gene in a large consanguineous Brazilian family in which nine affected individuals had severe ID and disruptive paranoid behavior.

Inositol monophosphatase 1 (*IMPA1*; EC 3.1.3.25) is the critical enzyme for the recovery of the inositol cycle, and it is key for both

the *de novo* synthesis of inositol and the recycling of inositol polyphosphates generated upon receptor activation.⁵ The inositol phosphate metabolism pathway is involved in normal physiological conditions, such as insulin and PI3K/Akt signaling, endocytosis, vesicle trafficking, exocytosis, cell migration, proliferation, apoptosis, neurotransmitter release, hormone secretion, histamine release in allergic responses and in maintaining the state of homeostasis for second messengers. Thus, dysfunctions of the inositol cycle have been implicated in a variety of human diseases, including developmental defects, cancer, diabetes and neurological diseases.⁶ *IMPA1* has attracted much interest in the genetic studies of neuropsychiatric diseases because in therapeutic concentrations, lithium, the main pharmacological treatment for bipolar disorder, is an uncompetitive inhibitor of *IMPA1*.^{7,8} Therefore, *myo*-inositol is thought to have an important role in the mechanism of bipolar disorder, and has been the focus of many studies.

Although animal models and *in vitro* analysis have contributed to the understanding of the pathophysiology of *IMPA1* deficiency, no human disease has been attributed to a malfunction of this protein.

¹Northeast Biotechnology Network (RENORBIO), Federal University of Paraíba (UEPB), João Pessoa, Brazil; ²Department of Biology, Paraíba State University (UEPB), Campina Grande, Brazil; ³Department of Genetics and Evolutionary Biology, Human Genome and Stem Cell Research Centre, Biosciences Institute, University of São Paulo (USP), São Paulo, Brazil; ⁴Department of Neurology, School of Medicine, University of São Paulo (USP), São Paulo, Brazil; ⁵School of Medicine, Fortaleza University (UNIFOR), Fortaleza, Brazil; ⁶Mendelius Genomic Analysis, São Paulo, Brazil; ⁷Laboratory of Genetic Metabolic Diseases, Department of Clinical Chemistry, University of Amsterdam, Academic Medical Center (AMC), Amsterdam, The Netherlands and ⁸Institute of Radiology, School of Medicine, University of São Paulo (USP), São Paulo, Brazil. Correspondence: Professor F Kok, Department of Neurology, School of Medicine, University of São Paulo (USP), Rua Dr. Weill de Carvalho Aguiar, 2555-5040, São Paulo CEP 05403-010, Brazil. E-mail: fem and kok@medelius.com.br

Received 5 May 2015; revised 17 August 2015; accepted 19 August 2015; published online 29 September 2015

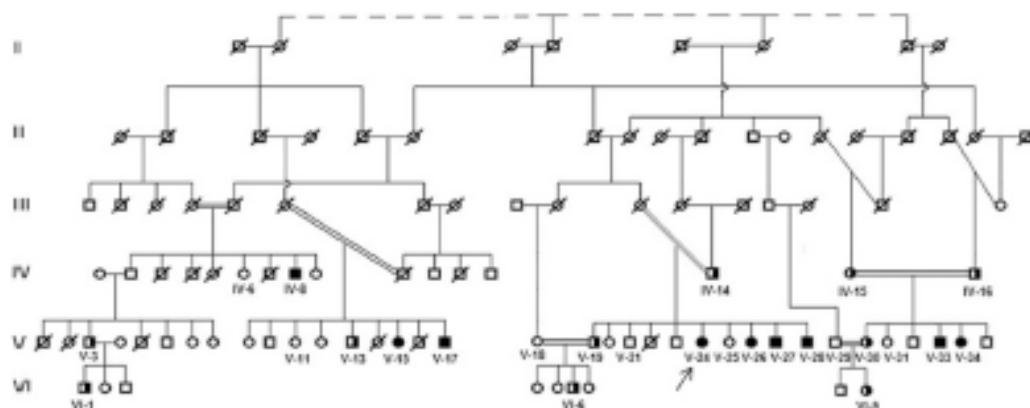


Figure 1. The six generation family pedigree with six consanguineous marriages. DNA was sampled from persons with a code, individuals with intellectual disability are represented by filled symbols and half-filled symbols indicate heterozygous individuals.

MATERIALS AND METHODS

Family ascertainment, genetic and clinical analysis

Affected individuals belonging to a small isolated community in an impoverished area of Northeastern Brazil were clinically evaluated in their hometown, as part of a larger project on prospection of neurologic disorders in highly inbred areas of the country. After obtaining written consent from the parents or legal guardians, blood and urine samples were collected from affected and healthy family members, and a pedigree was constructed on the basis of family information (Figure 1). The data sampling protocol and consent procedure were reviewed and approved by the National Committee for Ethics in Research (CONEP; http://conselho.saude.gov.br/web_content/know/consenp/index.htm; Brazil).

Linkage study

Linkage study was performed using DNA samples from three affected individuals (V-24, V-26 and V-27) and one healthy member (V-21) of the same family. Genotyping was performed with the Genome-wide human SNP Array 6.0 (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA) and genome-wide homozygosity analysis was performed by Homozygosity Mapper[®] ALOHOMON¹⁰ software was used to convert the obtained data from the Affymetrix genotype platform into files for linkage analysis, and Pedcheck was used to identify Mendelian inconsistencies. Multipoint linkage analysis using MERLIN¹¹ software was performed assuming a fully penetrant autosomal recessive mode of inheritance with a disease allele frequency of 0.001.

Exome and Sanger sequencing

Whole-exome sequencing (WES) was performed on a DNA sample from one patient (V-24) using the Extended Nodera Rapid-Capture Exome kit (Illumina, San Diego, CA, USA) and sequenced using the Illumina HiSeq2500 system (Illumina). Exome reads were analyzed in a standard Bioinformatics pipeline using BWA for sequence alignment to the GRCh37 reference, Broad Institute GATK for genotyping, SnpEff for variant annotation and ExomeDepth for CNV detection.^{12–14} Potentially deleterious variants detected in regions of homozygosity by descent, not present in 59723 unrelated individuals from Exome Aggregation Consortium or in a Brazilian control population (1484 individuals) were selected for segregation analysis by Sanger sequencing. A 193-bp fragment harboring the candidate mutation was amplified using forward primer: 5'-CCATGAA CAGGAATGCAAAA-3' and reverse primer: 5'-GGGATGAAATGCCCTCTC-3'. The reaction products were analyzed with an ABI 3730 DNA Analyzer (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA), and the results were analyzed using Sequencer 5.0 (Gene Codes, Ann Arbor, MI).

Magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy analysis

Brain magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy analysis were performed on a 1.5-T whole-body Philips (Andover, MA, USA) scanner for one patient (V-17) and one healthy control.

Myo-inositol measurements in urine and plasma

To determine the total amount of myo-inositol, 100 μ l of plasma or urine was incubated with alkaline phosphatase in 0.2 M Tris-HCl at pH 8.6 for 15 min at 37 °C in a total volume of 200 μ l. Twenty-five microliters of 2 μ M penitol solution (internal standard) was added and mixed. For determination of free myo-inositol, the alkaline phosphatase step was omitted. One milliliter of acetonitrile was added while vortexing, and the precipitate was removed through a 10-min centrifugation at 14000g at 4 °C. The supernatant was evaporated to dryness under a nitrogen stream, and 150 μ l of Tri-Sil TBT (TM285A-TMCS) reagent was added and incubated at 100 °C for 30 min. Three milliliters of hexane and 900 μ l of 0.1 M HCl were added and thoroughly mixed. The hexane layer was evaporated to dryness under a nitrogen stream, and 40 μ l of BSTFA+1%TMCS was added and incubated at 60 °C for 60 min. Silylated sugar derivatives were separated on an Agilent 6890N GC with an FID detector using a CP-Sil 5 CB column. The concentration of inositol phosphates was estimated by subtracting free inositol from total inositol.

RESULTS

Clinical features

We evaluated nine individuals (five males; ages 38–59 years) who are descended from four closely related first-cousin couples. In all individuals, moderate to severe ID was detected. We further note that none of the subjects attended school, and all individuals either require close supervision or are dependent on external help for daily activities. They do not know how to manage money and are unable to name colors. Disruptive behaviors, sometimes aggressive and paranoid, were present in six of the nine affected individuals. A deceased sibling of patient M-8, with a very similar phenotype, was kept locked in a room of his house for many years because of a history of inappropriate sexual behavior. Another seemingly affected younger sibling of patient IV-8 did not allow us to approach because of her very disruptive behavior. For that reason, we were unable to construct her genotype.

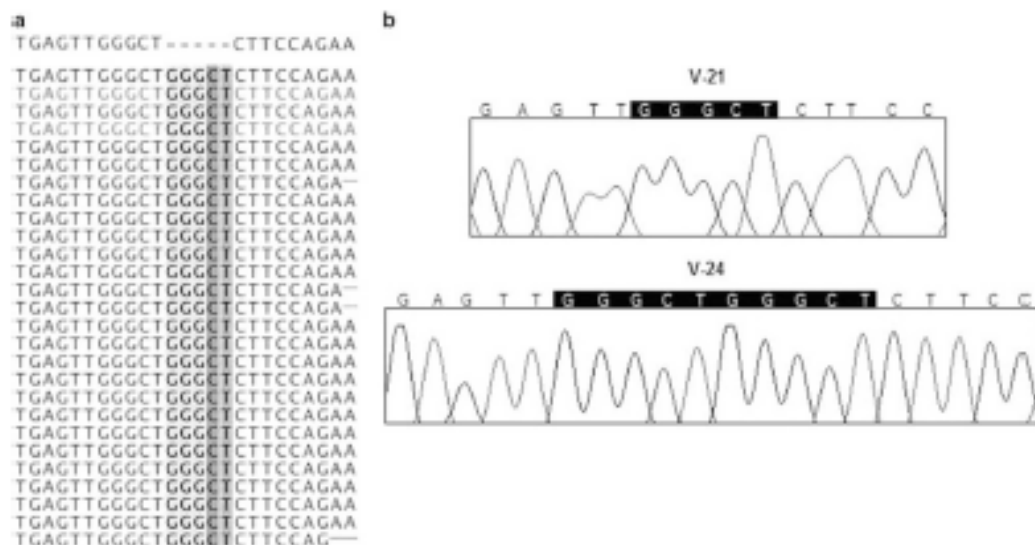


Figure 2. Mutation in *IMPA1*. (a) Whole-exome sequencing image of *IMPA1* sequence, highlighting the c.489_493dupGGGCT variant. (b) Sanger sequencing electropherograms showing homozygous control (V-21) and affected (V-24) individuals.

Linkage

Autozygosity mapping and parametric linkage analysis led to the identification of one linkage region with the maximum LOD score of 3.11 on chr8: 65,561,378–85,388,908 (8q12.3-q21.2; GRCh37/hg19). A total of 112 genes are located in the candidate region, and none were associated with autosomal recessive ID according to OMM.¹⁷

Exome sequencing and Sanger sequencing of the candidate variant

The coverage of whole-exome sequencing with at least 10 reads was 96.84%, and every base was independently read an average of 80 times, as a total of 154,002,998 sequences were generated. We analyzed homozygous variants in a consensus coding transcript not present in controls, located in the linkage regions and in the following 26 genes associated with autosomal recessive ID according to OMM:¹⁷ *ST3GAL3*, *PGAP1*, *CRBN*, *PRSS12*, *NSUN2*, *MED23*, *GRIK2*, *TTD*, *TUSC3*, *TAF2*, *TRAPPC9*, *MAN1B1*, *ANKK1*, *KIAA1093*, *CRADD*, *HERC2*, *FBXO31*, *METTL23*, *TECR*, *ADAT3*, *KIF1A*, *CC2D1A*, *NDST1*, *FMN2*, *SLCSA17* and *GPT2*. Given the target linkage region, 47 variants were identified in this region, with four of them being of low quality (filtered by GATK or erroneously genotyped as heterozygotes; Supplementary Table 1). From these 47 variants, only five were not present in the Exome Aggregation database (v0.3) (<http://exac.broadinstitute.org/>). Only two out of these five variants are exonic coding and rare, one inside a polyP region and the other the candidate variant. The variant in the PolyP region was genotyped with a low score (< 100 GATK score) and was discarded. We did not find rare variants in genes already associated with autosomal recessive ID. Therefore, the only remaining coding variant that fulfilled the criteria of possible disease-causing variant was a 5-bp duplication (c.489_493dupGGGCT; GRCh37/hg19) in homozygotes, which leads to a frameshift and premature stop codon in *IMPA1* (Figure 2). This variant cosegregated with the disease in the family (Supplementary Figure 1) and was not detected in Brazilian

population controls (1484 individuals) and in 59,723 exomes from the Exome Aggregation Consortium.

Magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy analysis

Brain magnetic resonance imaging was normal, as well as proton magnetic resonance spectroscopy analysis, which showed no reduction of the peak of *myo*-inositol (Supplementary Figure 2).

Myo-inositol measurements in urine and plasma

We did not detect a change in the *myo*-inositol or phosphoinositol content in the plasma or urine of patients with *IMPA1* homozygous loss of function when compared with healthy heterozygotes or normal controls (Supplementary Table 2).

DISCUSSION

Through a combination of homozygosity mapping, targeted exon enrichment and next-generation sequencing, we identified a homozygous loss-of-function variant in *IMPA1* in nine individuals with severe intellectual deficiency and disruptive behavior belonging to a large consanguineous family. The *IMPA1* gene codes for inositol monophosphatase, an enzyme active in the final step of dephosphorylation of polyphosphate *myo*-inositol. Nevertheless, we were not able to detect a change in the *myo*-inositol or phosphoinositol content in the plasma or urine of patients with *IMPA1* homozygous loss of function compared with healthy heterozygotes or normal controls (Supplementary Table 1). In addition, brain magnetic resonance imaging spectroscopy did not show reduction of the inositol peak in one examined patient (Supplementary Figure 1), suggesting that levels of *myo*-inositol in biological fluids and its content in some areas of the brain are not affected by *IMPA1* deficiency. Nevertheless, intracellular changes in *myo*-inositol levels or reduction of *myo*-inositol levels in specific regions of the brain cannot be ruled out.

