

Carolina Yuri Ogawa

**Atividade oscilatória gama subjacente a *priming* semântico em
esquizofrenia**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Queiroz Hoexter

Coorientadora: Dra. Elizabeth Shephard

São Paulo

2022

Carolina Yuri Ogawa

**Atividade oscilatória gama subjacente a *priming* semântico em
esquizofrenia**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Queiroz Hoexter

Coorientadora: Dra. Elizabeth Shephard

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ogawa, Carolina Yuri
Atividade oscilatória gama subjacente a priming
semântico em esquizofrenia / Carolina Yuri Ogawa. --
São Paulo, 2022.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.
Orientador: Marcelo Queiroz Hoexter.
Coorientadora: Elizabeth Shephard.

Descritores: 1.Esquizofrenia 2.Priming semântico
3.Eletroencefalografia 4.Ritmo gama 5.Análise de
potência 6.Conectividade

USP/FM/DBD-004/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Agradecimentos

Tudo o que aconteceu durante a pandemia foi (e continua sendo) desafiador. Com esse projeto de Mestrado não poderia ter sido diferente.

Após alguns contratempos buscando a aprovação do Comitê de Ética, eu finalmente estava pronta para iniciar as coletas. Ouvia-se falar de “Novo Coronavírus” aqui e ali... Eu já tinha dois pacientes com esquizofrenia agendados para a semana seguinte. Quem imaginaria que justamente nesse momento a quarentena em São Paulo se iniciaria?

Não houve alternativa senão cancelar os agendamentos e torcer que dali a dois meses, no máximo, tudo voltaria ao normal. Porém, dois meses se transformaram em seis, nove, doze meses! Jamais pensei que eu ficaria mais de um ano sem pisar no Hospital das Clínicas durante o meu Mestrado.

Qualifiquei virtualmente nesse meio tempo. Dadas as circunstâncias, a banca até sugeriu reduzir o número de pacientes de 25 para 5 ou 10. Recomecei a recrutar pacientes no ambulatório do Projesq, e, mais um susto: tive contato com um paciente com suspeita de Covid no auge da segunda onda da pandemia, bem mais intensa que a primeira. Felizmente ele não estava infectado, mas isso nos fez rever os planos; decidimos focar nas coletas do grupo controle, mais fáceis de recrutar e coletar EEG.

Decidimos buscar controles com nível educacional e socioeconômico mais baixo para facilitar o pareamento dessas características entre grupos, apesar das coletas em pacientes serem improváveis por falta de tempo hábil. Como recompensa pela participação na pesquisa, ofereci kits de alimentos aos voluntários - e precisei fazer uma rifa para isso.

Mais um desafio: encontrar pessoas que atendessem a esses critérios educacionais e socioeconômicos e que estivessem interessadas em participar. Entrei em contato com conhecidos de conhecidos de conhecidos, e apenas uma fração mínima aceitou agendar.

Nesse ritmo, era óbvio que não iria funcionar. Foi então que consegui divulgar a busca de voluntários no site e nas mídias sociais do Instituto de Psiquiatria (IPq), e em

apenas uma hora, foram mais de 60 inscrições. Em poucos dias, o número de inscritos ultrapassava 300. Pulei de alegria, literalmente.

A partir daí, a etapa de recrutamento e coletas deslanchou. Além do formulário de inscrição divulgado online, contei com a minha versão mais cara de pau e comecei a abordar pessoas nas ruas do HC, assim como seguranças, controladores de acesso do próprio IPq. Percebi que as chances de funcionários do HC simplesmente não comparecerem no horário agendado era muito menor do que as chances de pessoas desconhecidas que se empolgaram em preencher o formulário online fazerem isso. Sem contar que abordar os funcionários das equipes de limpeza, controladoria de acesso e manutenção, que eu conhecia apenas de vista há vários anos, me deu a oportunidade de conhecê-los e saber mais sobre eles. Em quatro semanas, coletei dados de 43 controles.

Assim, fui encorajada a prosseguir com as coletas, desta vez em pacientes com esquizofrenia. Precisei lidar com mais desafios: a maior parte dos pacientes do IPq, por serem graves, teriam poucas chances de realizar a tarefa experimental e colaborar com a coleta. Isso me forçou a ampliar as estratégias de recrutamento. Por várias semanas me vi de plantão no ambulatório do Projesq tentando conversar pessoalmente com acompanhantes de pacientes candidatos em potencial. Também pedi indicações de pacientes que poderiam participar da pesquisa aos respectivos psiquiatras. Telefonei para eles um por um. Confesso que fui bem atendida algumas vezes - e xingada, em outras.

Aos poucos fui fazendo as coletas em pacientes, mas não pude me estender muito, caso contrário corria o risco de perder o prazo para o depósito. Decidi encerrar as coletas em agosto, e contei com a participação de 18 pacientes.

De lá para cá, os desafios foram com as complexas análises dos dados eletroencefalográficos e com a interpretação dos resultados. Depois de tantos altos e baixos, mal acredito que estou quase na linha de chegada, e como se pode perceber, há muitas pessoas a quem agradecer.

Muito obrigada, Prof. Eurípedes Constantino Miguel. Talvez o senhor não se lembre, mas, em 2018, quando te mandei um e-mail perguntando como eu poderia

devolver as chaves do LIM-23, o senhor me perguntou se eu não gostaria de continuar por lá. Após ter feito Iniciação Científica e Trabalho de Conclusão de Curso nesse laboratório, eu já estava decidida a mudar de ares. Mas o destino foi irônico e me colocou no mesmo lugar, para dar continuidade ao mesmo projeto que eu vinha desenvolvendo antes. Não fosse a devolução das chaves, nada do que eu contei teria acontecido.

Muito obrigada, Marcelo (Prof. Marcelo Queiroz Hoexter), por ter prontamente aceitado conversar comigo me contando as possibilidades de projeto e ter aceitado ser meu orientador. Seu jeito alegre e descontraído, e ao mesmo tempo competente, me cativaram e me motivaram a iniciar o Mestrado como sua aluna. Ao longo de todo o processo, seu apoio foi constante e presente.

Muito obrigada, Lizzie (Dra. Elizabeth Shephard), por tantas oportunidades, aprendizados e paciência! Para mim, você é sinônimo de eficácia e clareza de ideias. É difícil entender como tanto foco e produtividade podem se conciliar com tamanha meiguice, gentileza e disponibilidade numa mesma pessoa. Ao longo desses anos de convivência - mesmo a distância, muitas vezes -, espero ter absorvido pelo menos um pouco da sua capacidade de fazer acontecer.

Muito obrigada, Prof. Helio Elkis, que, desde a concepção do projeto, se mostrou aberto a colaborar, oferecendo pacientes do Projesq para participarem do estudo. Aproveito para agradecer a toda a equipe do Projesq, que me deu suporte sempre que precisei. Muito obrigada, Isabel Napolitano, por me ensinar a aplicação da PANSS (embora isso não tenha entrado de fato no estudo). Muito obrigada, Graça Maria Oliveira, por me explicar sobre o WASI (embora isso também não tenha feito parte do estudo). Muito obrigada, Josy Nacarato, pela paciência em me atender sempre que eu te pedia alguma coisa. Muito obrigada, Dra. Maria Alice Scardoelli, pelo bom humor e pelas indicações de pacientes. Muito obrigada, Dra. Belquiz Avrichir, Dra. Débora Melzer e Dr. Joston Souza e residentes Claudio Martins, Paulo Novais e Paola Grass por me permitirem ficar de plantão durante o ambulatório e me apoiarem no recrutamento de pacientes.

Muito obrigada, Eliza Fukushima e Isabel Ataíde, da Secretaria de Pós-Graduação, pela assessoria ao longo de toda essa jornada. Sei que sou muito detalhista (para não dizer chata), e vocês sempre me atenderam muito bem.

Muito obrigada, Julieta Magalhães, da imprensa. Apesar de eu não te conhecer pessoalmente, sou muito grata pelo empurrãozinho que você deu no recrutamento de voluntários. A divulgação online que você fez foi crucial para as coletas de fato se iniciarem.

Muito obrigada, CAPES, não apenas pelos dois anos de bolsa, como também pela prorrogação de seis meses em plena pandemia!

Muito obrigada a cada participante controle que dispôs do seu tempo (e do seu cérebro!) para participar da pesquisa. Além de ter me dado a chance de conhecer pessoas que eu provavelmente não conheceria em outras circunstâncias, o recrutamento de controles me permitiu conhecer vários funcionários do IPq. Percebi como o Instituto dispõe de pessoas simpáticas, atenciosas e prontas para ajudar.