Over the years, the overall interest in IMPA1 function has continuously increased, as it was recognized that this enzyme is inhibited by lithium, a powerful mood stabilizer used for treatment of bipolar disorder, a psychiatric condition with high worldwide prevalence. Thus, several studies have attempted to understand the mechanism of action of lithium and its relation with IMPA1 activity.

Cyris et al.⁸ characterized the phenotype of *Impa1* knockout mice. They observed that homozygote *Impa1*^{-/-} mice died in utero between days 9.5 and 10.5 post coitum. However, very interestingly, it was noted that inositol supplementation of pregnant mothers rescued the lethality of *Impa1*^{-/-} embryos. However, an altered circadian control and hyperactivity in the forced-swim test and open-field test were observed in *Impa1*^{-/-} rescued mice. Berry et al.¹⁸ demonstrated in mice that homozygous deletion of the sodium myo-inositol cotransporter-1 (SMIT), whose product is responsible for importing inositol into cells, caused lethality of mice shortly after birth. Ohnishi et al.¹⁹ screened an ethyl-nitrosourea mutant library for *Impa1*^{-/-} mutations and found a Thr95Lys missense mutation, which caused perinatal death of the mice and was also rescued by inositol supplementation. Homozygotes exhibited hyperlocomotive behavior and prolonged circadian periods. Furthermore, E18.5 embryos displayed skeletal developmental defects. Andreasi et al.²⁰ observed that *Impa1* messenger RNA is the most abundant transcript in rat sympathetic neuron axons and that selective silencing of *Impa1* induces axon degeneration. These results highlight the importance of myo-inositol in the early embryonic development and survival of mice, and suggest that inositol deficiency, either by deficient synthesis, recycling or transport, is detrimental for normal development. However, the rescue of lethality in the *Impa1*^{-/-} mice by inositol supplementation indicates that increased diet supplementation can compensate for the defect in myo-inositol recycling and synthesis in the developing embryo. Interestingly, an important feature in adult rats receiving lithium during development was their hyperactivity, similar to *Impa1*^{-/-} mice.²¹

Up until now, only IMPA1 and IMPA2 are known to encode proteins with inositol monophosphatase activity in humans. Nevertheless, IMPA2 was inhibited by lithium only at high concentrations and has much lower activity towards inositol monophosphate than does IMPA1.²² In mice, *Impa1* and *Impa2* have a different pattern of expression in different tissues. For example, expression in the brain is dominated by *Impa1*. In addition, the *Impa2* knockout mouse has no recognizable phenotype. In the search for potential compensatory mechanisms, no evidence of overexpression of *Impa2* was seen in *Impa1*^{-/-} mice.⁸

IMPA1 has an essential role in maintaining neuronal polarity in the mature nervous system as demonstrated by studies on the *Caenorhabditis elegans* gene, *itx-7*, its only gene to encode an inositol monophosphatase.^{23,24} Mutations in *itx-7* cause defects in sensory behavior and localization of both pre- and post-synaptic proteins in RIA neurons and pivotal interneurons. Both behavioral and localization defects in *itx-7* mutants were rescued by either expression of *itx-7* in adults, forced expression of human IMPase proteins, or by inositol supplementation.²³⁻²⁵ As shown by Tanizawa et al.,²⁴ the synaptic localization defects in *itx-7* mutants occurred exclusively in RIA neurons. In addition, this study showed that inositol monophosphatase is involved in a specialized part of cell phosphatidylinositol metabolism.

Thus, we can speculate that the inhibition of IMPA1 in humans may have an effect on a specific group of neurons and/or affect a specific metabolic phosphatidylinositol pathway. The fact that we were not able to observe reduced inositol peak in one patient subjected to a brain magnetic resonance imaging spectroscopy does not rule out the possibility of inositol depletion as a mechanism of the ID. Various studies suggested the existence of

several pools of inositol in the brain.²⁶ Lack of IMPA1 activity causing inositol depletion would be more likely to occur in cells with a highly active phosphatidylinositol cycle, leading to inositol depletion and causing irreversible brain damage.⁸

Several ID genes are involved in neurotransmitter release by exocytosis.²⁷ It has been shown that phosphoinositides, which are derived from combinational phosphorylation of phosphatidylinositol, have important roles through the Ca²⁺-dependent mobilization of secretory vesicles to the plasma membrane.^{28,29} In neurons and neuroendocrine cells, regulated secretion requires a calcium-dependent fusion of transmitter-containing vesicles with the plasma membrane. Furthermore, reduction of phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate potentiates neuroexocytosis and leads to neuronal degeneration, a mechanism that has been linked to certain forms of Charcot-Marie-Tooth disease and amyotrophic lateral sclerosis.³⁰

In short, the strategy of combining field investigation in highly inbred areas of Brazil, searching for clusters of genetic disorders, with a state-of-art molecular approach proved once again to be successful. Using this approach, our group has recently identified, in a neighboring community, *MED25* as another gene associated with autosomal recessive ID.¹⁴

Now we report the identification of a novel homozygous duplication of 5 bp in *IMPA1*, in a large consanguineous family with nine individuals with severe ID and disruptive behavior. *IMPA1* encodes inositol monophosphatase 1, a key target for lithium, the leading drug for treatment of bipolar disorder. This is the first observation of a human disease involving inositol recycling and its *de novo* synthesis pathway, enhancing our comprehension of the pathophysiology of ID and psychiatric disorders. The effect of inositol supplementation in individuals with *IMPA1* deficiency will be the subject of future studies.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGMENTS

This investigation would not have been possible without the contribution of many Public Health Agents from the Family's Health Program of several municipalities of Paraíba State, Brazil. This manuscript is dedicated to all families involved in this study. This study was financially supported by the UEPB/PROPE/SQ, FAPESQ/CNPq/PPSUS, CAPES, CNPq/INCT and FAPESQ/CEPID.

REFERENCES

- 1 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association: Washington, DC, USA, 2000.
- 2 Leonard H, Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenge and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 117-134.
- 3 Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweiler C, Kraus C, Becker C et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 2063-2074.
- 4 Ellison JW, Rosenfeld JA, Shaffer LG. Genetic basis of intellectual disability. *Annu Rev Med* 2013; 64: 441-450.
- 5 Resnik AC, Seland A. Inositol polyphosphate multikinase: metabolic architect of nuclear inositides. *Fern Biol* 2008; 13: 856-866.
- 6 Hallin S, Betanc MC, Condit SE, Vuong DL, Mitchell CA. Inositol polyphosphate phosphatase in human disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2012; 362: 247-314.
- 7 Atack JR, Broughton HB, Pollack SL. Inositol monophosphatase—a putative target for Li+ in the treatment of bipolar disorder. *Trends Neurosci* 1998; 18: 340-349.
- 8 Cyris K, Shamir A, Van Acker N, Levi I, Danovs G, Gorki I et al. IMPA1 is essential for embryonic development and lithium-like pleiotropic sensitivity. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 674-684.
- 9 Seelow D, Schuele M, Hildebrandt F, Nürnberg P. Homozygosity Mapping—an interactive approach to homozygosity mapping. *Nucl Acids Res* 2009; 37: 593-599.
- 10 Ruedendo JF, Nürnberg P. ALDHOMDRA: a tool for linkage analysis using 10k SNP array data. *Bioinformatics* 2005; 12: 2123-2125.

- 11 Abecasis G, Cherny S, Cookson W, Cardon L. Merlin—rapid analysis of dense genetic maps using sparse gene flow trees. *Nat Genet* 2002; 30: 97–101.
- 12 Li H, Durbin R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows-Wheeler transforms. *Bioinformatics* 2010; 26: 589–595.
- 13 McSenna A, Hanna M, Banks E, Sanchez-A, Cibulka K, Kernytsky A et al. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res* 2010; 20: 1297–1303.
- 14 Cingolani P, Platts A, Wang le L, Coon M, Nguyen T, Wang L et al. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w¹¹¹⁸; iso-2; iso-3. *Fly (Austin)* 2012; 6: 80–92.
- 15 Pagnol V, Curtis J, Epstein M, Mok KY, Stebbings E, Grigoriadou S et al. A robust model for read count data in exome sequencing experiments and implications for copy number variant calling. *Bioinformatics* 2012; 28: 2747–2754.
- 16 Figueiredo T, Melo US, Pessoa AI, Nobrega PR, Klajns JP, Correia I et al. Homozygous missense mutation in *MECP2* segregates with syndromic intellectual disability in a large consanguineous family. *J Med Genet* 2015; 52: 123–123.
- 17 OMIM. OMIM database. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
- 18 Berry GT, Wu S, Buccafusa R, Ren J, Gonzalez LW, Ballard PL et al. Loss of murine Na⁺/myo-inositol cotransporter leads to brain myo-inositol depletion and cerebral apraxia. *J Biol Chem* 2003; 278: 18297–18302.
- 19 Ohnishi T, Murata T, Watanabe A, Hida A, Ohba H, Iwasawa Y et al. Defective craniofacial development and brain function in a mouse model for depletion of intracellular inositol synthesis. *J Biol Chem* 2014; 289: 10785–10796.
- 20 Andreani C, Zimmermann C, Mitter R, Fusco S, De Vito S, Salardi A et al. An NGF-responsive element targets myo-inositol monophosphatase-1 mRNA to sympathetic neuron axons. *Nat Neurosci* 2010; 13: 291–301.
- 21 Ohnishi T, Ohba H, Seo KC, In J, Sato Y, Iwasawa Y et al. Spatial expression patterns and biochemical properties distinguish a second myo-inositol monophosphatase *MPA2* from *MPA1*. *J Biol Chem* 2007; 282: 637–646.
- 22 Young RM, Chu MS, Meloni EG, Niydenov A, Carlson WA Jr, Konrad C. Lithium administration to preadolescent rats causes long-lasting increase in anxiety-like behavior and has molecular consequences. *J Neurosci* 2006; 26: 6031–6039.
- 23 Tanizawa Y, Kuhara A, Inada H, Kodama T, Mizuno T, Mori I. Inositol monophosphatase regulates localization of synaptic components and behavior in the mature nervous system of *C. elegans*. *Gene Dev* 2006; 20: 3296–3310.
- 24 Kimata T, Tanizawa Y, Cao Y, Ikeda S, Kuhara A, Mori I. Synaptic polarity depends on phosphatidylinositol signaling regulated by myo-inositol monophosphatase in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 2012; 191: 509–521.
- 25 Ohnishi T, Tanizawa Y, Watanabe A, Nakamura T, Ohba H, Hirata H. Human myo-inositol monophosphatase 2 rescues the nematode thermotaxis mutant *ts-7* more efficiently than *MPA1*: functional and evolutionary considerations of the two mammalian myo-inositol monophosphatase genes. *J Neurochem* 2013; 124: 685–694.
- 26 Fisher SK, Novak JE, Agranoff BW. Inositol and higher inositol phosphate: in neural tissue: homeostasis, metabolism and functional significance. *J Neurochem* 2012; 82: 736–754.
- 27 Najmabadi H, Hu H, Garibaidi M, Zemojtel T, Abedini SS, Chen W et al. Deep sequencing reveals 50 novel genes for rare severe cognitive disorders. *Nature* 2011; 478: 57–63.
- 28 Arimura N, Kalbuchi K. Key regulators in neuronal polarity. *Neuron* 2005; 48: 881–884.
- 29 Arimura N, Kalbuchi K. Neuronal polarity: from extracellular signals to intracellular mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 194–205.
- 30 Wen PL, Osborne SL, Meunier FA. Phosphoinositides in neurodegeneration and neuronal diseases. In: Falasca M (ed) *Phosphoinositide and Disease*. Springer: London, UK, 2012 pp 87–98.

Supplementary Information accompanies the paper on the Molecular Psychiatry website (<http://www.nature.com/mp>)

RESEARCH

Open Access



Loss-of-function mutation in inositol monophosphatase 1 (IMPA1) results in abnormal synchrony in resting-state EEG

Christopher P. Walker^{1*}, Andre L. S. Pessoa^{2,3*}, Thalita Figueiredo^{4†}, Megan Rafferty⁵, Uirá S. Melo⁴, Paulo R. Nóbrega⁶, Nicholas Murphy⁵, Fernando Kok⁴, Mayana Zatz⁴, Silvana Santos⁷ and Raymond Y. Cho⁵**Abstract**

Background: Dysregulation of the inositol cycle is implicated in a wide variety of human diseases, including developmental defects and neurological diseases. A homozygous frameshift mutation in *IMPA1*, coding for the enzyme inositol monophosphatase 1 (IMPase), has recently been associated with severe intellectual disability (ID) in a geographically isolated consanguineous family in Northeastern Brazil (Figueiredo et al., 2016). However, the neurophysiologic mechanisms that mediate the *IMPA1* mutation and associated ID phenotype have not been characterized. To this end, resting EEG (eyes-open and eyes-closed) was collected from the Figueiredo et al. pedigree. Quantitative EEG measures, including mean power, dominant frequency and dominant frequency variability, were investigated for allelic associations using multivariate family-based association test using generalized estimating equations.

Results: We found that the *IMPA1* mutation was associated with relative decreases in frontal theta band power as well as altered alpha-band variability with no regional specificity during the eyes-open condition. For the eyes-closed condition, there was altered dominant theta frequency variability in the central and parietal regions.

Conclusions: These findings represent the first human in vivo phenotypic assessment of brain function disturbances associated with a loss-of-function *IMPA1* mutation, and thus an important first step towards an understanding the pathophysiologic mechanisms of intellectual disability associated with the mutation that affects this critical metabolic pathway.

Keywords: Inositol monophosphatase, *IMPA1*, Electroencephalography, EEG, Oscillations

Background

Dysregulation of the inositol cycle is implicated in a wide variety of human diseases including developmental defects, cancer, diabetes, and neurological diseases. A homozygous frameshift mutation in the gene coding for the enzyme inositol monophosphatase 1 (*IMPA1*) has recently been associated with severe intellectual disability (ID) in a geographically isolated consanguineous family in Northeastern Brazil [1]. Similar findings of ID have been found in another consanguineous

cohort in Pakistan associated with an *IMPA1* mutation [2]. Preliminary case study MRI findings in a single subject from the Brazilian cohort revealed no structural abnormalities and no reduction of myo-inositol in the basal ganglia (consistent with similar findings in rodents) suggesting that neural disturbances may be more present and detectable at the circuit/systems level [1]. Therefore, we conducted a resting state electroencephalography (EEG) study with a subset of the Figueiredo et al. [1] cohort to test the hypothesis that the observed *IMPA1* loss of function mutation impairs neural circuits underlying normal brain functioning.

EEG allows for the non-invasive recording of coordinated activity across large populations of neurons with high temporal resolution. Scalp potentials measured by

* Correspondence: christopher.p.walker@uth.tmc.edu

†Christopher P. Walker, Andre L. S. Pessoa and Thalita Figueiredo contributed equally to this work.

¹Graduate School of Biomedical Sciences, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

EEG reflect the summation of post-synaptic potentials along the apical dendrites of pyramidal neurons oriented perpendicular to the cortical surface [3]. EEG and other electrophysiology recording techniques yield measurements of cognitive and sensory networks in the form of quasi-stationary neural oscillations that offer an *in vivo* index of circuitry-level neurophysiologic function. More significantly, modern EEG equipment is highly mobile and can be easily transported to conduct novel field research in isolated regions.

Unfortunately, there have been no human or animal electrophysiology studies to date investigating the effects of IMPAI or IP3 accumulation, a downstream effect of IMPAI inhibition. In mice, *Impai1* knockout is lethal during embryonic development if inositol is not supplemented in the mother's diet [4]. Postnatally, clear behavioral effects are observed in homozygous *Impai1* mutant mice rescued by dietary myo-inositol, including hyperlocomotion and altered circadian rhythms [5]. This developmental lethality was notably absent in the Figueiredo et al. (2016) [1] cohort which, in the presence of the ID phenotype, suggests the presence of imperfect redundancies or compensatory mechanisms in the inositol cycle pathways that alter neurophysiologic function.

Due to the absence of prior human and animal neurophysiology studies of *IMPA1/Impai1* mutation, we could not use such literature to develop an *a priori* hypothesis of an electrophysiological biomarker of *IMPA1* mutation. Therefore, we drew upon the closest pharmacological model of IMPAI inhibition with a rich neurophysiological literature: lithium. Prior rodent work suggests lithium acts through a combination of *Impai1* inhibition and reduced *Smn1* mRNA expression [6]. In particular, lithium inhibition of inositol monophosphatase was shown in cell culture to increase IP1 (inositol phosphate-1) concentrations which in turn mediated the rate of phosphoinositide synthesis [7]. We reasoned that a loss-of-function mutation of *IMPA1* may result in a similar disruption of the inositol metabolic cycle as lithium administration, and as such, we may use human EEG studies of lithium administration to generate testable hypotheses. In human EEG studies, lithium has been found to enhance early sensory potentials, increase low frequency activity in resting state EEG, and increase event-related beta oscillations [8, 9]. While it is unclear the degree to which IMPAI related mechanisms specifically influence lithium-induced EEG effects, we believe previous research into the effects of lithium on human EEG may offer a useful framework for guiding our predictions.

To that end, we hypothesized that homozygous carriers of a loss of function *IMPA1* mutation would resemble healthy controls under chronic lithium administration and show elevated low frequency activity

(i.e., delta, theta, and alpha oscillations) compared to carriers of the wild-type form of *IMPA1*. To test this hypothesis, we collected resting-state EEG recordings under eyes open and eyes closed conditions in the Figueiredo et al. (2016) [1] cohort and computed standard quantitative EEG measures of frequency band power and variability. We identified an electrophysiological phenotype that did not follow the predictions of increased low-frequency power, but rather identified increased low-frequency variability as a potential characteristic of the loss of function mutation identified in this cohort.

Methods

Participants

Thirty participants in the family identified in Figueiredo et al. (2016) [1] were recruited to participate in the current study. Of the 30, four participants were homozygous for the mutant *IMPA1* allele (c.489_498dupGGGCT) (hereafter called HOM, 4 female, 0 male). Nine participants carried only one copy (HET, 2 female, 7 male), and the remaining 17 carried the normal variant (WT, 11 female, 6 male). All HOM patients showed the intellectual disability phenotype. Several attempts were made to recruit additional HOM patients; however, several affected patients were notably irritable and unable to sit for the EEG. All participants were evaluated for neuropsychiatric co-morbidities through the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI-6.0, Portuguese version). Eight participants were identified as exhibiting symptoms of psychosis (2 HOM, 3 HET, & 3 WT); however, we observed no statistical relationship between genotype and the presence of psychosis symptoms (Fisher's Exact Tests, all $p > 0.50$). Most participants were taking medications (antipsychotics: 1 HOM, 2 HET, 1 WT; benzodiazepines: 1 HOM, 1 HET, 3 WT; SSRIs: 1 WT; antihypertensives: 1 HOM, 4 HET, 5 WT; oral hypoglycemic: 1 HET; allopurinol: 1 WT). Additional demographic information is reported in Table 1.

Electroencephalographic recordings

Resting EEG data were collected in an air-conditioned room under eyes open and eyes closed conditions (2 min each). EEG data were collected from a 32 channel Acti-CAP with active Ag/AgCl electrodes using a BrainAmpMR amplifier (Brain Products, Munich, Germany). Scalp locations were based on the International 10/20

Table 1 Subject demographics

IMPA1 Mutation	n	Female	Male	Psychosis	Age (SD)
HOM ^{+/+}	4	4	0	2	5.5 (5.3)
HET ^{+/+}	9	2	7	3	4.8 (12.6)
WT ^{+/+}	17	11	6	3	4.0 (12.4)

system. Data were digitized at 5000 Hz with a 0.1 to 1000 Hz hardware band-pass filter. Ground and reference electrodes were placed at AFz and FCz respectively. Electrode impedances were maintained at or below 20 kΩ. For the final 11 participants (9 WT, 3 HET), the ActiCAP electrode impedance measurement failed, preventing accurate recording of impedances. Therefore, online EEG data were evaluated by two experts for overall quality. As an additional index of data integrity, an on-line running average of visual evoked potentials from a separate EEG task were reviewed during the recordings to determine that the EEG data collected were valid.

EEG preprocessing and analysis

Data preprocessing was done offline using custom Matlab scripts (Mathworks, Natick, MA). First, continuous EEG data were notch filtered from 59 to 61 Hz followed by a 0.2 to 150 Hz band-pass filter. Data were then segmented into 2500 ms epochs for artifact identification. Individual trials and channels were rejected based on statistical distance from channel and trial means and variances. Data which were deemed to be contaminated by artifact were removed from the data, the remaining clean data were submitted to independent components analysis (ICA) [10]. Briefly, ICA is a blind signal-source separation technique that decomposes mixed signals (e.g., scalp EEG) into unmixed ‘components’ based on spatial patterns of activity. Each ICA component acts as a spatial filter defining unique sources of activity by a weighted sum of EEG channels which can be subtracted from the raw data to remove modeled artifacts. Stereotyped artifacts such as blinks, eye movements, heartbeats, and muscle artifacts were visually inspected and removed by expert reviewers [11, 12]. Artifact free data were submitted for a second round of trial and channel evaluation. Individual channels/trials exceeding a 3 standard deviations of the sample mean of the data were removed from the final analysis.

To evaluate the influence of the *IMPA1* mutation on the spectral profile of resting EEG, two quantitative EEG (qEEG) measures were derived from the power spectrum densities (PSD) of clean EEG data. First, mean band power (MBP) was calculated using Welch’s method of windowed averaging over a time series [13]. Window sizes were set to half of the data segment length (i.e., 1250 ms) with no window overlap to avoid discontinuities across potentially non-adjacent epochs (final frequency resolution = 0.63 Hz). PSDs were converted to relative PSD by normalizing each subject’s estimate by the sum power over all frequencies up to 100 Hz. Band power was then defined as the mean power across 6 canonical frequency bands: (1) Delta, $\delta < 4$ Hz; (2) theta, $\theta = 4-8$ Hz; (3) alpha, $\alpha = 9-14$ Hz; (4) beta, $\beta = 14-30$ Hz; (5) low gamma, low $\gamma = 31-55$ Hz; (6) high

gamma, high $\gamma = 65-100$ Hz. Lastly, we estimated oscillatory network stability by computing dominant frequency variability (DFV) over trials. In each 1250 ms window, the frequency exhibiting the maximum power was identified within frequency bands. DFV was defined as the mean of absolute deviation scores (i.e., $DFV = \frac{\sum (x_i - \bar{x})}{n}$). Mean absolute deviation was used to reduce the potential influence of outlier trials on the variability estimation (i.e., compared to standard deviation). MBP and DFV scores were summarized by averaging estimates within 8 scalp regions (i.e., left frontal, middle frontal, right frontal, left temporal, central, right temporal, parietal, occipital). Matlab scripts used for this analysis can be found at <http://github.com/leholab/IMPA1-EEG>.

Statistical analysis

To test for associations between the *IMPA1* genotype and the observed qEEG phenotypes, we employed a multivariate family-based associate test using generalized estimating equations (FBAT-GEE; FBAT-Toolkit v204, <http://sites.google.com/view/fbat-web-page>) [14]. Briefly, FBAT-GEE is an extension of a traditional FBAT that tests for associations between allelic presence and a given phenotype while conditioning the null hypothesis of the test statistic on the observed phenotype distribution. FBAT-GEE expands on the traditional FBAT statistic given by

$$\chi^2 = \frac{(S - E(S))^2}{V_S} \tag{1}$$

where $S = \sum_{i=1}^n t_i x_i$, the expected value, $E(S) = \sum_{i=1}^n t_i E(x_i | p_{A1}, p_{A2}) \dots$, and the variance $V_S = \sum_{i=1}^n t_i^2 \text{Var}(x_i | p_{A1}, p_{A2})$. By this metric, both quantitative (i.e., continuous) or categorical (i.e., bivariate) phenotype may be represented as x_i for the i th individual. The value of x_i codes for the hypothesized phenotype expression based on allele frequency for the marker of interest (i.e., dominant, additive, or recessive). Both $E(S)$ and V_S set the normalization parameters to be conditional on the genotype expression in the parents.

The multivariate extension replaces S and $E(S)$ with the m -dimensional vector \tilde{S} defined as

$$\tilde{S} = \sum_{i=1}^n t_i (x_i - E(x_i | p_{A1}, p_{A2})) \tag{2}$$

where m is number of phenotypes being tested, and the variance is given by the $m \times m$ matrix defined as

$$V_{\tilde{S}} = \text{Var}(\tilde{S}) = \sum_{i=1}^n t_i^2 \text{Var}(x_i | p_{A1}, p_{A2}) \tag{3}$$

where T signifies a vector transpose. The final FBAT-GEE statistic is thus given by

$$\chi_{FBAT-GEE}^2 = \bar{S}^T V_2^{-1} \bar{S} \quad (4)$$

which is asymptotically χ^2 -distributed with degrees of freedom equal to $k = \text{rank}(V_2)$. The statistical inference follows that a significant test statistic indicates the association between an allele loading and the observed phenotype is unlikely to occur by chance given the observed distribution of alleles in the parents. Since the intellectual disability associated with the *IMP11* mutation has previously demonstrated a strongly recessive pattern, we elected to use a recessive FBAT model where aa carriers are coded as 1, and AA and Aa carriers are coded as 0.

The recessive FBAT-GEE model was employed based on the *a priori* assumption that the inheritance pattern would follow that of the more global phenotype of intellectual disability. However, since the narrower neurophysiologic phenotypes investigated here may show expression even with partial allelic loading, as an additional exploratory step, we repeated our FBAT-GEE analyses with the additive model (i.e., AA = 0, Aa = 1, and aa = 2) to identify potential phenotypes that are more sensitive to such partial loading.

Statistical analyses were conducted in the FBAT-GEE framework for each frequency band and qEEG measure with scalp region acting as the multivariate dimension. Univariate FBATs were run post-hoc within each region to determine if effects were global or regional. Owing to the small sample size, the uniqueness of the mutation identified in the study population, and the generally exploratory nature of our investigation, all tests were evaluated at $\alpha = 0.05$, uncorrected. Therefore, we present the following analysis under the framework of hypothesis generation, and stress the need for confirmatory follow-up experiments.

Results

Quantitative EEG measures including mean power and dominant frequency variability were extracted from resting EEG data of 30 participants (17 WT, 9 HET, 4 HOM). From this sample, 27 subjects (14 WT, 9 HET, 4 HOM) were from the eight families informative for the *IMP11* mutation and therefore chosen for our analysis.