Muito obrigada a cada paciente e respectivo acompanhante que compareceu ao laboratório. Vocês me deram uma perspectiva mais real do que significa “dificuldade”, e uma releitura mais humana do que significa “resiliência”. Saber de suas adversidades diárias, e, ainda assim, ver o sorriso no rosto de vocês é, no mínimo, inspirador. Foram tantas histórias e experiências de vida compartilhadas comigo durante as coletas que, só isso, já faria valer todo o meu Mestrado.

Muito obrigada ao meu amigo Samuel Souza que se voluntariou espontaneamente a participar das coletas piloto.

Muito obrigada a todos que participaram do estudo indiretamente: 20 pessoas contribuíram na pesquisa de opinião de palavras; 24 pessoas participaram da pesquisa de opinião de imagens; 48 pessoas colaboraram comprando a rifa (que foi convertida em kits de alimentos aos voluntários).

Eu não poderia deixar de agradecer a quem fica nos bastidores, em casa, e que permitiu tudo isso acontecer. O apoio de vocês não apenas ao longo do Mestrado, mas ao longo da minha vida, foi fundamental para eu concluir mais esta etapa.

Muito obrigada, Décio Mikio Ogawa e Lenie Fujita Ogawa, pelo esforço em me proporcionarem boa educação. Espero que toda a dedicação de vocês a mim renda frutos a toda a família.

Muito obrigada, Alessandra Tie. Mais do que irmã, você é uma grande amiga, e contar a sua companhia em casa sempre me traz conforto.

Muito obrigada, obatian, por me hospedar na sua casa durante os três meses de coleta, e, assim, facilitar o meu deslocamento diário ao IPq. Tomar um cafezinho com a senhora ao chegar em casa e contar as peripécias do dia eram a melhor recompensa.

Muito obrigada, Jefferson Zanine de Jesus, por, além de ser meu companheiro de vida, estar presente ao longo dessa caminhada sempre que possível. Sua companhia semanal aos sábados de manhã para carregar a mala de 40 kg com os kits de alimentos ao IPq tornou a jornada mais leve. Também agradeço sua prestatividade em substituir de última hora um voluntário faltante, ocasião na qual tive o privilégio de “ver” o seu cérebro. E, principalmente, sou grata pelo apoio que você me deu ao longo de todo esse processo, ora me aconselhando, ora me ouvindo, mas sempre me amparando.

Não vou dizer que sentirei falta de lavar os 64 eletrodos da touca de EEG, a cada coleta, mas não nego que relembrar tudo o que aconteceu no último ano me traz uma sensação nostálgica e de dever cumprido.

Muito obrigada.

Nota: O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

Normalização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado 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. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	5
3. MÉTODOS.....	6
3.1 Participantes.....	6
3.2 Seleção dos estímulos visuais.....	8
3.3 Tarefa de <i>priming</i> semântico	10
3.4 Registro eletroencefalográfico	12
3.5 Pré-processamento dos dados eletroencefalográficos.....	12
3.6 Análise das variáveis	13
3.6.1 Dados comportamentais	13
3.6.2 Potência da atividade gama evocada e induzida.....	14
3.6.3 Conectividade baseada em sincronia de fase (dwPLI) na frequência gama	15
3.6.4 Coeficiente de agrupamento e comprimento de trajetória na frequência gama	17
3.7 Análise estatística.....	18
3.7.1 Dados comportamentais	18
3.7.2 Potência da atividade gama evocada e induzida.....	19
3.7.3 Conectividade baseada em sincronia de fase (dwPLI) na frequência gama	19
3.7.4 Coeficiente de agrupamento e comprimento de trajetória na frequência gama	21
4. RESULTADOS.....	22
4.1 Dados comportamentais.....	22
4.2 Potência da atividade gama evocada e induzida	24
4.2.1 Potência evocada.....	25
4.2.2 Potência induzida.....	27
4.3 Conectividade baseada em sincronia de fase (dwPLI) na frequência gama	30
4.4 Coeficiente de agrupamento e comprimento de trajetória na frequência gama.....	31
5. DISCUSSÃO.....	33
5.1 Dados comportamentais	33
5.2 Medidas da atividade oscilatória gama	34
5.2.1 Potência da atividade gama evocada e induzida.....	34
5.2.2 Conectividade baseada em sincronia de fase (dwPLI) na frequência gama	36

5.2.3 Coeficiente de agrupamento e comprimento de trajetória	37
5.3 Considerações finais	37
6. CONCLUSÕES.....	39
7. REFERÊNCIAS	40

Lista de figuras

Figura 1: Representação da organização da memória semântica.....	2
Figura 2: Exemplos de imagens “reconhecíveis” e “não reconhecíveis”	10
Figura 3: Desenho experimental e condições.....	11
Figura 4: Atividade oscilatória evocada e induzida.....	14
Figura 5: Interface gráfica do <i>toolbox</i> Estatística Baseada em Rede (NBS).....	20
Figura 6: Acurácia e escore de diferença de <i>priming</i>	23
Figura 7: Tempo de reação entre grupos e condições.....	24
Figura 8: Topografia da potência da atividade gama entre grupos e condições.....	25
Figura 9: Diferença de potência de atividade gama evocada entre grupos.....	26
Figura 10: Diferença de potência de atividade gama induzida entre grupos.....	28
Figura 11: Coef. de agrupamento e comprimento de trajetória entre grupos e condições.....	31

Lista de tabelas

Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos grupos SCZ e DT recrutados	7
Tabela 2: Características demográficas e clínicas dos grupos SCZ e DT analisados	8
Tabela 3: Comparação da potência da atividade gama evocada entre grupos	27
Tabela 4: Comparação da potência da atividade gama evocada entre condições	27
Tabela 5: Comparação da potência da atividade gama induzida entre grupos	29
Tabela 6: Comparação da potência da atividade gama induzida entre condições	30
Tabela 7: Valor p de cada teste e cada limiar do teste estatístico aplicado	30
Tabela 8: Resultado do teste estatístico para coef. de agrup. e comprimento de trajetória	32

RESUMO

Ogawa CY. *Atividade oscilatória gama subjacente a priming semântico em esquizofrenia* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

A esquizofrenia (SCZ) pode ser caracterizada pela integração alterada não apenas em termos de pensamentos e sentimentos, mas também a nível de processamento neural. De acordo com essa caracterização, sugere-se que a atividade oscilatória gama (>30 Hz), possível mecanismo de integração de processos neurais, esteja alterada no transtorno. O presente estudo examinou a integração semântica, um aspecto específico de integração de processos neurais, por meio da análise da atividade gama durante *priming* semântico. Nossa hipótese foi que, se a integração semântica estiver prejudicada na SCZ, então a modulação da atividade gama por *priming* semântico seria menor no transtorno em comparação ao grupo controle. Dados eletroencefalográficos foram coletados de dezoito pacientes com SCZ (n=14 analisados) e de quarenta e três controles de desenvolvimento típico (DT) (n=30 analisados) durante a realização de uma tarefa de *priming* semântico. Nessa tarefa, palavras *prime* (ex.: “BOLA”) eram seguidas por imagens alvo congruentes (ex.: imagem de uma bola) ou incongruentes (ex.: imagem de um garfo). As medidas comportamentais de acurácia, tempo de reação e escore de diferença de *priming*, assim como as medidas eletroencefalográficas de potência evocada e induzida, conectividade baseada em sincronia de fase, coeficiente de agrupamento e comprimento de trajetória - todas na banda de frequência gama (30-50 Hz) - foram analisadas em resposta à imagem alvo. O *priming* semântico foi definido como a diferença dessas medidas entre as condições congruente e incongruente. Nas medidas comportamentais, o menor tempo de reação na condição congruente do que na incongruente indicou que o *priming* semântico ocorreu, e este não diferiu entre os grupos, conforme indicado pelo escore de diferença de *priming*; ademais, pacientes com SCZ apresentaram menor acurácia do que os controles. Já em relação às medidas eletroencefalográficas, não foram encontradas diferenças significativas entre as condições em nenhum dos grupos, sugerindo ausência de *priming* semântico nessas medidas. Porém, a potência da atividade gama evocada e induzida foi maior no grupo SCZ independentemente da condição. Embora nossos resultados não permitam concluir se a integração semântica está alterada na SCZ, eles sugerem que a atividade oscilatória gama não é modulada por *priming* semântico na tarefa em questão. Ademais, o achado inesperado de potência gama aumentada na SCZ independentemente da condição pode indicar um processamento neural excessivo que acaba por prejudicar a performance cognitiva. Entretanto, é possível que o pequeno tamanho amostral, principalmente do grupo SCZ, tenha encoberto outras diferenças entre grupos e condições.

Descritores: Esquizofrenia; *Priming* semântico; Eletroencefalografia; Ritmo gama; Análise de potência; Conectividade

ABSTRACT

Ogawa CY. *Oscillatory gamma activity underlying semantic priming in schizophrenia* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Schizophrenia (SCZ) is characterised by altered integration not only in thoughts and behaviours but also at the neural level. Accordingly, oscillatory gamma activity (>30 Hz) - a candidate mechanism of neural processing integration - is suggested to be altered in the disorder. The present study examined semantic integration, a particular aspect of neural integration, by means of gamma activity during semantic priming. We hypothesized that if semantic integration is impaired in the disorder, then the modulation of gamma activity by semantic priming would be decreased in SCZ compared with typically developing (TD) controls. Electroencephalographic data were collected from eighteen patients with SCZ (n=14 analysed) and forty-three TD controls (n=30 analysed) during a semantic priming task. In this task, prime words (e.g.: “BALL”) were followed by congruent (e.g.: image of a ball) or incongruent (e.g.: image of a fork) target images. The behavioural measures accuracy, reaction time and priming difference score, as well as the electroencephalographic measures evoked and induced power, phase-based connectivity, clustering coefficient and path length were analysed in the gamma frequency band (30-50 Hz) in response to the target image. Semantic priming was defined as the difference between the congruent and incongruent condition in these measures. In the behavioural measures, the shorter reaction time in the congruent compared to the incongruent condition indicated that semantic priming occurred, and this did not differ between groups as indicated by the priming score difference; in addition, patients with SCZ showed lower accuracy than controls. In the electroencephalographic measures, no significant differences between conditions in either group were found, suggesting the absence of semantic priming in these measures. However, evoked and induced gamma power were increased in the SCZ group regardless of condition. While these results were not conclusive of whether semantic integration is altered in SCZ, they suggest that oscillatory gamma activity is not modulated by semantic priming in our task. In addition, the unexpected finding that gamma activity power is increased in SCZ irrespective of condition might indicate excessive neural processing that impairs cognitive performance. Nonetheless, it is possible that the small sample size, particularly in the SCZ group, has masked other significant differences between groups and conditions.

Descriptors: Schizophrenia; Semantic priming; Electroencephalography; Gamma rhythm; Power analysis; Connectivity.

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia (SCZ) é um transtorno psiquiátrico crônico que se manifesta como uma combinação de sintomas psicóticos (ex.: alucinações, delírios, pensamento desorganizado), motivacionais (ex.: retraimento social, anedonia, iniciativa reduzida), e cognitivos (ex.: alterações na memória de trabalho, na função executiva) (Kahn et al., 2015). Apesar de diversos, um denominador comum entre esses sintomas é que todos parecem se originar da forma atípica como o cérebro processa informações (Van Derveer et al., 2021).

Um possível mecanismo relacionado à fisiopatologia da SCZ é a alteração na atividade oscilatória gama (McNally & McCarley, 2016), a qual corresponde a oscilações neurais em alta frequência (>30 Hz). Supõe-se que a atividade oscilatória gama integre processos neurais paralelos organizando o fluxo de informação entre regiões cerebrais (Engel & Singer, 2001) e que esteja envolvida em processamentos sensoriais até funções cognitivas (Lee et al., 2003). Percepção, atenção, memória e aprendizado são algumas das funções nas quais se acredita que a atividade gama participe (Başar, 2013).

Muitas das manifestações clínicas da SCZ sugerem uma falta de integração no pensamento e comportamento. O próprio termo “esquizofrenia” significa “mente fragmentada” (Bleuler, 1911), e está em conformidade com a hipótese da desconectividade (Friston et al., 2016; Friston & Frith, 1995), a qual propõe deficiências na integração funcional do cérebro. Menor potência da atividade gama durante tarefas de integração sensorial (Gröhn et al., 2022) e menor conectividade funcional na frequência gama (Takahashi et al., 2018) em SCZ já foram reportadas, estando de acordo com essa hipótese.

Porém, um aspecto da integração que tem sido menos estudado na SCZ é a integração semântica, ou seja, a associação entre informações percebidas e armazenadas na memória para formar uma representação mental coerente de um estímulo ou circunstância, permitindo a sua compreensão (Sitnikova et al., 2008). Quando vemos o interior de uma casa cheia de pessoas interagindo, uma mesa repleta

de pratos apetitosos e uma árvore de Natal, não precisamos de muito esforço para integrar as informações e entender o que está acontecendo.

Essa habilidade pode ser medida experimentalmente por meio da tarefa de *priming* semântico (McPherson & Holcomb, 1999). Nessa tarefa, o significado de um estímulo (“*prime*”) facilita a resposta ao estímulo seguinte (“alvo”) caso ambos tenham significados relacionados (Meyer & Schvaneveldt, 1971). Por exemplo, a imagem de um gato é percebida mais rápido se for precedida pela imagem de um cachorro (*prime* congruente) do que pela imagem de um garfo (*prime* incongruente). Essa facilitação é chamada de *priming* semântico e o mecanismo aceito para explicá-lo é a ativação de espalhamento automático (Collins & Loftus, 1975).

De acordo com essa teoria, a memória semântica estaria organizada numa rede em que as representações de conceitos relacionados se conectam mais fortemente do que representações de conceitos não relacionados (Figura 1). Assim, o *prime* ativaria a sua respectiva representação na memória semântica e essa ativação se espalharia automaticamente pelas representações de conceitos semanticamente relacionados, o que explica a facilitação no reconhecimento de um alvo congruente (Chwilla et al., 1998).

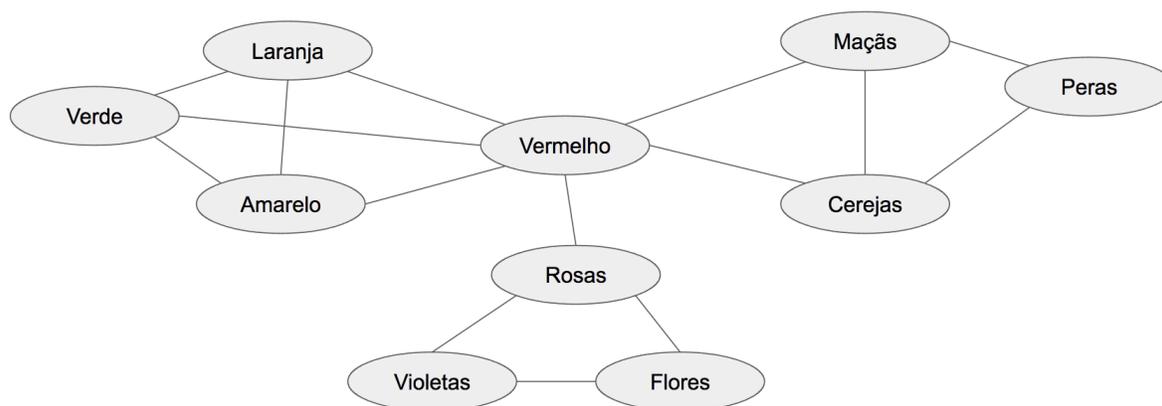


Fig. 1. Representação esquemática da organização da memória semântica de acordo com a teoria da ativação de espalhamento automático. Adaptado de Collins & Loftus, 1975.

Alguns estudos relacionaram o excesso de ativação de espalhamento automático à SCZ. Ao contrário da integração reduzida sugerida pela hipótese da

desconectividade de Friston et al. (2016, 1995), devido a essa hiperativação, representações mentais não relacionadas seriam coativadas inapropriadamente, culminando em sintomas psicóticos tais como pensamento desorganizado, delírios e alucinações (Kreher et al., 2008; Moritz et al., 2003). Alinhados a essa proposta estão os achados de que o efeito N400 está reduzido na SCZ (Mathalon et al., 2010; Sharpe et al., 2020).

O N400 é um componente de potencial relacionado a evento (*event-related potential*, ERP, em inglês) relacionado a processamento semântico (Kutas & Federmeier, 2011). Enquanto estímulos semanticamente incongruentes elicitam um N400 negativo, estímulos congruentes elicitam um N400 positivo. A diferença de amplitude entre esses dois componentes é chamada efeito N400, o qual parece ser menor em pacientes com SCZ do que em controles (Mathalon et al., 2010). Essa redução do efeito N400 em SCZ sugere, por um lado, que conceitos não relacionados, que não seriam coativados normalmente, são ativados no transtorno por um excesso de ativação de espalhamento automático. Por outro lado, conceitos relacionados, que deveriam ser coativados, não o são, sugerindo que as conexões entre conceitos relacionados são mais frouxas. Em outras palavras, na SCZ parece ocorrer *priming* semântico quando este não é esperado (condição incongruente), e menos *priming* semântico quando este é esperado (condição congruente).