Both quantitative EEG measures were natural log transformed prior to FBAT testing to better approximate a normal distribution. We performed FBAT analysis to evaluate the association between the *IMP11* mutation and our quantitative phenotypes (i.e., MBP, and DFV). See Tables 2 and 3 for a summary of results. First, a multivariate FBAT-GEE was performed for each of the 6 frequency

Table 2 FBAT-GEE for eyes-open condition

	Allele	freq.	Df	Recessive		Additive	
				χ^2	P	χ^2	P
Mean band power							
Delta	1	0.036	8	9.220	0.3241	-	-
	2	0.164	8	11.235	0.1888	11.426	0.1707
Theta	1	0.036	8	18.451	0.0181*	-	-
	2	0.164	8	11.220	0.1895	16.388	0.0372*
Alpha	1	0.036	8	13.891	0.0847	-	-
	2	0.164	8	8.957	0.3459	14.097	0.0793
Beta	1	0.036	8	11.305	0.1808	-	-
	2	0.164	8	11.364	0.1819	10.728	0.2176
Gamma 1	1	0.036	8	7.571	0.4972	-	-
	2	0.164	8	10.567	0.2275	9.196	0.3261
Gamma 2	1	0.036	8	8.811	0.3525	-	-
	2	0.164	8	11.431	0.1705	12.598	0.1265
Dominant frequency variability							
Delta	1	0.036	8	5.703	0.6805	-	-
	2	0.164	8	11.948	0.1535	10.175	0.2530
Theta	1	0.036	8	11.101	0.1961	-	-
	2	0.164	8	9.636	0.2915	12.961	0.1132
Alpha	1	0.036	8	19.771	0.0112*	-	-
	2	0.164	8	5.415	0.7124	11.427	0.1706
Beta	1	0.036	8	5.157	0.7420	-	-
	2	0.164	8	5.788	0.6710	6.108	0.6351
Gamma 1	1	0.036	8	8.782	0.3610	-	-
	2	0.164	8	5.718	0.6788	8.791	0.3603
Gamma 2	1	0.036	8	12.742	0.1210	-	-
	2	0.164	8	1.749	0.9878	7.530	0.4806

bands across all scalp regions; significant associations were found with θ -band power ($\chi^2 = 18.451$, $p = .018$) and dominant α -band variability ($\chi^2 = 19.771$, $p = .011$) for the eyes-open condition, and dominant θ -band variability ($\chi^2 = 15.848$, $p = .045$) for the eyes-closed condition. With these identified frequency bands, the 8 individual scalp regions were subsequently tested with univariate analysis. For the eyes-open condition, lower than expected θ power over the left frontal scalp region was significantly associated ($Z = -2.211$, $p = .027$) with the mutated allele, while higher than expected θ power over the right frontal scalp region was significantly associated ($Z = 2.248$, $p = .025$) with the wild-type allele (see Fig. 1). For the eyes-closed condition, dominant θ variability over the central scalp region was significantly associated ($Z = 2.411$, $p = .016$) with the mutated allele, while dominant θ variability over the parietal scalp region was significantly associated ($Z = -2.329$, $p = .020$) with the wild-type allele (see Fig. 2). Univariate FBATs

Table 3 FBAT-GEE for eyes-closed condition

	Allele	Freq.	Df	Recessive		Additive	
				χ^2	P	χ^2	P
Mean band power							
Delta	1	0.036	8	7.534	0.4802	-	-
	2	0.164	8	5.059	0.6630	8.526	0.4023
Theta	1	0.036	8	15.366	0.0524	-	-
	2	0.164	8	9.269	0.2816	14.265	0.0751
Alpha	1	0.036	8	10.257	0.2474	-	-
	2	0.164	8	10.917	0.2065	14.115	0.0788
Beta	1	0.036	8	11.398	0.1802	-	-
	2	0.164	8	6.49	0.9225	10.214	0.2503
Gamma 1	1	0.036	8	8.078	0.3527	-	-
	2	0.164	8	8.486	0.3875	11.915	0.1550
Gamma 2	1	0.036	8	5.378	0.7165	-	-
	2	0.164	8	7.796	0.4537	7.854	0.4478
Dominant frequency variability							
Delta	1	0.036	8	9.147	0.3301	-	-
	2	0.164	8	8.009	0.4526	12.291	0.1387
Theta	1	0.036	8	15.848	0.0446*	-	-
	2	0.164	8	10.01	0.2644	15.985	0.0022
Alpha	1	0.036	8	15.264	0.0542	-	-
	2	0.164	8	8.499	0.3863	14.543	0.0687
Beta	1	0.036	8	8.618	0.5756	-	-
	2	0.164	8	9.717	0.3855	12.228	0.1413
Gamma 1	1	0.036	8	9.717	0.3855	-	-
	2	0.164	8	8.988	0.3684	12.144	0.1449
Gamma 2	1	0.036	8	6.865	0.5513	-	-
	2	0.164	8	9.659	0.3998	10.571	0.2272

showed no significant associations for alpha, indicating a general effect across the scalp for dominant α -band variability.

As noted above, we conducted FBAT-GEE analyses employing the additive model as an exploratory analysis. This showed a significant association ($\chi^2 = 16.388$, $p = .037$) between θ -band power and the mutated allele for the eyes-open condition. Univariate analysis showed lower than expected θ power over the right frontal scalp region was found to be significantly associated ($Z = -2.542$, $p = .011$).

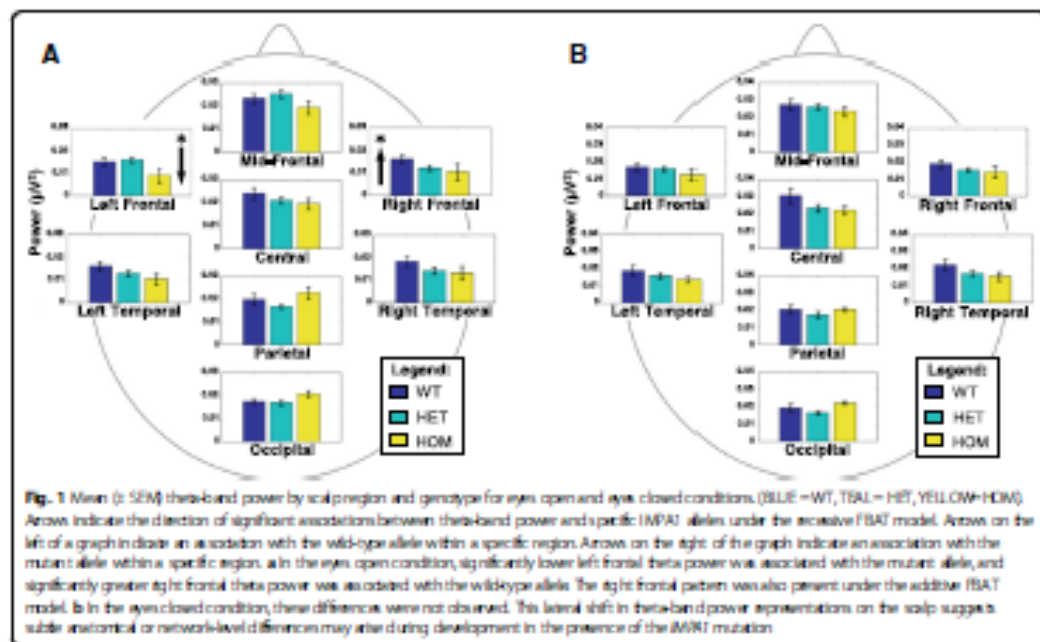
Discussion

In the current study, we conducted a resting EEG study to investigate the electrophysiologic phenotype associated with the *IMP11* mutation in a geographically isolated, consanguineous cohort in Brazil [1]. Our primary findings with the *IMP11* mutation being associated with relative decreases in left and right frontal θ power and

altered α -band variability with no identifiable regional specificity during the eyes-open condition. For the eyes-closed condition, there was altered dominant θ frequency variability in the central and parietal regions. These findings differ from the elevated low-frequency activity that would be hypothesized based on such findings in healthy individuals under lithium administration. However, it is not overly surprising that our findings may depart from these simple predictions based on acute lithium administration, given the complexity of the inositol metabolic pathway, the comparative timeframes involved, and specific population being investigated. Regardless, the patterns identified in this analysis will need to be replicated in future studies to establish the generalizability of these effect to other carriers of the *IMP11* mutation and *IMP11* function more generally.

The *IMP11* mutation in the cohort of the current study was associated with severe ID and disruptive behavior. Most homozygous individuals found it very challenging or were unable to complete simple computer or neuropsychological tests of cognitive and intellectual functioning (and a number of identified individuals could not participate at all due to the severity of their impairment and debilitation). Resting-state EEG placed minimal burden on participants and as such was an ideal approach for probing neural phenotypic expression of the *IMP11* mutation in this population. While no cognitive process is actively engaged through explicit task performance, such intrinsic resting state activity is nevertheless thought to reflect the activity and functional integrity of networks that support various cognitive and perceptual processes [15, 16] and segregates into distinct, separable frequency bands [17].

In the current study, two prominent rhythms in resting EEG, θ -band and α -band activity, showed variation with the *IMP11* mutation. Theta oscillations have been associated with cognitive control functions such as error monitoring [18] and working memory [19, 20] including the modulation of local gamma activity [21] and mediating cortical interactions with the hippocampus [22]. In our cohort, we found evidence of reduced frontal theta power, in association with intellectual disability. While formal assessment of working memory and cognitive control was not possible due to the level of impairment in individuals homozygous for *IMP11* mutation, it seems highly likely that the disturbances in theta were associated with severe impairments in both these cognitive processes. Interestingly, both these cognitive processes are highly correlated with IQ [23–26] and thus impairments in these fundamental cognitive functions may underlie the significant intellectual disability present in our cohort. Furthermore, altered θ -band and α -band oscillations have been observed in other disorders associated with intellectual disability



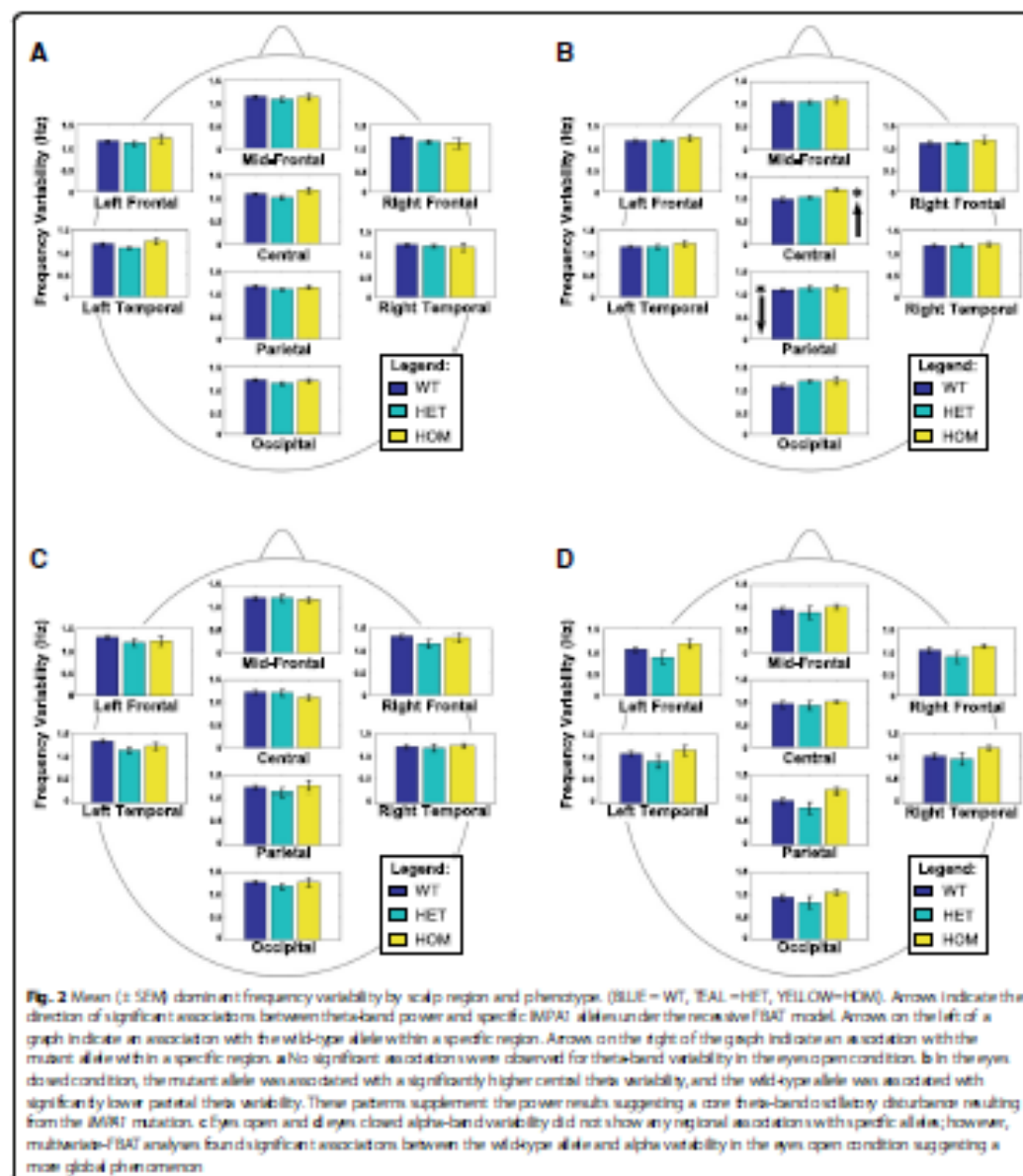
including fragile X syndrome (FXS) [27, 28] and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) [29, 30]. The precise alterations differ between specific disorders, but suggest θ -band and α -band oscillations represent a potential convergent mechanism underlying intellectual disability across etiologies. Further research will be necessary to evaluate the usefulness of θ/α oscillations as a generalizable biomarker of ID.

Putative mechanisms of alpha and theta oscillations

Alpha-band oscillations are thought to underlie a different putative function. By and large, alpha oscillations are considered to reflect cortical inhibitory processes which can serve to suppress or gate information transfer in the brain (i.e., the inhibition-timing hypothesis) [31, 32]. In the context of cognitive tasks, alpha oscillations are considered to reflect a top-down control mechanism to inhibit task-irrelevant or task-distracting information [33]. By contrast, decreases in alpha activity are often observed in task-relevant brain regions [34–38]. In the sensory domain, the phase of ongoing alpha oscillations have been shown to influence bottom-up perceptual fidelity [39, 40] which similar to theta oscillations may help bind information carried and maintained in high frequency, gamma-band oscillations [41]. This balance between suppression and gating functions are thought to be driven by thalamocortical neurons via muscarinic acetylcholine (mAChR) and

metabotropic glutamate type-1 receptors (mGluR1) [42, 43]. Notably, mAChRs are Gq-protein coupled receptors known to upregulate inositol triphosphate (IP₃) through activation of phospholipase C [44]. Given the role of IMPAI in modulating the production of IP₃, our finding of a significant multivariate FBAT association between the wild-type allele and alpha-band variability suggests that intact IMPAI functioning may support the flexible coordination of thalamocortical alpha rhythms, which in the absence of a sufficient supply of IP₃, results in a decrease in alpha-band variability for homozygous carriers of the IMPAI mutation.