Pelo que sabemos, a atividade oscilatória gama durante *priming* semântico na SCZ ainda não foi examinada. Dada a evidência de que ela seja um mecanismo neural de integração (Engel & Singer, 2001; Singer & Gray, 1995), investigar a atividade gama durante *priming* semântico em SCZ pode ajudar a esclarecer se a integração semântica no transtorno está alterada. Para isso, no presente estudo, coletamos dados eletroencefalográficos e comportamentais de pacientes com SCZ e de controles de desenvolvimento típico (DT) durante a realização de uma tarefa de *priming* semântico visual (palavras escritas como *primes* e imagens como alvos). Analisamos a potência da atividade oscilatória evocada e induzida, conectividade baseada em sincronia de fase (dwPLI), coeficiente de agrupamento e comprimento de trajetória - todos na banda de frequência gama - em resposta a imagens alvo congruentes e incongruentes. Essas

medidas foram comparadas entre os dois grupos e condições (congruente e incongruente).

Levantamos a hipótese de que, se a SCZ estiver associada à hiperativação de representações mentais, conforme a proposta de excesso de ativação de espalhamento automático (Kreher et al., 2008; Moritz et al., 2003; Mathalon et al., 2010), a diferença da atividade gama entre as condições estaria diminuída na SCZ comparada aos controles DT. Isto porque a ativação de espalhamento automático em excesso facilitaria o reconhecimento de alvos incongruentes e dificultaria o reconhecimento de alvos congruentes, reduzindo a diferença entre essas duas condições. Tal redução refletiria menor *priming* semântico, e, conseqüentemente, prejuízos na integração semântica nos pacientes, e estaria de acordo com os achados de Mathalon et al., 2010 em relação ao N400. Dessa forma, procuramos contribuir ao entendimento de como as alterações da atividade oscilatória gama estão relacionadas à fisiopatologia da esquizofrenia no contexto de integração semântica.

2. OBJETIVOS

O objetivo geral do estudo foi investigar se a integração semântica na esquizofrenia (SCZ) está reduzida em comparação a controles de desenvolvimento típico (DT), utilizando uma tarefa de *priming* semântico visual durante a qual a atividade oscilatória gama foi analisada. Nossa hipótese foi que, se o *priming* semântico estivesse reduzido na SCZ - correspondente a menor diferença das medidas de atividade gama entre as condições congruente e incongruente - isso refletiria menor integração semântica e excesso de ativação de espalhamento automático.

Para tanto, os objetivos específicos foram analisar:

- Medidas eletroencefalográficas na banda de frequência gama (30-50 Hz) imediatamente após a apresentação da imagem alvo:
 - Potência da atividade oscilatória evocada e induzida;
 - Conectividade baseada em sincronia de fase, por meio do índice de defasagem de fase ponderado não enviesado (*debiased weighted phase lag index*, dwPLI, em inglês);
 - Organização funcional de redes neurais por meio do:
 - Coeficiente de agrupamento
 - Comprimento de trajetória
- Medidas comportamentais:
 - Acurácia;
 - Tempo de reação;
 - Escore de diferença de *priming*.

Efeito de condição (“Congruente” vs. “Incongruente”), efeito de grupo (SCZ vs. controle DT) e interação (Grupo vs. Condição) foram testados em todas as medidas mencionadas.

3. MÉTODOS

3.1 Participantes

Dezoito pacientes com esquizofrenia (SCZ) foram recrutados no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (treze do Programa de Esquizofrenia, Projesq; três do Centro de Reabilitação e Hospital Dia, CRHD; e dois do Ambulatório Geral Didático, AGD), e quarenta e três controles de desenvolvimento típico (DT) foram recrutados por meio de propaganda no site do Instituto de Psiquiatria.

Todos os pacientes com SCZ foram diagnosticados de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition*; DSM-5. *American Psychiatry Association*, 2013) e o diagnóstico foi confirmado pelo psiquiatra responsável e pelos registros clínicos dos pacientes. No recrutamento dos controles DT, buscamos voluntários de baixo nível de escolaridade e status socioeconômico para facilitar o pareamento com o grupo SCZ (Tabela 1). Os critérios de exclusão para o grupo DT foram a presença de parentes de primeiro grau com SCZ e de sintomas psicóticos, os quais foram avaliados pela seção K da Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional Mini Padrão (MINI; Sheehan et al., 1998, v. 7.0.2) conduzida por pesquisador treinado. Todos os participantes tinham idades entre 18 e 50 anos e não tinham histórico de doenças neurológicas. Informações sobre lateralidade e status socioeconômico foram coletadas por meio de versões adaptadas do Protocolo de Dominância Manual PhenX (Hamilton et al., 2011) e do Critério de Classificação Econômica Brasil (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2018), respectivamente.

Tabela 1.

Características demográficas e clínicas dos grupos esquizofrenia (SCZ) e controle de desenvolvimento típico (DT) recrutados; média \pm DP ou N (%)

Característica	Recrutados		
	Grupo SCZ	Grupo DT	Estatística; Valor p
N	18	43	-
Idade (anos)	35,6 \pm 8,5	33,5 \pm 9,2	t(59) = -0,82; 0,42
Homens:Mulheres	13:5	22:21	X ² (61,1) = 2,30; 0,13
N mulheres	5 (27,8%)	21 (48,8%)	
Lateralidade ^a	61,1 \pm 67,6	66,6 \pm 50,3	t(59) = 0,35; 0,73
SSE (escore CCEB) ^b	30,1 \pm 10,2	28,0 \pm 8,3	t(59) = -0,83; 0,41
Educação (escore CCEB) ^b	3,9 \pm 1,4	4,1 \pm 1,3	t(59) = 0,34; 0,74
Duração da doença (anos)	15,3 \pm 9,5	-	-
Dose de antipsicótico ^c (Equiv. CPZ, mg/dia)	611,4 \pm 304,1	-	-

^a Escore de lateralidade medido com o Protocolo de Dominância Manual PhenX (Hamilton et al., 2011)

^b Status socioeconômico (SSE) e nível educacional medidos de acordo com o Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB) (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2018)

^c Equivalentes de clorpromazina (CPZ) calculados de acordo com Leucht et al. (2016)

Dados de três pacientes com SCZ e de dois controles DT foram excluídos da análise por baixa acurácia (<50%) na tarefa comportamental em pelo menos uma das condições analisadas, e dados de um paciente e onze controles DT foram excluídos por excesso de artefatos nos dados eletroencefalográficos. Assim, dados de catorze pacientes com SCZ e de trinta controles DT foram incluídos nas análises. Dentre os catorze pacientes, doze estavam sob antipsicóticos atípicos e dois sob antipsicóticos típicos e atípicos (dose em equivalentes de clorpromazina calculada de acordo com Leucht et al. (2016): média \pm DP = 631.75 \pm 94.49 mg/dia). Os grupos SCZ e controle DT analisados não diferiram em termos de idade, sexo, lateralidade, status socioeconômico e educação (Tabela 2).

Tabela 2.

Características demográficas e clínicas dos grupos esquizofrenia (SCZ) e controle de desenvolvimento típico (DT) analisados, média \pm DP ou N (%)

Característica	Analisados		
	Grupo SCZ	Grupo DT	Estatística; p valor
N	14	30	-
Idade (anos)	34,9 \pm 8,8	32,0 \pm 9,9	t(42) = 0,95; 0,35
Homens:Mulheres	11:3	16:14	X ² (44,1) = 2,56; 0,11
N mulheres	3 (21,4%)	14 (46,7%)	
Lateralidade ^a	60,4 \pm 68,9	61,5 \pm 50,3	t(42) = -0,06; 0,95
SSE (escore CCEB) ^b	31,2 \pm 11,1	28,5 \pm 8,7	t(42) = 0,88; 0,38
Educação (escore CCEB) ^b	4,1 \pm 1,5	4,0 \pm 1,4	t(42) = 0,15; 0,88
Duração da doença (anos)	14,5 \pm 9,7	-	-
Dose de antipsicótico ^c (Equiv. CPZ, mg/dia)	631,8 \pm 327,6	-	-

^a Escore de lateralidade medido com o Protocolo de Dominância Manual PhenX (Hamilton et al., 2011)

^b Status socioeconômico (SSE) e nível educacional medidos de acordo com o Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB) (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2018)

^c Equivalentes de clorpromazina (CPZ) calculados de acordo com Leucht et al. (2016)

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAAE: 26859019.9.0000.0068, Apêndice). Após o esclarecimento dos procedimentos envolvidos na coleta de dados, foi obtido o consentimento por escrito de todos os participantes por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2 Seleção dos estímulos visuais

Em tarefas de *priming* semântico, dois estímulos são apresentados a cada tentativa: o estímulo *prime*, que introduz o contexto semântico, e o estímulo alvo, ao qual os participantes devem responder. No presente estudo, o *prime* era uma palavra escrita (substantivos ou a palavra “nada”) enquanto o alvo era uma imagem “reconhecível” ou “não reconhecível”. Imagens “reconhecíveis” eram fotos de itens conhecidos tais como objetos, animais, comidas, etc., e imagens “não reconhecíveis” correspondiam a imagens abstratas como fotos de esculturas de estilo moderno e de objetos de design não convencional (Figura 2). Para garantir que o significado das 300 palavras *prime* eram amplamente conhecidas e que as 400 imagens alvo eram

facilmente distinguidas como sendo "reconhecíveis" ou "não reconhecíveis" pela população geral, pesquisas de opinião online foram conduzidas via *Google Forms*. A pesquisa de opinião das palavras e das imagens foram feitas por 20 e 24 pessoas, respectivamente, com níveis de educação diversos.