The theta disturbances in the current study manifested in both the power and dominant frequency variability of theta in association with the IMPAI mutation. The power of any oscillatory rhythm is dependent on a number of factors including the number of pyramidal neurons and synapses giving rise to the rhythm and how synchronous their activations are. It is not yet known the degree to which IMPAI mutation may be associated with decreased neuronal number or disturbances in synaptic morphology or function. However, *Impai* knockout has been found to increase autophagy [6] which, in a non-physiologic context, may be deleterious to synaptic function or morphology and thus diminish EEG theta power. How the IMPAI mutation may affect the dominant frequency is also unclear, but potential mechanisms are suggested by studies of



calbindin (CB), which can activate IMPase [45–47]. CB suppression in hippocampal excitatory neurons has been associated with memory impairments and is thought to be mediated by downstream effects on IMPase [47]. The firing of hippocampal CB positive pyramidal cells is strongly locked to theta rhythms in the context of spatial navigation and memory [48, 49].

It is not clear that such findings in the hippocampus would have relevance to the cortical theta rhythms that are detectable by EEG as in the current study. However, cortical theta rhythms arise from the coordination of CB positive basket interneurons and pyramidal cells which, in turn, may have monosynaptic input from the ventral hippocampus and thus be modulated by the

strong theta rhythms generated them [50]. Thus, if the kinds of CB suppression effects as observed in the hippocampus are mediated by impact on IMPase function, the *IMPA1* mutation could lead to disturbances in the coordination of network activity that manifest as instabilities in the dominant frequency of cortical theta rhythms.

Our findings of impaired cortical theta rhythms run counter to the predictions that would be made taking lithium as a model of *IMPA1* mutation. Administration of lithium leads to reductions in *IMPA1* activity and enhancements in low-frequency EEG rhythms [8]. However, lithium also results in reduced *Smr1* mRNA expression [6] and thus it is not clear what may lead to the observed enhancements in theta. Further, even if findings of increased theta with lithium were attributable to decreased *IMPA1* function, the impact of an *IMPA1* mutation may be fundamentally different from lithium administration. In the case of an *IMPA1* mutation, the protracted course of effects could start as early as in utero and impact a neurodevelopment course that may also involve compensatory mechanisms in inositol metabolism and associated pathways that together result in neurophysiologic outcomes altogether different from much shorter time scale lithium administration in adults.

Strengths and limitations

Our study had a number of strengths, notably including the uniqueness of the study sample and the successful collection of electrophysiologic measures in a remote, rural setting. The mobility of our EEG equipment facilitated access to a geographically isolated sample which allowed the study team to bring the lab to the participants. We found that the homozygous carriers of the *IMPA1* allele were too impaired to accurately assess IQ or perform cognitive behavioral tasks during EEG. As such, the data was collected under passive resting state conditions, avoiding reliance on subject motivation and attention. Thus, the present findings are not confounded by differences in attentional engagement as may be the case in cognitive or sensory tasks. The present data supports the feasibility of data collection and meaningful analysis using a resting state paradigm in this population.

There are some limitations that should be considered when interpreting the results. While it is the first study of its kind to investigate the *IMPA1* mutation employing human electrophysiology, the sample size was limited. This was to large extent unavoidable due to a number of factors including the geographically isolated nature of the population, the inability of a number of homozygous *IMPA1* mutation candidates to participate in the study because of the severity of their impairment,

and the lack of on-site lab facilities and expertise to conduct longer-term data collection. We conducted a high-powered multivariate statistical analysis of the data to capitalize on the familial pedigree structure of our sample, but were still limited by the sample size which was underpowered relative to the conservative corrections for our post-hoc multiple comparisons. However, given the rarity of the sample, we elected to present the findings of the current study with the understanding that they require replication in additional cohorts. On a related note, despite the much higher proportion of psychosis exhibited in individuals who were homozygous or heterozygous for the mutant allele, the sample size limited a more definitive examination of the phenotypic relationship between intellectual disability and psychosis in the context of the *IMPA1* mutation. Such associations between psychiatric symptoms and cognitive impairments are common in neuropsychiatric disorders such as schizophrenia, but the precise nature of the relationship will require much larger samples, perhaps primarily comparing heterozygous to wildtype groups given the severe cognitive impairment manifesting in individuals homozygous for the mutant allele. Finally, future investigations could also attempt higher-density EEG recordings to facilitate anatomic source analysis of the resting state networks.

Conclusion

We conducted the first electrophysiologic phenotyping human study of the *IMPA1* mutation in a geographically isolated, consanguineous cohort. Our findings of disturbances in frontal theta and more global alpha band disturbances raises the possibility of perturbations in certain cellular subtypes and aspects of the inositol metabolic pathways. More mechanistically definitive studies will require preclinical models with controlled manipulation of the *IMPA1* expression and electrophysiological recordings. Based on these important preliminary findings, now we are expanding the studies to patient-derived neuronal cell lines in order to clearly elucidate the mechanisms by which impairment of *IMPA1* can alter important signaling pathways that may lead to development of intellectual disability and to correlate with in vivo measures of brain activity and cognitive capacity to better understand the pathway from genetic variants to behavior. To our knowledge, however, this current study is the first human in vivo phenotypic assessment of brain function disturbances associated with the *IMPA1* mutation, thus representing an important first step towards understanding the pathophysiology of intellectual disability associated with the mutation that affects this critical metabolic pathway.

Abbreviations

CE: Cerebellum; DFV: Dominant frequency variability; EEG: Electroencephalography; FBAT-GEE: Family-based association test with generalized estimating equations; HET: Heterozygous; HOM: Homozygous; ICA: Independent component analysis; ID: Intellectual disability; IMP1: Inositol monophosphatase 1; IP3: Inositol triphosphate; IQ: Intelligence quotient; mAChR: Muscarinic acetylcholine receptor; MRP: Mean band power; mGluR3: Metabotropic glutamate type-3 receptor; mRNA: Messenger ribonucleic acid; SEM: Standard error of the mean; SERT1: Sodium-myoinositol cotransporter 1; WT: Wild-type

Acknowledgements

We would like to thank the families who gave their time and energy and without whose support and hospitality this work would not be possible.

Funding

This work was supported by funding from the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) process nº 2016/09618-5, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Paraíba (FAPESQ/ CNPq - PPSIS 015/2014), Universidade Estadual de Paraíba (PROFISQ), and Department of Psychiatry and Behavioral Science at the University of Texas Health Science Center at Houston and Baylor College of Medicine.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study is available from the corresponding author on request.

Authors' contributions

CPW, MR, NM, RYC processed and analyzed the EEG data presented; CPW, AP, TP, UGM, PN, SS, RYC participated in EEG data collection; TP, MR conducted the genetic analysis to identify the genotypes of the affected participants; AP, TP, PN, SS, RYC performed clinical characterization of all participants; CPW, AP, TP, PK, SS, RYC conceived of the study, participated in its design and coordination; CPW, AP, TP, MR, RYC interpreted the results and contributed to the writing of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Ethical approval and consent to participate

The study was approved by the ethics committee of Universidade Estadual de Paraíba (CAAE: 025.033.000.5307). The participants or their legal guardians gave their informed consent to be included.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

All authors declare that they have no competing interest.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Graduate School of Biomedical Sciences, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA. ²Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, Brazil. ³Universidade Estadual do Ceará-UECE, Fortaleza, Brazil. ⁴Human Genome and Stem Cell Research Center, Department of Genetics and Evolutionary Biology, Instituto de Biologia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP 05389-080, Brazil. ⁵Department of Psychiatry, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA. ⁶Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil. ⁷Department of Biology, State University of Paraíba (UEPB), Campina Grande, PB, Brazil.

Received: 14 August 2018 Accepted: 11 December 2018

Published online: 07 January 2019

References

1. Figueiredo T, Melo LS, Passos AL, Nobrega PR, Oliveira JR, Ruch H, et al. A homozygous loss-of-function mutation in inositol monophosphatase 1 (IMP1) causes severe intellectual disability. *Mol Psychiatry*. 2016;21:1029–9.

2. Hanjoo R, Vaid N, Mikhailov A, Rafiq MA, Mittal R, Windpasinger C, et al. Mapping autosomal recessive intellectual disability combined microamy and exome sequencing identifies 26 novel candidate genes in 18 consanguineous families. *Mol Psychiatry*. 2018;23:73–86.
3. Luck S. An introduction to the event-related potential technique. *Cognitive neuroscience*. Cambridge (Massachusetts): MIT Press; 2005.
4. Cryan K, Shamir A, Van Aden N, Levi I, Donesh G, Gorki I, et al. IMP1 is essential for embryonic development and lithium-like pilocarpine sensitivity. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:64–84.
5. Chihiri T, Murata T, Watanabe A, Hida A, Ohba H, Igaruma Y, et al. Defective craniofacial development and brain function in a mouse model for depletion of intracellular inositol synthesis. *J Biol Chem*. 2014;289:10385–95.
6. Sade Y, Tsai L, Kara NZ, Bhat H, Rapoport SI, Mocham D, et al. IP3 accumulation and/or inositol depletion has downstream lithium effects that may mediate its behavioral and cellular changes. *Transl Psychiatry*. 2019;9(2):e968.
7. Sargent A, Mudge AW. Lithium and fluoxetine regulate the rate of phosphoinositide synthesis in neurons: a new view of their mechanisms of action in bipolar disorder. *Transl Psychiatry*. 2018;9:175.
8. Anagnin M. Brain oscillations in bipolar disorder and lithium-induced changes. *Neuropsychiatr Dis and Treat*. 2016;12:589–600.
9. Anagnin M, Górniewicz B, Tan D, Tólay ET, Bajer E. Lithium exerts slowly activation event-related beta oscillations in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2015;170:40–48.
10. Bell AJ, Sejnowski TJ. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Comput*. 1998;10(1):159–99.
11. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*. 2004;134(1):9–21.
12. Jung TP, Makeig S, Humphries C, Lee TW, McKeown MJ, Iragui V, Sejnowski TJ. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology*. 2000;37(2):103–36.
13. Welch P. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Trans Audio Electroacoust*. 1967;15(2):70–73.
14. Lange C, Silverman EK, Xu X, Wells ST, Laird NM. A multivariate family-based association test using generalized estimating equations: FBAT-GEE. *Biostatistics*. 2009;10(2):195–208.
15. Fox MD, Gellera M. Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front Syst Neurosci*. 2010;4:19.
16. Martini D, Perrotti MG, Dell'Grillo C, Rombi GI, Carretta M. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(13):470–5.
17. Groppe DM, Biber S, Keller CJ, Jahn SK, Hwang ST, Harden C, et al. Dominant frequencies of resting human brain activity as measured by the electrocorticogram. *NeuroImage*. 2013; 2013:233–33.
18. Dehaene S, Ullsperger M, Siegel M, Rohler K, von Cramon DY, Engel AK. Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. *J Neurosci*. 2002;22(1):1710–7.
19. Dixon J, Delorme A, Makeig S. Frontal midline EEG dynamics during working memory. *NeuroImage*. 2003;20:44–56.
20. Raghoebari S, Liman JE, Tully M, Madsen JR, Bromfield DS, Whana MJ. Theta oscillations in human cortex during a working-memory task: evidence for local generation. *J Neurophysiol*. 2008;99:1620–8.
21. Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltesz I, Nagarajan SS, Knuth KE, et al. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science*. 2006;313:1626–8.
22. Mitchell DL, McNaughton B, Ranagan D, Kirk J. Frontal-midline theta from the perspective of hippocampal theta. *Prog Neurobiol*. 2009;89:56–85.
23. Blair RJ. The emergence of psychopathy: implications for the neurophysiological approach to developmental disorders. *Cognition*. 2004; 101:414–42.
24. Shamosh NA, Dayping CG, Green AE, Reis DL, Johnson MR, Conway AR, et al. Individual differences in delay discounting: relation to intelligence, working memory, and anterior prefrontal cortex. *Psychol Sci*. 2008;19:904–11.
25. Conway AR, Kane MJ, Engle RW. Working memory capacity and its relation to general intelligence. *Trends Cogn Sci*. 2003;7:543–52.
26. Ackerman PL, Baker MC, Boyle MO. Working memory and intelligence: the same or different constructs? *Psychol Bull*. 2005;131:30–60.

22. Van der Molen MW, Van der Molen MW. Reduced alpha and exaggerated theta power during resting-state EEG in fragile X syndrome. *Biol Psychol*. 2013;92:236–9.
23. Van der Molen MW, Storm CJ, Van der Molen MW. Resting-state EEG oscillatory dynamics in fragile X syndrome: abnormal functional connectivity and brain network organization. *PLoS One*. 2014;9:e86951.
24. Swanson SM, Barry RJ. Specificity of quantitative EEG analysis of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*. 2002;112:33–44.
25. Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ, McCarthy R, Selikowitz M. Electroencephalogram theta/beta ratio and arousal in attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence of independent processes. *Biol Psychiatry*. 2003;54:398–401.
26. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Biol Rev*. 2007;82:633–652.
27. Klimesch W. Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends Cogn Sci*. 2012;16:606–17.
28. Sonmford M, Jensen O. Alpha oscillations serve to protect working memory maintenance against anticipatory distracters. *Curr Biol*. 2012;22:669–74.
29. Bastiaansen MC, Brunia CH. Anticipatory attention: an event-related desynchronization approach. *Int J Psychophysiol*. 2003;43:91–107.
30. Capotosto P, Babiloni C, Romani GL, Ceballos M. Fronto-parietal cortex controls spatial attention through modulation of anticipatory alpha rhythms. *J Neurosci*. 2009;29:6663–72.
31. Kelly SP, Lalor EC, Kelly RL, Foxe JJ. Increases in alpha oscillatory power reflect an active endogenous mechanism for distracter suppression during sustained visuospatial attention. *J Neurophysiol*. 2006;95:3044–51.
32. Rajagovindan R, Ding M. From Preactivity alpha oscillation to visual-evoked response: an inverted-U function and its attentional modulation. *J Cogn Neurosci*. 2011;23:1339–44.
33. Sauseng P, Klimesch W, Schabus M, Doppelmayr M. Fronto-parietal EEG coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working memory. *Int J Psychophysiol*. 2005;97:97–103.
34. Lou B, Li Y, Philiastides MG, Sajda P. Preactivity alpha power predicts fidelity of sensory encoding in perceptual decision making. *NeuroImage*. 2014;97:240–51.
35. Mazerel A, DiQuattro NT, Bengson J, Geng JJ. Preactivity activity predicts the winner of top-down vs. bottom-up attentional selection. *PLoS One*. 2011;6:e19480.
36. Roux F, Uhlhaas PJ. Working memory and neural oscillations: α versus β - γ codes for distinct WM information? *Trends Cogn Sci*. 2014;8:16–25.
37. Lőrincz M, Cunill V, Hughes SW. Cellular dynamics of cholinergically-induced alpha (β - γ) rhythms in sensory thalamic nuclei in vitro. *J Neurosci*. 2009;29:660–71.
38. Vijayan S, Nopel NL. Thalamic model of awake alpha oscillations and implications for stimulus processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:10253–8.
39. Buford NT, Nishikii SR. Muscarinic m1 receptor-stimulated adenylyl cyclase activity in Chinese hamster ovary cells is mediated by G α and is not a consequence of phospholipase C activation. *Biochem J*. 1993;293:63–8.
40. Berggard T, Szcepaniukiewicz O, Thulin E, Linnar S. Myo-inositol monophosphate is an activated target of calbindin D28k. *J Biochem*. 2002;277:6184–9.
41. Levi F, Crista Y, Daneshmandi M, Glon C, Hoffman A, Tai Gan Y, et al. Inhibition of inositol monophosphatase (IMPase) at the calbindin-D28k binding site: molecular and behavioral aspects. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23:1006–15.
42. Li JT, Xie XM, Yu JY, Sun W, Luo XM, Wang XJ, et al. Suppressed calbindin levels in hippocampal excitatory neurons mediate stress-induced memory loss. *Cell Rep*. 2017;21:991–999.
43. Tang Q, Burgalossi A, Ebbesen CL, Ray S, Naumann R, Schmidt H, et al. Pyramidal and striatal cell specificity of grid and basket representations in layer 2 of medial entorhinal cortex. *Neuron*. 2014;81:1191–202.
44. Ray S, Naumann R, Burgalossi A, Tang Q, Schmidt H, Becht M. Grid-layout and theta-modulation of layer 2 pyramidal neurons in medial entorhinal cortex. *Science*. 2014;343:891–6.
45. Haralich V, Rikak T, Klausberger T. Distinct firing patterns of identified basket and dendrite-targeting interneurons in the prefrontal cortex during hippocampal theta and local spindle oscillations. *J Neurosci*. 2007;27:9933–44.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Apêndice 9.2. – Artigo submetido

Arquivos de Neuro-Psiquiatria

ARQUIVOS DE
NEURO-PSIQUIATRIA

**Neuropsychological characterization of IMPA1-associated
intellectual disability (MRT59)**

Journal:	<i>Arquivos de Neuro-Psiquiatria</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Pessoa, André Luiz; Hospital Infantil Albert Sabin; Universidade Estadual do Ceará Quesada, Andrea; Universidade de Fortaleza Oliveira Viana, Ana Priscila ; Universidade de Fortaleza Tavares de Oliveira, Kecia ; Universidade Estadual do Ceará Figueiredo, Thalita; Universidade Federal de Alagoas Santos, Silvana; Universidade Estadual da Paraíba Kok, Fernando; Universidade de São Paulo, Departamento de Neurologia
Keyword:	IMPA 1, intellectual disability, functional dependence, neuropsychological profile

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

1 **TITLE PAGE**

2 Neuropsychological characterization of *IMP11*-associated intellectual disability (MRT59)

3 Caracterização neuropsicológica de pacientes com deficiência intelectual associada à perda da
4 função do gene *IMP11* (MRT59)

5 **AUTHORS:**

6 Andre Luiz Santos Pessoa ^{a,b*}; Andrea Amaro Quesada^c * Ana Priscila Oliveira Viana^e, Kécia
7 Tavares de Oliveira^b, Thalita Figueiredo^d, Silvana Santos^e, Fernando Kok^f

8 **AFFILIATIONS:**

9 ^aHospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, Ceará, Brazil

10 ^bUniversidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, Ceará, Brazil

11 ^cUniversidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, Ceará, Brazil

12 ^dUniversidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, Alagoas, Brazil

13 ^eUniversidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, Paraíba, Brazil

14 ^fDepartamento de Neurologia, Universidade of São Paulo (USP), São Paulo, São Paulo, Brazil

15 ***These authors contributed equally to this paper**

16 **CORRESPONDING AUTHOR:**

17 Andrea Amaro Quesada

18 Address: Av. da Abolição 2021, Torre 1, apt. 1103

19 Phone: +55 85 999225529

20 E-mail: andrea.quesada@gmail.com

21 **FUNDING AGENCIES:** This study was financially supported by the UEPB/PROPESQ,

22 FAPESQ/ CNPq/PPSUS, CAPES, CNPq/INCT and FAPESP/CEPID

23

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

24 **DECLARATIONS**

25 Approval by the Ethics Committee of the Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, University
26 of São Paulo - USP. CAAE: 57763116.0.0000.0065

27 **DECLARATION OF CONFLICT OF INTEREST:** None.

For Review Only

29 **ABSTRACT**

30 The product of *IMP41*, inositol monophosphatase, is responsible for the final step of
31 biotransformation of inositol triphosphate and diacylglycerol, which are second messengers. In spite
32 of the recognition that the biallelic loss of function of *IMP41* caused autosomal recessive mental
33 retardation-59 (MRT59, OMIM #617323), little was known about the neurocognitive pattern of
34 those patients. Thus, the aims of the current study were twofold: (1) to assess the cognitive
35 profile of these patients, (2) to evaluate their functional dependence levels. For cognitive
36 assessment, the WASI battery was applied in nine MRT59 patients and their results were
37 compared to the obtained by heterozygous carriers and non-carriers family members.
38 Additionally, it was evaluated their functional dependence using the Functional Independence
39 Measure (FIM). Different of the controls groups, the MRT59 patients showed from moderate to
40 severe intellectual disability in accordance with ICD-10 criteria (classification is based only on
41 IQ categories). FIM results for MRT59 participants ranged from 29 (individuals demand
42 assistance in 50% of tasks) to 101 point (individuals demand assistance in 25% of tasks), with
43 severe impairments mainly in communication and social cognition domains. Our findings
44 revealed that patients with MRT59 have severe disabilities with a great need for assistance from
45 others. They are equally affected by verbal and executive cognitive functions. Heterozygous
46 carriers did not differ from non carriers.

47 **keywords:** *IMP41*, intellectual disability, functional dependence, neuropsychological profile.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

49 **RESUMO**

50 O produto do *IMPA1*, a enzima inositol monofosfatase é responsável pela etapa final da
51 biotransformação do inositol trifosfato e diacilglicerol, dois segundos mensageiros importantes.
52 Apesar do reconhecimento de uma variante homozigótica com a perda da função do gene
53 *IMPA1*, acompanhado de deficiência intelectual (MRT59 OMM 617323), pouco se sabia sobre
54 o perfil cognitivo desses pacientes. O presente estudo teve como objetivos: (1) avaliar o perfil
55 cognitivo dos pacientes com MRT59; (2) avaliar os níveis de dependência funcional nos
56 referidos pacientes. Para avaliação cognitiva, aplicou-se a bateria de testes WASI em todos os
57 nove pacientes com MRT59 e seus resultados foram comparados com os de familiares
58 portadores em heterozigose e não portadores. Além disso, avaliou-se a dependência funcional
59 dos pacientes com MRT59 por meio da Escala da Medida de Independência Funcional (MIF).
60 Diferentemente dos familiares, os pacientes com MRT59 mostraram deficiência intelectual,
61 variando de moderada a grave, de acordo com o critério da CID-10 (classificação baseada apenas
62 nos QIs). Os resultados obtidos com a utilização da escala MIF variaram de 29 (demanda de
63 assistência em 50% das tarefas) a 101 (demanda de assistência em 25% das atividades), com
64 comprometimentos mais severos nos domínios de comunicação e cognição social. Nossos
65 achados revelaram que os pacientes com MRT59 têm deficiência grave com muita necessidade
66 de assistência de outras pessoas. Eles têm acometimento igualmente de funções cognitivas
67 verbais e executivas.

68 **Palavras-chaves:** *IMPA 1*, deficiência intelectual, dependência funcional, perfil
69 neuropsicológico.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

71

72 **1. INTRODUCTION**

73 *IMP1* is responsible for the production of inositol monophosphatase (IMP1), an enzyme
74 involved on the final step of biotransformation of inositol triphosphate and diacylglycerol. The
75 inositol cycle is implicated in a wide physiological functions as insulin signaling, P13K/Akt
76 signaling, cell migration ,endocytosis, cell vesicle transport, exocytosis, proliferation, apoptosis,
77 neurotransmitters release, hormonal secretion, histamine release in allergic responses and
78 maintenance of homeostasis status by second messengers as well. Dysregulation of the inositol
79 cycle is associated to innumerable human diseases including cancer, diabetes and neurological
80 diseases¹. Additionally, the enzyme IMP1 has been the target of pharmacological and genetic
81 studies of neuropsychiatric diseases. In high concentrations, the lithium, which is largely used for
82 bipolar disorder treatment, inhibits the enzyme IMP1 in a non-competitive way^{2,3,4}.

83 Figueiredo et al. (2016), in a prospective study for novel genetic diseases in Northeastern
84 Brazil, described a large inbred family, with 9 adults with intellectual disabilities associated with
85 behavioral changes such as paranoid behavior and aggression, without dysmorphological
86 changes. In this family, homozygous frameshift variants (c.489_493dupGGGCT) in *IMP1* was
87 evidenced by whole exome sequencing, causing a disease not previously reported in the
88 scientific literature. Segregation analysis confirmed the association of homozygosis for this
89 IMP1 variant and clinical phenotype. The condition was later recognized as autosomal
90 recessive mental retardation-59 (MRT59 OMIM 617323)⁵.

91 A recent neurophysiological study found relative decrease in the power of the frontal theta
92 band as well as variability of the altered alpha band without regional specificity during the open-

1
2
3
4 93 eyed condition. For the closed-eyes condition, there was variability of the altered dominant theta
5
6 94 frequency in the central and parietal regions⁶.

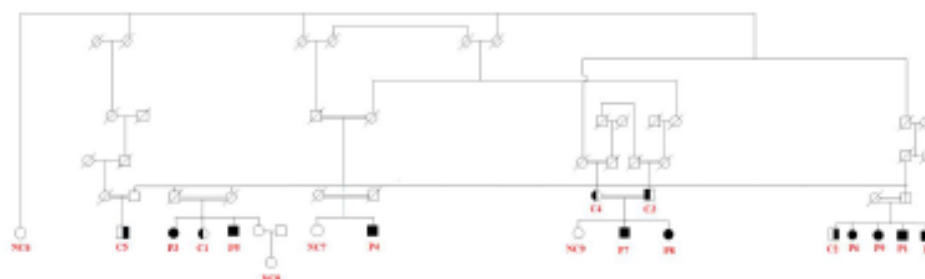
7
8 95 Induced pluripotent stem cells (iPSC) technology to model *IMPA1* intellectual disability was
9
10 96 used and identified that pathogenic variants affects the ability of neural progenitor stem cells to
11
12 97 differentiate into neurons but not in astrocytes⁷. In spite of it , the main impaired cognitive
13
14 98 functions in MRT59 patients was still not investigated.

15
16
17 99 Therefore, the aims of the present study were to assess the cognitive profile and the
18
19 100 functional dependence levels of these patients.

101 2. METHODS

102 2.1 Participants

103 Eighteen adults, aged 37 to 89 years, participated in this study: 9 MRT59 patients, 5
104 heterozygous carriers and 4 non-carriers family members (see figure 1). All of them were from a
105 consanguineous family from poor communities of hinterlands from Northeast Brazil.



106

107 **Figure 1.** Heredogram of the evaluated patients (P) and family controls that are heterozygous carriers (C) and
108 noncarriers (NC).

109 **Legend:** P1 to P9 are MRT59; from C1 to C5 are the family members who are carriers and from NC6 to NC9
110 are the non-carriers.

111

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

112 To provide an appropriate age- and socioeconomic status-matched control group, the 5
113 heterozygous carriers and the 4 non-carriers are relatives of 9 MRT59 individuals. This study
114 protocol was approved by Ethics Committee of Hospital das Clinicas da Universidade de São
115 Paulo (HCMUSP; CAAE: 57763116.0.0000.0065) and all participants or their legal guardians
116 signed an informed consent giving permission to participate in the study.

117 2.2 Procedures

118 The procedures encompassed three phases: (1) the acquisition of demographic and clinical
119 variables; (2) cognitive profile assessment; and (3) functional dependence evaluation. An
120 semistructural interview was applied for obtaining the age and socioeconomic status from
121 participants and clinical variables as well. The cognitive profile was obtained by Wechsler
122 Abbreviated Scale of Intelligence (WASI), Brazilian version⁸. Regarding the DSM-V criteria for
123 classifications of Intellectual Disability Severity, it was also assessed the functional dependence
124 using the Functional Independence Measure Scale (FIM). However, different from cognitive
125 assessment, only MRT59 participants were evaluated concerning functional dependence.

126 2.2.1 Sociodemographic and clinical variables

127 The socioeconomic status was computed using educational degree: no education or semi-
128 illiterate; primary school (some or graduate); elementary school (some or graduate); high school
129 (some or graduate); college (some or graduate). Regarding clinical variable, the participants were
130 classified as MRT59, heterozygous carriers and non-carriers.

131 2.2.2 Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)

132 To screen the cognitive functions and the intelligence quotient (IQ) of participants, it was
133 applied the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI). The WASI is used to assess

1
2
3
4 134 people from 6 to 89 years and is composed by 4 subtests: Vocabulary, Block Span, Similarities
5
6 135 and Matrix reasoning⁹.

7
8 136 Vocabulary assesses crystallized intelligence, word comprehension, semantic memory.