Na pesquisa de opinião das palavras, para cada uma das 340 palavras pré-selecionadas, os participantes escolhiam uma das seguintes alternativas: "a. Sei o seu significado", "b. Já ouvi essa palavra, mas não sei o seu significado", "c. Nunca ouvi essa palavra e não sei o seu significado". Todas as 300 palavras selecionadas para o estudo tiveram somente a alternativa "a. Sei o seu significado" como resposta.

Na pesquisa de opinião das imagens, imagens "reconhecíveis" e "não reconhecíveis" foram embaralhadas e os participantes escolhiam uma das seguintes alternativas: "a. Reconhecível, certamente", "b. Reconhecível, provavelmente", "c. Não reconhecível, certamente", "d. Não reconhecível, provavelmente", "e. Não sei". Cada uma das 482 imagens pré-selecionadas foi avaliada por 12 pessoas (cada pessoa avaliou metade das imagens). As 200 imagens "reconhecíveis" classificadas de forma mais consistente como "a. Reconhecível, certamente", e as 200 imagens "não reconhecíveis" classificadas de forma mais consistente como "c. Não reconhecível, certamente" foram selecionadas para o estudo, totalizando 400 imagens.



Fig. 2. Exemplos de imagens "reconhecíveis" e "não reconhecíveis". Fotos de itens conhecidos tais como animais, objetos e alimentos correspondiam a imagens "reconhecíveis", enquanto que figuras abstratas sem um nome específico correspondiam a imagens "não reconhecíveis". Foram selecionadas 200 imagens de cada tipo para o experimento.

3.3 Tarefa de *priming* semântico

A sequência dos estímulos visuais e suas durações estão apresentadas na Figura 3. As quatro condições experimentais foram baseadas na relação entre *prime* e alvo: (1) "Reconhecível-congruente" (RC): palavra (substantivo) seguida pela imagem "reconhecível" correspondente; (2) "Reconhecível-incongruente" (RI): palavra (substantivo) seguida por uma imagem "reconhecível" não correspondente; (3) "Não reconhecível-congruente": palavra "nada" seguida por uma imagem "não reconhecível"; (4) "Não reconhecível-incongruente": palavra (substantivo) seguida por uma imagem "não reconhecível". Apenas os dados coletados durante as condições "Reconhecível-congruente" e "Reconhecível-incongruente" foram analisados (ver seção 3.7 *Análise estatística* para mais detalhes).

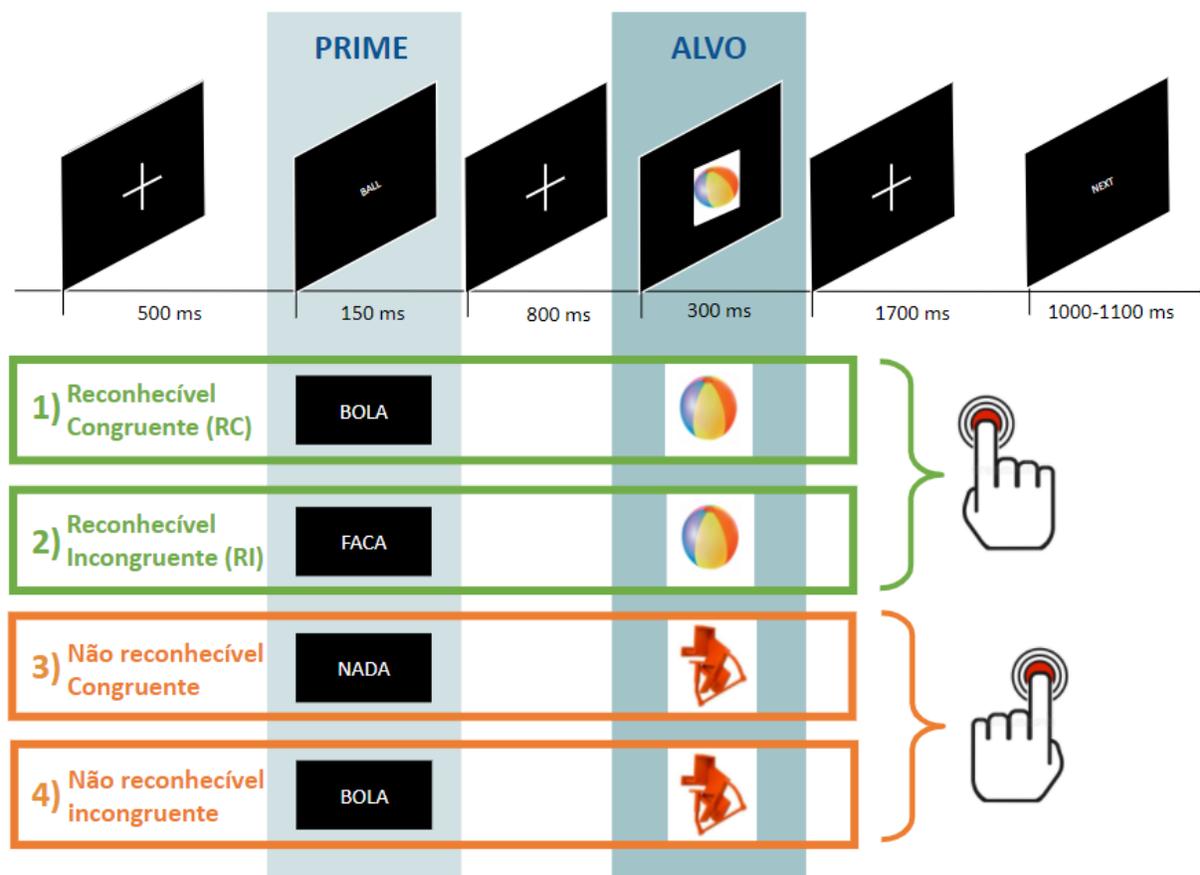


Fig. 3. Desenho experimental e condições. O estímulo *prime* (palavra escrita) era sucedido pelo estímulo alvo (imagem). A imagem podia ser “reconhecível” ou “não reconhecível”. Os participantes foram aleatoriamente designados a apertar o botão direito ou esquerdo de acordo com o tipo de imagem apresentada e independentemente da associação entre a palavra e a imagem. Apenas os dados coletados durante as condições “reconhecível-congruente” e “reconhecível-incongruente” foram analisados no estudo.

O tempo de reação relativo ao reconhecimento da imagem alvo foi coletado por meio de resposta motora. Assim, cada participante teve os dedos indicadores de ambas as mãos posicionados sobre dois botões (direita e esquerda): um botão correspondia a imagens alvo “reconhecíveis” e o outro, a imagens alvo “não reconhecíveis”. A correspondência entre o botão (direita ou esquerda) e o tipo de imagem (“reconhecível” ou “não reconhecível”) foi randomizada entre os participantes. A escolha do botão era independente da relação entre a palavra e a imagem, dependendo apenas do tipo de imagem em si. Os participantes foram instruídos a pressionar o botão o mais rápido possível. Havia 100 tentativas para cada uma das quatro condições, totalizando 400 tentativas. O experimento foi estruturado em cinco blocos de 80 tentativas cada, e os participantes podiam relaxar entre os blocos. Em

média, o experimento durou cerca de 30 minutos conforme a duração dos intervalos entre blocos. Antes do início do experimento, todos os participantes treinaram a tarefa durante cerca de três minutos, durante os quais dados eletroencefalográficos não foram coletados. A apresentação de estímulos visuais foi programada em linguagem *Octave* usando as extensões do *Psychophysics Toolbox* (Brainard, 1997) e os estímulos foram apresentados em um monitor LCD (22 polegadas, 60 Hz).

3.4 Registro eletroencefalográfico

Os dados eletroencefalográficos (EEG) foram coletados durante a realização da tarefa de *priming* semântico no Laboratório de Investigação Médica-23 (LIM-23), localizado no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Para tanto, o sistema de EEG ACTiCHamp de 64 eletrodos em conjunto com o *software* de registro *EEG Brain Vision* (Brain Products, Munique, Alemanha) foi usado a uma taxa de amostragem de 500 Hz. Os eletrodos foram posicionados de acordo com o Sistema Internacional 10/20 e o eletrodo Cz foi usado como referência. A impedância dos eletrodos foi mantida abaixo de 20 kOhm.