9
10 137 Lower performance may indicate lack of scholar experience. Similarities evaluate crystallized

11
12 138 intelligence, fluid verbal reasoning, auditive comprehension, verbal expression, ability of

13
14 139 analysis and synthesis (conceptual comparison vs. working memory), integration of knowledge,

15
16 140 language and executive functions (cognitive flexibility). The verbal intelligence quotient (VIQ)

17
18 141 is obtained by summing up the scores of both subtests, *i.e.*, Vocabulary and Similarities. Block

19
20 142 Design measures fluid intelligence, organization, perception and visual and spatial processing,

21
22 143 visual and spatial motor coordination, constructive praxes, visual-motor processing speed and

23
24 144 executive processing speed (subcomponent of planning), ability of analysis and synthesis. Matrix

25
26 145 reasoning also assesses fluid intelligence, abstract, analog, serial and classificatory reasoning,

27
28 146 visual and spatial perception and executive functions (problems resolution and cognitive

29
30 147 flexibility)^{8,9,10}. The sum of Block Design and Matrix Reasoning scores gives the Performance

31
32 148 Intelligence Quotient (PIQ). Additionally, Total Intelligence Quotient can be obtained by using

33
34 149 two subtests (Vocabulary and and Matrix Reasoning; TIQ-2) or the all four subtests (Vocabulary,

35
36 150 Similarities, Block Design and Matrix Reasoning; TIQ-4). It is used T scores for correction,

37
38 151 wich, afterwards, can be transformed in scaled scores. The data in this study are scaled scores. IQ

39
40 152 is classified as extremely low (69 and below), borderline (70-79), low average (80-89), average

41
42 153 (90-109), high average (109-119), Superior (120 – 129) and very superior (130 and above)¹⁰.

43 44 45 46 47 48 49 154 2.2.3 Functional Independence Measure Scale (FIM)

50
51 155 The FIM scale is a tool for assessing the burden of care demanded by a person to perform a

52
53 156 series of motor and cognitive tasks of daily living. It was developed by American Academy of

54
55
56

1
2
3
4 157 Physical Medicine and Rehabilitation in 1986 for evaluating adults¹¹. It is a quantitative scale,
5
6 158 which is composed of 18 itens¹². Those itens evaluate the following domains: self-care, sphincter
7
8 159 control, mobility, locomotion, communication and social cognition (memory, social interaction
9
10 160 and problem solving). Each item is rated on a 7-point scale, from 1 (total dependence) to 7
11
12 161 (complete independence). The range of total scores is from 18 to 126. It was chosen the
13
14
15 162 Brazilian version of FIM scale due to its high reliability¹³.

163 3. RESULTS

164

165 3.1. Description of sample

166 The sample was composed of 9 MRT59 patients, 5 carriers and 4 non-carriers. All MRT59
167 participants had no motor deficits, microcephaly or epilepsy. All were not schooled. The brain
168 magnetic resonance and spectroscopy exams, which was carried out in only one patient did not
169 shown structural or metabolic brain alterations. In the carriers, two of them are semi-literate, two
170 of them have college degree and one has incomplete elementary school (see Table 1). In the non-
171 carriers, two of them are semi-literate, one have high school degree and the another one have
172 college degree. In accordance with Pearson's chi-square test for education, the three groups did
173 not differ in education ($p = .078$) The analysis of variance ANOVA revealed no significant
174 differences among the three groups ($F_{2/17} = 2.70, p = .99$).

175

176 Table 1. Description of sample (n=18) (MRT59 vs. carriers vs. non-carriers)

177

Characteristics	MRT59 (n=9)	carriers (n=5)	non-carriers (n=4)	p
Age mean (SD) (years: months)	53.4 (6:3)	69.5 (16:4)	55.6 (17:5)	.99
Range of years (years)	43 - 64	54 - 89	37 - 75	
Education (n)				.78
No education or semi-literate	9	2	2	
Elementary school		1	0	
High school		0	1	
College		2	1	

178

56

1
2
3
4 179 **3.2. Cognitive Profile**

5 180 Shapiro Wilk test showed that verbal intelligence quotient (VIQ), performance intelligence
6
7 181 quotient (PIQ) and full scale intelligence quotient using the all four subtests (FSIQ-4) and using
8
9 182 only two subtests (FSIQ-2) were skewed for homozygous for the MRT59 participants. Regarding
10
11 183 that, it was used the non-parametric test Kruskal-Wallis. It was observed significant differences
12
13 184 among the three groups on FSIQ-4, FSIQ-2, VIQ and PIQ: FSIQ-4 ($H(2) = 13.33; p < .001$),
14
15 185 FSIQ-2 ($H(2) = 13.69; p < .001$), VIQ ($H(2) = 13.33; p < .001$), PIQ ($H(2) = 13.33; p < .001$)
16
17 186 (see Table 2). Comparing the MRT59 group with carriers group, the first one showed lower
18
19 187 performance on VIQ ($U = 0, r = -.82$), PIQ ($U = 0, r = -.83$), (FSIQ - 4) ($U = 0, r = -.82$), (FSIQ
20
21 188 - 2) ($U = 0, r = -.84$). On the other hand, comparing the MRT59 group with non-carriers
22
23 189 group, the first group showed lower performance on VIQ ($U = 0, r = -.76$), PIQ ($U = 0, r = -.78$),
24
25 190 FSIQ - 4 ($U = 0, r = -.76$), FSIQ - 2 ($U = 0, r = -.78$). However, it was not observed differences
26
27 191 on performance between carriers group and non-carriers group ($p > 0.05$).
28
29
30
31
32

33 192
34 193 **Table 2. QI scaled scores of MRT59, carriers and non-carriers participants.**
35 194

	MRT59 (n = 9)	carriers (n= 5)	non-carriers (n = 4)
36 VIQ mean (SD)	47.11 (2.80)	77.00 (14.81)	87.50 (19.05)
37 PIQ mean (SD)	46.00 (1.58)	85.40 (10.99)	87.50 (15.99)
38 FSIQ-4 mean (SD)	41.33 (1.80)	75.20 (12.85)	86.25 (18.19)
39 FSIQ-2 mean (SD)	43.33 (5.07)	79.20 (13.21)	91.75 (12.55)

40 195
41 196
42 197 As depicted in Table 3, all MRT59 participants showed intellectual disabilities (QI
43
44 198 between 35 and 49). They showed impaired crystallized (Vocabulary and Similarities) and fluid
45
46 199 intelligence (Block design and Matrix Reasoning). Additionally, they showed impairments on:
47
48 200 verbal expression, executive functions, ability of analysis and synthesis, fluid verbal reasoning
49
50 201 (Vocabulary and Similarities) and integration of Knowledge (Similarities) as well. Their PIQs
51
52 202 (Block design and Matrix Reasoning) indexes were low, showing difficulties on visual and
53
54
55
56

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52

203 spatial perception, cognitive flexibility, executive processing speed and problems resolution. It is
204 important emphasize that the higher FSIQ-4 were presented by F.R.S and R.S.N (FSIQ-4 = 44
205 for both). They also showed the higher QIV index QIV (QIV de F.R.S = 52 e QIV de R.S.N =
206 51).

207 **Table 3.** Sociodemographic data and WASI performance of all participants individually.
208

Participants	Group	Age	Education	VC	BD	SM	RM	VQI	PIQ	FSQI-4
Patient 1	MRT59	54:2	SL	0/1	0/1	0/1	0/1	45	45	40
Patient 2	MRT59	48:0	SL	17/3	0/1	3/1	1/1	52	47	44
Patient 3	MRT59	50:5	SL	11/2	0/1	2/1	3/2	48	49	43
Patient 4	MRT59	64:1	SL	3/1	0/1	4/2	0/1	48	45	41
Patient 5	MRT59	43:8	SL	0/1	0/1	0/1	0/1	45	45	40
Patient 6	MRT59	60:5	SL	0/1	0/1	0/1	0/1	45	45	40
Patient 7	MRT59	56:10	SL	8/1	0/1	1/1	0/1	45	45	40
Patient 8	MRT59	53:2	SL	16/3	0/1	2/1	2/2	51	48	44
Patient 9	MRT59	51:0	SL	2/1	0/1	2/1	0/1	45	45	40
Carrier 1	carrier	54:4	C	49/10	28/9	27/8	20/8	93	93	91
Carrier 2	carrier	63:0	ES	23/4	9/5	9/3	7/4	64	70	63
Carrier 3	carrier	89:11	SL	29/6	4/6	11/5	9/10	76	90	79
Carrier 4	carrier	84:9	SL	24/5	2/4	2/2	2/5	61	69	61
Carrier 5	carrier	55:4	C	41/8	10/6	28/9	13/6	91	78	82
Non-Carrier 6	non-carrier	46:9	HS	58/8	29/6	36/9	26/6	107	99	104
Non-Carrier 7	non-carrier	75:10	SL	27/6	2/4	2/1	9/8	62	77	66
Non-Carrier 8	non-carrier	37:00	C	46/9	49/11	34/9	25/10	95	102	99
Non-Carrier 9	non-carrier	65:03	SL	45/9	5/5	17/6	8/5	86	72	76

220 Legend: VC: Vocabulary; BS: Block Design; SM: Similarities; RM: Matrix Reasoning; S.L: semi-literate or no
221 education; ES: elementary school; HS: high school; C: college. VC, BS, SM e RM were expressed using raw and
222 scaled scores (r/s), respectively.

223
224 **3.3 Functional Dependence**

225 On FIM scale, the scores of MRT59 participants ranged from 29 (participants demand
226 assistance in 50% of tasks) to 101 point (participants demand assistance in 25% of tasks), with
227 global media from 1.61 to 5.61. Analysing only cognitive domain , the scores ranged from 1.8 (total
228 assistance) to 4.6 (minimal assistance). All individuals FIM data are illustrated on Table 4.

229 **Table 4.** Functional dependence data in MRT59 participants (n=9)
230

Patient	Self-Care						Sphincter Control		Mobility, transfers			Locomotion		Communication		Social Cognition			Total	Mean
	E	G	B	UBD	LBD	T	BM	BoM	B/C/W/h	T	B/S	W/W/h	S	C	Ex	SI	SP	M		
1	2	1	1	2	2	1	7	7	7	7	7	7	4	2	2	2	2	2	65	3.61

2	2	1	2	6	6	1	7	7	7	7	7	7	4	4	4	4	4	4	84	4.66	
3	4	4	4	3	3	3	7	7	7	7	7	7	7	4	4	4	5	2	3	88	4.88
4	2	2	2	6	6	1	6	6	6	6	6	7	6	2	2	3	3	3	75	4.16	
5	2	1	1	2	2	1	1	2	6	6	6	6	2	1	2	1	1	2	45	2.50	
6	2	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1	3	3	2	2	2	1	2	29	1.61	
7	2	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	5	3	3	5	2	3	95	5.27	
8	3	4	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	5	4	4	5	5	5	101	5.61	
9	4	3	2	6	6	6	6	6	6	6	6	6	3	2	2	2	2	2	76	4.22	

11 231

12
 13 232 Legend: Self-care: F - eating; SC - grooming; B - bathing; UBD - upper body dressing; LBD - lower body
 14 233 dressing; T- toileting; Sphincter control: BM - Bladder management; BoM - Bowel management; Mobility:
 15 234 B/C/Wh - bed/chair/wheelchair; T- toilet; B/S- bath, shower; Locomotion: W - walking, Wh - Wheelchair; S -
 16 235 stairs Communication: C - comprehension; E - expression; Social cognition: SI - social interaction; SP - solving
 17 236 problem; M - Memory.

18 237

19
 20
 21 238 Regarding each domain, the Friedman non-parametric test revealed higher impairments on
 22
 23 239 communication (C; $m = 2.72 \pm 1.03$) and social cognition (SC; $m = 2.85 \pm 1.20$) ($p = .013$). It
 24
 25 240 means that they require maximal assistance to complete a task in those domains; however, the
 26
 27 241 demanded assistance is not 100%. The less impaired domain was mobility ($m = 6.04 \pm 1.83$),
 28
 29 242 revealing that in this domain, the **MRT59 group** is capable to perform tasks with auxiliary
 30
 31 243 resources, but they need more time (see Figure 2).

32
 33
 34 244 Additionally, the FSIQ-4 scores were correlated positively with two indexes of FIM scale:
 35
 36 245 communication ($r = .79$; $p = .011$) and social cognition ($r = .82$; $p = .006$). Together low indexes
 37
 38 246 on communication, on social cognition and low QI indicate, overall, moderate intellectual
 39
 40 247 disability. However, it is important to emphasize that the intellectual disability levels ranged
 41
 42 248 from moderate to severe.

43
 44 249

45
 46 250

47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56

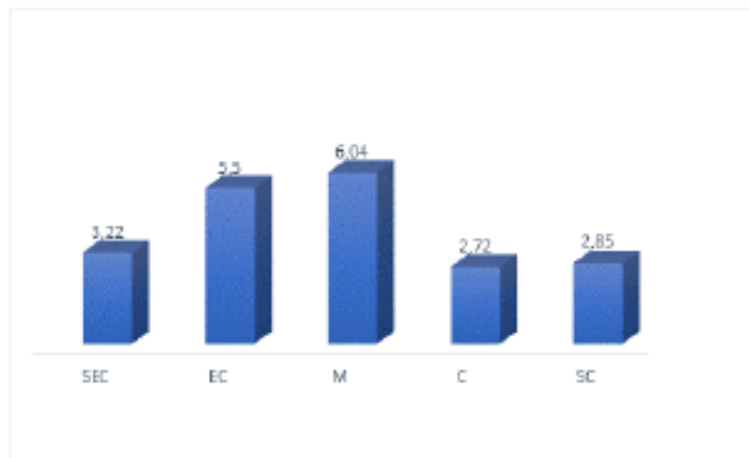


Figure 2. Functional dependence of MRT59 participants.

Legend: SEC: self-care ; SC: sphincter control; M: mobility, C: communication; SC: social cognition.

4. DISCUSSION

The aim of current study was to evaluate the cognitive profile and functional dependence in MRT59 patients. This is the first study that investigated those two variables, including different cognitive functions, simultaneously in Brazilian MRT59 patients. Regarding the ICD-10 (classification of severity based on QIs), our results (QIs ranged from 40 to 44) revealed a moderated to severe intellectual disability¹⁴. On the other hand, based on the DSM-5 criteria (classification of severity regarding the daily skills)¹⁵, the MRT59 participants showed from a moderate to severe intellectual disability (FIM ranged from 29 to 101). Looking at only one dimension, either QI or daily skills, is not enough for diagnosing intellectual disability. It is important a combination between ICD-10 and DSM-5 criteria, promoting a integrated view of individual.