3.5 Pré-processamento dos dados eletroencefalográficos

O pré-processamento dos dados eletroencefalográficos (EEG) foi realizada no *software* MatLab R2021a (The MathWorks, Inc., Natick, MA) com as funções do *FieldTrip toolbox* para análise de eletroencefalografia e magnetoencefalografia (Oostenveld et al., 2011). Primeiramente, os dados foram rereferenciados para a média comum entre os eletrodos, e os seguintes filtros foram aplicados: filtro passa-alto (corte a 0.5 Hz), filtro passa-baixo (corte a 55 Hz), filtro de rejeição de faixa entre 58 e 62 Hz. Os dados dos eletrodos periféricos AF7, AF8, Fp1, Fp2, FT9, FT10, TP9, TP10 mostraram-se frequentemente ruidosos entre indivíduos e foram rejeitados, de modo que a análise foi realizada com dados dos 56 eletrodos restantes. O sinal EEG contínuo foi segmentado em épocas de 2 segundos (-800 a 1200 ms em relação ao surgimento da imagem alvo na tela) e as épocas correspondentes a tentativas em que o pressionamento de botão foi incorreto foram rejeitadas. As épocas remanescentes foram inspecionadas visualmente e aquelas que excediam $\pm 90 \mu\text{V}$ de amplitude ou que

continham artefatos musculares também foram rejeitadas. Artefatos oculares (piscadas e sacadas) foram corrigidos pela análise de componentes independentes. Eletrodos que apresentaram ruído excessivo e contínuo foram interpolados com o método *spline*. Ao final desse processo, caso a diferença do número de tentativas entre as condições experimentais analisadas (“reconhecível-congruente” e “reconhecível-incongruente”) fosse superior a dez, algumas tentativas da condição mais numerosa foram rejeitadas aleatoriamente de modo que cada uma das duas condições apresentasse aproximadamente o mesmo número de tentativas. Por fim, para atenuar artefatos de condução de volume, *surface laplacian* (método *spline* esférico, 20 graus) foi aplicado aos dados.

3.6 Análise das variáveis

3.6.1 Dados comportamentais

Com base nos dados obtidos pela resposta motora (pressionamento de botão), foram analisadas três variáveis: acurácia, tempo de reação e escore de diferença de *priming*. A acurácia foi definida como a proporção de respostas corretas por condição. Foram consideradas erradas as tentativas em que o participante apertou o botão errado, não apertou botão algum, levou menos que 100 ms ou mais do que 1500 ms para apertar o botão (respostas muito rápidas ou muito lentas indicam falta de atenção à tarefa).

O tempo de reação (TR) foi definido como o intervalo em ms entre o surgimento da imagem alvo e o pressionamento do botão correto. *Priming* foi definido como a diferença de mediana do TR entre as condições “reconhecível-congruente” (RC) e “reconhecível-incongruente” (RI). Uma vez que pacientes com SCZ frequentemente apresentam TR aumentado em comparação aos controles DT (Schatz, 1998), é importante corrigir essa inflação para não interpretar erroneamente que o *priming* está aumentado nos pacientes. Para corrigir os TR mais longos em SCZ do que nos controles DT, computamos o escore de diferença de *priming* como sendo a diferença de mediana do TR entre as condições dividido pela soma da mediana (Md) de TR em ambas as condições:

$$\text{Escore de diferença de priming} = \frac{Md(RI) - Md(RC)}{Md(RI) + Md(RC)}$$

As três variáveis foram computadas no *software* de estatística Jamovi v.1.6 (The Jamovi Project, 2021).

3.6.2 Potência da atividade gama evocada e induzida

A análise da potência da atividade gama foi realizada no *software* MatLab R2021a (The MathWorks, Inc., Natick, MA) com funções do *FieldTrip toolbox* (Oostenveld et al., 2011). A potência corresponde à amplitude ao quadrado de uma oscilação e reflete a quantidade de energia numa determinada banda de frequência (Cohen, 2014). Já os termos “evocado” e “induzido” dizem respeito à relação entre as fases da oscilação e o estímulo que os suscita: uma oscilação é evocada quando um estímulo redefine as oscilações pré-existentes alinhando suas fases consistentemente ao longo das tentativas, enquanto que uma oscilação é induzida quando o estímulo induz um aumento na amplitude das oscilações pré-existentes sem redefinir a sua fase ao longo das tentativas (Mathalon & Sohal, 2015). Assim, quando o potencial relacionado a evento (*event-related potential*, ERP) é computado a partir da média das oscilações ao longo das tentativas, as oscilações evocadas se mantêm, e as oscilações induzidas não (Figura 4).

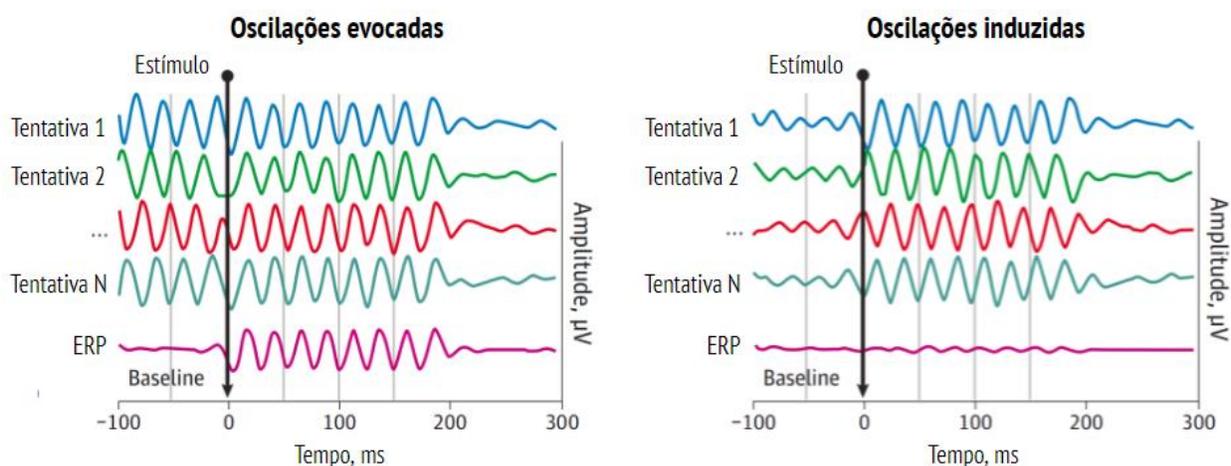


Fig. 4. Atividade oscilatória evocada e induzida. Nas oscilações evocadas, após o estímulo, a fase das oscilações se mantém alinhada ao longo das tentativas, de modo que a oscilação pode ser observada no ERP. Nas oscilações induzidas, esse alinhamento de fase ao longo das tentativas não ocorre, e, conseqüentemente, nenhuma oscilação pode ser observada no ERP. ERP: potencial relacionado a evento. Adaptado de Mathalon & Sohal, 2015.

Analisamos a potência da atividade gama em evocada e induzida separadamente porque esses dois tipos de oscilações possivelmente refletem mecanismos neurais distintos: enquanto a atividade evocada se origina em áreas sensoriais primárias, a atividade induzida reflete processamento cognitivo de alto nível (David et al., 2006). Assim, identificar alterações nessas medidas em pacientes com SCZ poderia esclarecer mais sobre os mecanismos neurais comprometidos.

A potência de atividade induzida corresponde à representação dos dados no tempo-frequência após a remoção do ERP; a potência de atividade evocada é a representação dos dados em tempo-frequência do próprio ERP, e a potência de atividade total é a soma das potências evocada e induzida (Cohen, 2014). Assim, para computar a potência da atividade gama induzida, o ERP foi subtraído de suas respectivas épocas, e a transformada *wavelet* Morlet (número de ciclos = 12) foi aplicada para cada época resultante entre 30 e 50 Hz (em intervalos de 0,5 Hz), e entre -800 e 900 ms em relação ao surgimento da imagem alvo na tela (em intervalos de 50 ms). Por fim, a média das épocas resultantes foi calculada.

Para computar a potência da atividade gama evocada, a potência induzida foi subtraída da potência total em cada época (nos mesmos parâmetros de tempo e frequência mencionados para gama induzida), e a média das épocas resultantes foi calculada.

A média das potências de gama induzida e evocada entre todos os participantes de cada grupo e condição foram calculadas e visualizadas em espectros de tempo-frequência tendo o intervalo entre -500 e -100 ms em relação ao surgimento da imagem alvo como linha de base. Nessa etapa, os intervalos de tempo e de frequência em que a potência da atividade gama era maior foram identificados e selecionados para análise estatística.