In line with this, the combined results pointed out from a moderate to severe intellectual disability in MRT59 individuals. IQs from participants were extremely low in accordance with

1
2
3 268 WASI classification and the lowest indexes of FIM were found in the communication, social
4
5 269 cognition and self-care domains. Our results corroborate with those reported by Figueiredo et
6
7
8 270 al⁵. Additionally, the IQs were positively correlated with communication abilities and social
9
10 271 cognition.

11
12
13 272 Specifically on WASI results, the MRT59 participants showed low and homogenous
14
15 273 performance in verbal comprehension (Vocabulary and Similarities) and in nonverbal fluid
16
17 274 ability subtests (Block Design and Matrix Reasoning). They showed reduced vocabulary and
18
19 275 impairments on: ability of analysis and synthesis; executive functions; integration of knowledge;
20
21 276 visual and spatial perception; processing speed and cognitive flexibility. A recent study using
22
23 277 electroencephalogram (EEG) reported alpha-band alterations in MRT59 individuals, which could
24
25 278 be related with low cognition observed in our patients⁶.

26
27
28
29
30 279 Low performance on Similarities subtest has been reported in patients with bipolar
31
32 280 disorder¹⁶. In spite of it and the higher susceptibility of mental disorder in MRT59 patients, the
33
34 281 bipolar disorder is associated to changes on IMPA 2 and not on IMPA 1¹⁷.

35
36
37 282 Some limitations of our study need to be addressed as well. First, we did not evaluate
38
39 283 psychiatric disorders in this population. Second, a neuroimaging and EEG components would
40
41 284 have been informative to investigate the relation between brain alterations, cognitive
42
43 285 impairments and functional dependence.

44 45 46 47 286 5. CONCLUSIONS

48
49
50 287 Our findings revealed that patients MRT59 patients are equally affected by verbal and
51
52 288 executive cognitive functions. If we use only the psychometric criteria of ICD 10, MRT59
53
54 289 patients would be classified as having moderate to severe intellectual disability, but when we
55
56

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

290 also evaluate them with a dependency assessment tool we can understand that they have severe
291 disability according to the DSM 5 criteria due to relevant dependence on their caregivers. The
292 explanation of the genetic basis as well as the pathological mechanism served for an adequate
293 family orientation as well as created a subsidy for an adequate genetic counseling. Studies will
294 be needed to examine whether early supplementation with Inositol could bring benefits to MRT9
295 patients. MRT59 patients should be followed-up by health professionals in an interdisciplinary
296 way.

297 **DECLARATIONS**

298 Approval by the Ethics Committee of the Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, University
299 of São Paulo - USP. CAAE: 57763116.0.0000.0065

300 **Competing interests:** None

301 **FUNDING:** This study was financially supported by the UEPB/PROPESQ, FAPESQ/
302 CNPq/PPSUS, CAPES, CNPq/INCT and FAPESP/CEPID.

303 **Acknowledgments:** We'd like to thank Dr Paulo Ribeiro and Dr Uirá Souto Melo for their very
304 important contribution to the project. This investigation would not have been possible without
305 the contribution of many Health Agents from the Program of Family Health of several
306 municipalities of the backlands of Paraíba State, Brazil. We are also grateful for the support of
307 local authorities and for the unrestricted support and enthusiasm of the families involved in this
308 study. This manuscript is dedicated to them, who with all adversity never lost their hope.

310

311 REFERENCES

312

- 313 1. Hakim S, Bertucci MC, Conduit SE, Vuong DL, Mitchell CA. Inositol polyphosphate
314 phosphatases in human disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2012 Oct; 362:247-314.
315 https://doi.org/10.1007/978-94-007-5025-8_12
- 316 2. Atack JR, Broughton HB, Pollack SJ. Inositol monophosphatase: a putative target for Lip
317 in the treatment of bipolar disorder. *Trends Neurosci.* 1995 Aug.; 18:343-9.
318 [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(95\)93926-0](https://doi.org/10.1016/0166-2236(95)93926-0)
- 319 3. Cryns K, Shamir A, Van Acker N, Levi I, Daneels G, Goris I, et al. IMPA1 is essential for
320 embryonic development and lithium-like pilocarpine sensitivity. *Neuropsychopharmacology.*
321 2008 Feb.; 33:674-84. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301431>
- 322 4. Toker L, Bersudsky Y, Plaschkes I, Chalifa-Caspi V, Berry GT, Buccafusca R, et al. Inositol-
323 related gene knockouts mimic lithium's effect on mitochondrial
324 function. *Neuropsychopharmacology.* 2014 Jan; 39:319-328.
325 <https://doi.org/10.1038/npp.2013.19>
- 326 5. Figueiredo T, Melo US, Pessoa AL, Nobrega PR, Kitajima JP, Rusch H, et al. A homozygous
327 loss-of-function mutation in inositol monophosphatase 1 (IMPA1) causes severe intellectual
328 disability. *Mol Psychiatry.* 2016 Aug; 21:1125-9. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.150>
- 329 6. Walker CP, Pessoa ALS, Figueiredo T, Rafferty M, Melo US, Nóbrega PR, et al. Loss-of-
330 function mutation in inositol monophosphatase 1 (IMPA1) results in abnormal synchrony in
331 resting-state EEG. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jan; 14(3). <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0977-1>
- 333 7. Figueiredo T, Mendes APD, Moreira P, Goulart E, Oliveira D, Kobayashi GS, et al. Inositol
334 monophosphatase 1 (IMPA1) mutation in intellectual disability patients impairs neurogenesis
335 but not gliogenesis. *Molecular Psychiatry.* 2020 Aug. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00862-9>
- 337 8. Wechsler D. Wechsler Abreviatted Scale – WASI: Manual.: adaptação e padronização
338 brasileira realizada por Trentini, Yates and Heck. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2014.
- 339 9. The Psychological Corporation. Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence Manual. San
340 Antonio: Psychological Corporation, 1999.
- 341 10. Weiss LG, Saklofske DH, Prifitera A, Holnack JA. WISC-IV: Interpretação clínica e
342 avançada. São Paulo: Pearson, 2016.
- 343 11. Granger C, Hamilton B, Keith R, Zielezny M, Sherwin F. Advances in functional assessment
344 for medical rehabilitation. *Topics in Geriatric Rehabilitation.* 1986 Apr; 1:59-74.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

- 345 12. Linacre JM, Heinemann AW, Wright BD, Granger CV, Hamilton BB. The structure and
346 stability of the Functional Independence Measure. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994 Feb;
347 75(2):127-32. [https://doi.org/10.1016/0003-9993\(94\)90384-0](https://doi.org/10.1016/0003-9993(94)90384-0)
- 348 13. Riberto M, Miyazaki MH, Juca SSH, Sakamoto H, Pinto PPN, et al. Validação da versão
349 brasileira da Medida de Independência Funcional. *Acta Fisiátrica.* 2004 Ago; 11(2):72-76.
- 350 14. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related*
351 *Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010.* WHO, 2010.
- 352 15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,*
353 *Fifth Edition (DSM-V).* Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
- 354 16. Silva RA, Mograbi DC, Landeira-Fernandez J, Cheniaux E. O insight no transtorno bipolar:
355 uma revisão sistemática. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria.* 2014 Sep; 63(3):242-254.
356 <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000032>.
- 357 17. Shaltiel G, Shamir A, Nemanov L, Yaroslavsky Y, Nemets B, Ebstein RP, et al. Inositol
358 monophosphatase activity in brain and lymphocyte-derived cell lines of bipolar patients.
359 *World J Biol Psychiatry.* 2001 Apr; 2:95-98. <https://doi.org/10.3109/15622970109027499>.
- 360 18. Harripaul R, Vasli N, Mikhailov A, Rafiq MA, Mittal K, Windpassinger C, et al. Mapping
361 autosomal recessive intellectual disability: combined microarray and exome sequencing
362 identifies 26 novel candidate genes in 192 consanguineous families. *Mol Psychiatry.* 2018
363 Apr; 23:973-84. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.60>.

Table 1. Description of sample (n=18) (MRT59 vs. carriers vs. non-carriers)

Characteristics	MRT59 (n=9)	carriers (n=5)	non-carriers (n=4)	p
Age mean (SD) (years: months)	53:4 (6:3)	69:5 (16:4)	55:6 (17:5)	.99
Range of years (years)	43 - 64	54 - 89	37 - 75	
Education (n)				.78
No education or semi-literate	9	2	2	
Elementary school		1	0	
High school		0	1	
College		2	1	

For Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

Table 2. QI scaled scores of MRT59, carriers and non-carriers participants.

	MRT59 (n = 9)	carriers (n= 5)	non-carriers (n = 4)
VIQ mean (SD)	47.11 (2.80)	77.00 (14.81)	87.50 (19.05)
PIQ mean (SD)	46.00 (1.58)	85.40 (10.99)	87.50 (15.99)
FISQ-4 mean (SD)	41.33 (1.80)	75.20 (12.85)	86.25 (18.19)
FISQ-2 mean (SD)	43.33 (5.07)	79.20 (13.21)	91.75 (12.55)

For Review Only

Table 3. Sociodemographic data and WASI performance of all participants individually.

Participants	Group	Age	Education	VC	BD	SM	RM	VQI	PIQ	FSQI-4
Patient 1	MRT59	54:2	SL	0/1	0/1	0/1	0/1	45	45	40
Patient 2	MRT59	48:0	SL	17/3	0/1	3/1	1/1	52	47	44
Patient 3	MRT59	50:5	SL	11/2	0/1	2/1	3/2	48	49	43
Patient 4	MRT59	64:1	SL	3/1	0/1	4/2	0/1	48	45	41
Patient 5	MRT59	43:8	SL	0/1	0/1	0/1	0/1	45	45	40
Patient 6	MRT59	60:5	SL	0/1	0/1	0/1	0/1	45	45	40
Patient 7	MRT59	56:10	SL	8/1	0/1	1/1	0/1	45	45	40
Patient 8	MRT59	53:2	SL	16/3	0/1	2/1	2/2	51	48	44
Patient 9	MRT59	51:0	SL	2/1	0/1	2/1	0/1	45	45	40
Carrier 1	carrier	54:4	C	49/10	28/9	27/8	20/8	93	93	91
Carrier 2	carrier	63:0	ES	23/4	9/5	9/3	7/4	64	70	63
Carrier 3	carrier	89:11	SL	29/6	4/6	11/5	9/10	76	90	79
Carrier 4	carrier	84:9	SL	24/5	2/4	2/2	2/5	61	69	61
Carrier 5	carrier	55:4	C	41/8	10/6	28/9	13/6	91	78	82
Non-Carrier 6	non-carrier	46:9	HS	58/8	29/6	36/9	26/6	107	99	104
Non-Carrier 7	non-carrier	75:10	SL	27/6	2/4	2/1	9/8	62	77	66
Non-Carrier 8	non-carrier	37:00	C	46/9	49/11	34/9	25/10	95	102	99
Non-Carrier 9	non-carrier	65:03	SL	45/9	5/5	17/6	8/5	86	72	76

Legend: VC: Vocabulary; BS: Block Design; SM: Similarities; RM: Matrix Reasoning; S.L: semi-literate or no education; ES: elementary school; HS: high school; C: college. VC, BS, SM e RM were expressed using raw and scaled scores (*n*'s), respectively.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

Table 4. Functional dependence data in MRT59 participants (n=9)

Patient	Self-Care						Sphincter Control		Mobility, transfers			Locomotion		Communication		Social Cognition			Total	Mean
	E	G	B	UBD	LBD	T	BM	BoM	B/C/Wh	T	B/S	W/Wh	S	C	Ex	SI	SP	M		
14	2	1	1	2	2	1	7	7	7	7	7	7	4	2	2	2	2	2	65	3.61
15	2	1	2	6	6	1	7	7	7	7	7	7	4	4	4	4	4	4	84	4.66
18	4	4	4	3	3	3	7	7	7	7	7	7	7	4	4	5	2	3	88	4.88
19	2	2	2	6	6	1	6	6	6	6	6	7	6	2	2	3	3	3	75	4.16
18	2	1	1	2	2	1	1	2	6	6	6	6	2	1	2	1	1	2	45	2.50
16	2	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1	3	3	2	2	2	1	2	29	1.61
20	2	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	5	3	3	5	2	3	95	5.27
24	3	4	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	5	4	4	5	5	5	101	5.61
22	4	3	2	6	6	6	6	6	6	6	6	6	3	2	2	2	2	2	76	4.22

Legend: Self-care: F - eating; SC - grooming; B - bathing; UBD - upper body dressing; LBD - lower body dressing; T - toileting; Sphincter control: BM - Bladder management; BoM - Bowel management; Mobility: B/C/Wh - bed/chair/wheelchair; T - toilet; B/S - bath, shower; Locomotion: W - walking, Wh - Wheelchair; S - stairs Communication: C - comprehension; E - expression; Social cognition: SI - social interaction; SP - solving problem; M - Memory.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

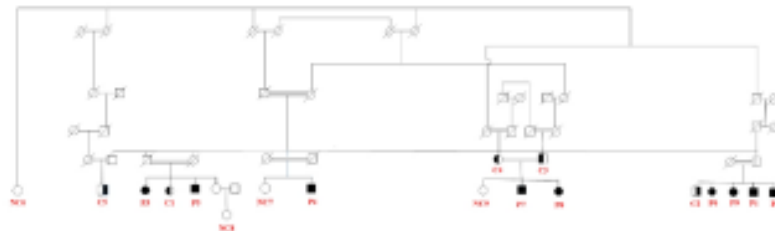


Figure 1. Heredogram of the evaluated patients (P) and family controls that are heterozygous carriers (C) and noncarriers (NC).
 Legend: P1 to P9 are MRT59; from C1 to C5 are the family members who are carriers and from NC6 to NC9 are the non-carriers.

157x53mm (220 x 220 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56



Figure 2. Functional dependence of MRT59 participants.
Legend: SEC: self-care; SC: sphincter control; M: mobility; C: communication; SC: social cognition.

102x61mm (96 x 96 DPI)