3.6.3 Conectividade baseada em sincronia de fase (dwPLI) na frequência gama

A conectividade funcional está relacionada às dependências entre sinais emitidos por populações de neurônios distintas (Bullmore & Sporns, 2009). Dessa forma, a análise de conectividade considera mais que um sinal neurofisiológico ao

mesmo tempo (Cohen, 2014). Uma das medidas de conectividade em redes neurais é o índice de defasagem de fase ponderado não enviesado (do inglês *debiased weighted phase lag index*, dwPLI; Vinck et al., 2011), o qual mede a sincronia de fase do sinal de cada par de eletrodo. Uma vez que ainda não foi bem elucidada a forma como a conectividade funcional na banda de frequência gama está alterada na esquizofrenia (Mackintosh et al., 2021), no presente estudo computamos e analisamos o dwPLI após o surgimento da imagem alvo, na banda de frequência gama.

Para tanto, os dados EEG pré-processados foram decompostos em tempo-frequência no *software* MatLab R2021a (The MathWorks, Inc., Natick, MA) com funções do *FieldTrip toolbox* (Oostenveld et al., 2011). A decomposição em tempo-frequência foi realizada entre 30 e 42 Hz em intervalos de 0.5 Hz e entre -300 e 550 ms em relação ao surgimento da imagem alvo em intervalos de 10 ms, obtendo a potência da atividade gama total. A potência de gama induzida foi extraída da potência total do mesmo modo descrito na seção 3.6.2 *Potência da atividade gama evocada e induzida*. A medida dwPLI foi computada pela função *“ft_connectivityanalysis”* do *FieldTrip toolbox* (método *“wpli_debiased”*) e, em seguida, a média de dwPLI ao longo dos pontos do tempo (entre 350 e 450 ms) e ao longo dos pontos de frequência (entre 35 e 40 Hz) foi calculada. Como resultado disso, foram obtidas matrizes de conectividade contendo as médias de dwPLI (matriz bidimensional com 56 linhas vs. 56 colunas, isto é, todos os eletrodos vs. todos os eletrodos) para cada indivíduo em cada condição. Essas 88 matrizes de conectividade (14 indivíduos SCZ x 2 condições + 30 controles DT x 2 condições) foram salvas em formato .txt para análise estatística posterior (ver seção 3.7.3 *Conectividade baseada em sincronia de fase (dwPLI) na frequência gama*).

A conectividade da atividade gama evocada não foi analisada porque uma vez que a potência evocada é derivada da decomposição em tempo-frequência do ERP (potencial relacionado a evento), a fase do sinal é sempre a mesma resultando em dwPLI = 1 para todos os pares de eletrodos.

3.6.4 Coeficiente de agrupamento e comprimento de trajetória na frequência gama

Coeficiente de agrupamento (do inglês *clustering coefficient*) e comprimento de trajetória (do inglês *path length*) são medidas baseadas em teoria dos grafos, e, de modo geral, medem a organização de redes neurais (Bullmore & Sporns, 2009). Na teoria dos grafos, redes são representadas por dois elementos: nós (as regiões do cérebro ou eletrodos) e arestas (as conexões entre as regiões cerebrais ou eletrodos). Em se tratando de conectividade funcional medida por EEG, os nós correspondem aos eletrodos, e as arestas correspondem a alguma medida de conectividade (Stam & van Straaten, 2012), tal como o dwPLI.

Buscando contribuir para o entendimento da associação entre a SCZ e disfunções na conectividade funcional (Lynall et al., 2010), no presente estudo examinamos as seguintes medidas de organização de redes neurais: coeficiente de agrupamento e comprimento de trajetória na banda de frequência gama. O coeficiente de agrupamento é uma propriedade local que mede a integração entre nós vizinhos, e é proporcional à eficiência de transferência de informação local (Bullmore & Sporns, 2009). Já o comprimento de trajetória é uma propriedade global que corresponde à média do número mínimo de nós entre um nó e outro, sendo inversamente relacionada à eficiência da rede neural (Watts & Strogatz, 1998; Zalesky et al., 2011).

As matrizes de conectividade contendo valores de dwPLI (descritas na seção 3.6.3 *Conectividade baseada em sincronia de fase (dwPLI) na frequência gama*) foram submetidas à função “*ft_networkanalysis*” do *FieldTrip toolbox* (Oostenveld et al., 2011), a qual, por sua vez, recruta o *Toolbox* de Conectividade Cerebral (“Brain Connectivity Toolbox”, BCT; Rubinov & Sporns, 2010). Assim, o coeficiente de agrupamento e o comprimento da trajetória foram computados a partir da potência de gama induzida entre 35 e 40 Hz, e 350 e 450 ms pós-imagem alvo para cada participante em cada condição. As matrizes resultantes foram salvas em formato Excel.

3.7 Análise estatística

Apenas os dados coletados durante as condições “Reconhecível-congruente” e “Reconhecível-incongruente” foram analisados. Um modelo estatístico que pudesse analisar os fatores grupo, condição e tipo de imagem exigiria um modelo fatorial 2x2x2 (SCZ ou DT vs. “congruente” ou “incongruente” vs. “reconhecível” ou “não reconhecível”). Por ser mais complexo, tal modelo exigiria um número maior de participantes por grupo. Apesar de não termos analisado o fator tipo de imagem, conduzimos cálculos de poder estatístico post hoc no *software G*Power* (Faul et al., 2007) para cada análise realizada. Os valores de poder estatístico observado são reportados juntamente com os resultados estatísticos.

3.7.1 Dados comportamentais

A análise dos dados comportamentais foi realizada no *software* de estatística Jamovi v.1.6 (The Jamovi Project, 2021). Primeiramente, a distribuição das variáveis foi verificada com o teste de normalidade Shapiro-Wilk para decidirmos o teste estatístico mais adequado. A acurácia e o escore de diferença de *priming* apresentaram distribuição assimétrica, e a mediana do tempo de reação (TR) apresentou distribuição normal. A ANOVA de modelo misto foi usada para analisar a mediana do TR em termos de efeito de grupo (fator inter-sujeitos), efeito de condição (fator intra-sujeitos) e interação entre grupo e condição. Caso uma interação significativa entre grupo e condição fosse encontrada, comparações planejadas post hoc com correção de Bonferroni seriam aplicadas. “Grupo” (esquizofrenia [SCZ] ou controle de desenvolvimento típico [DT]) foi definido como fator inter-sujeitos e “condição” (“reconhecível-congruente” [RC] ou “reconhecível-incongruente” [RI]), como fator intra-sujeitos.

Para analisar a acurácia, foram usados testes não-paramétricos. Mann-Whitney U foi aplicado para testar diferenças entre grupos (testes inter-sujeitos: SCZ-RC vs. DT-RC; SCZ-RI vs. DT-RI). O teste de Wilcoxon foi aplicado para testar diferenças entre as condições (testes intra-sujeitos: SCZ-RC vs. SCZ-RI; DT-RC vs. DT-RI). Usamos comparações dois a dois porque as versões não-paramétricas da ANOVA (Kruskal-

Wallis e Friedman) não testariam a interação entre grupo e condição. Assim, testamos cada par de grupo e condição e usamos a correção de Bonferroni ajustando o nível de alfa para 0,012 (0,05/4 testes) devido às comparações múltiplas realizadas.

Mann-Whitney U também foi utilizado para testar se o escore de diferença de *priming* diferia significativamente entre os grupos.

3.7.2 Potência da atividade gama evocada e induzida

A potência da atividade gama evocada e induzida foram analisadas por meio do teste de permutação baseado em agrupamento (do inglês *cluster-based permutation testing*, CBPT; Maris & Oostenveld, 2007) no *software* Matlab R2021a (The MathWorks, Inc., Natick, MA) com uso da função “*ft_freqstatistics*” do *FieldTrip toolbox* (Oostenveld et al., 2011). O CBPT é um método estatístico não-paramétrico que identifica agrupamentos de eletrodos nos quais a potência (ou qualquer outra medida neurofisiológica) difere significativamente entre grupos e condições ao mesmo tempo em que controla para comparações múltiplas (já que os dados eletrofisiológicos são coletados com grande número de eletrodos) (Maris & Oostenveld, 2007). No presente estudo, CBPT foi aplicado para testar a atividade gama evocada e induzida em termos de comparações intra-sujeitos (SCZ-RC vs. SCZ-RI; DT-RC vs. DT-RI) e inter-sujeitos (SCZ-RC vs. DT-RC; SCZ-RI vs. DT-RI). Um limiar primário de $p < 0.05$, 1000 permutações e testes bicaudais foram usados em todas as comparações. A correção de Bonferroni foi aplicada ajustando o nível de alfa para 0,012 (0,05/4 testes).

3.7.3 Conectividade baseada em sincronia de fase (dwPLI) na frequência gama

Para identificar pares de eletrodos em que a conectividade baseada em sincronia de fase (medida pelo índice de defasagem de fase ponderado não enviesado, dwPLI) diferiu significativamente entre os grupos ou condições foi utilizado o pacote Estatística Baseada em Rede (Network-Based Statistic v1.2, NBS; Zalesky et al., 2010) (Figura 5) no *software* MatLab (The MathWorks, Inc., Natick, MA). O NBS é um método estatístico não-paramétrico baseado em teoria dos grafos que controla para comparações múltiplas.

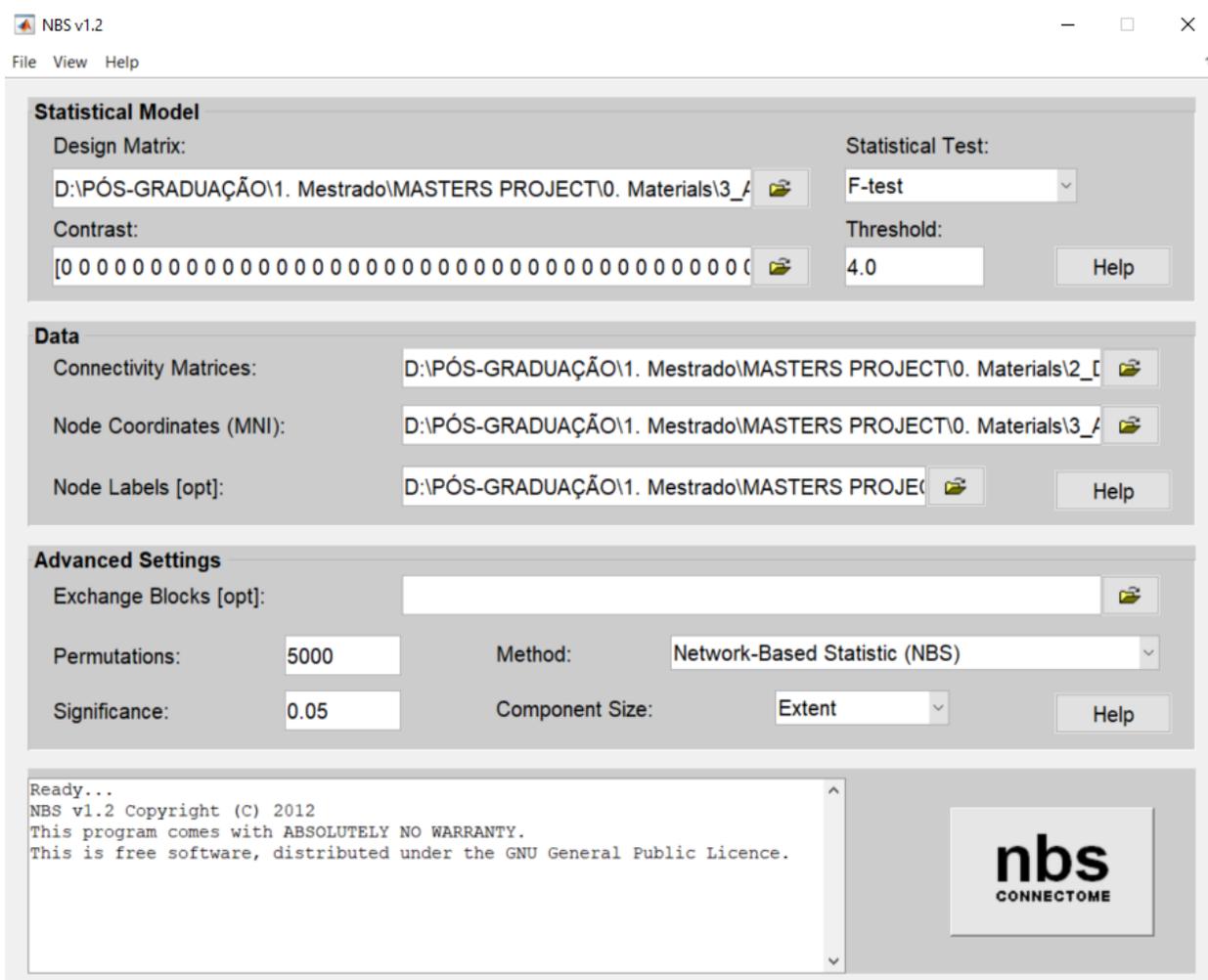


Fig. 5 - Interface gráfica do *toolbox* Estatística Baseada em Rede (NBS, Zalesky et al., 2010)

Basicamente, para aplicar o NBS, é necessário fornecer as matrizes de conectividade (mencionadas na seção 3.6.3 *Conectividade baseada em sincronia de fase (dwPLI) na frequência gama*), especificar o modelo estatístico com base no contraste e na matriz de desenho, definir o número de permutações, as quais definem a significância, e o limiar do teste estatístico (Network-Based Statistic, 2012).

Foram aplicados dois tipos de testes com NBS: (1) para testar efeito de condição e interação “grupo” vs “condição”, a ANOVA de medidas repetidas foi definida como modelo estatístico; e (2) para testar efeito de grupo, o teste-t para amostras independentes foi definido como modelo estatístico. Não se recomenda aplicar a ANOVA de medidas repetidas como modelo estatístico para testar o efeito de grupo, porque a matriz de desenho não apresenta uma coluna específica para modelar o

efeito de grupo, e adição de tal coluna torna a matriz deficiente (Zalesky, 2015, comunicação pessoal). Para ambos os testes, foram feitas 5000 permutações, o nível de significância foi 0,05, e para cada teste, foram usados os limiares do teste estatístico 2, 3 e 4. O limiar do teste estatístico afeta apenas a sensibilidade do método, não interferindo no controle de comparações múltiplas. Recomenda-se testar diferentes limiares para entender melhor a natureza do efeito encontrado: efeitos presentes apenas com limiares liberais (correspondentes a $p < 0,05$, por exemplo) tender a ser frágeis, ao passo que efeitos presentes com limiares mais conservadores (correspondentes a $p < 0,001$) tendem a ser mais robustos (Network-Based Statistic, 2012). A correção de Bonferroni foi aplicada ajustando o nível de alfa para 0,01 (0,05/5 testes: efeito de condição na direção $RC > RI$; efeito de condição na direção $RC < RI$; efeito de grupo na direção $SCZ > DT$; efeito de grupo na direção $SCZ < DT$; interação entre grupo e condição).

3.7.4 Coeficiente de agrupamento e comprimento de trajetória na frequência gama

As médias de coeficiente de agrupamento e de comprimento de trajetória de cada indivíduo em cada condição foram inseridas num arquivo de dados no *software* de estatística Jamovi v. 1.6 (The Jamovi Project, 2021). Primeiramente, o teste de Shapiro-Wilk foi conduzido para verificar se os dados apresentavam distribuição normal. Uma vez confirmada a normalidade dos dados, prosseguimos com a ANOVA de modelo misto. “Condição” (“reconhecível-congruente”; “reconhecível-incongruente”) foi definida como fator intra-sujeitos, e “grupo” (esquizofrenia; controle DT) foi definido como fator inter-sujeitos. Foram testados os efeitos de grupo, condição e interação “grupo” vs. “condição”. Caso fosse encontrada interação significativa entre grupo e condição, as comparações planejadas $SCZ-RC$ vs. $DT-RC$ e $SCZ-RI$ vs. $DT-RI$ seriam aplicadas para descobrir se os grupos diferem a depender da condição; e as comparações planejadas $SCZ-RC$ vs. $SCZ-RI$ e $DT-RC$ vs. $DT-RI$ seriam aplicadas para descobrir se as condições diferem a depender do grupo.

4. RESULTADOS

4.1 Dados comportamentais

Conforme mostrado na Figura 6, a acurácia foi significativamente menor no grupo esquizofrenia (SCZ) do que no grupo controle de desenvolvimento típico (DT) (pós-correção de Bonferroni) na condição “reconhecível-congruente” (RC) (Mann-Whitney $U=76,5$, $p<0,001$, poder estatístico=0,88), assim como na condição “reconhecível-incongruente” (RI) (Mann-Whitney $U=87,5$, $p=0,002$, poder estatístico=0,93). No grupo controle DT, a acurácia foi significativamente maior na condição RC comparada à condição RI (pós-correção de Bonferroni, Wilcoxon $W=216$, $p=0,004$, poder estatístico=0,77), enquanto no grupo SCZ, a acurácia entre as condições não diferiu significativamente (Wilcoxon $W=53$, $p=0,081$, poder estatístico=0,84).

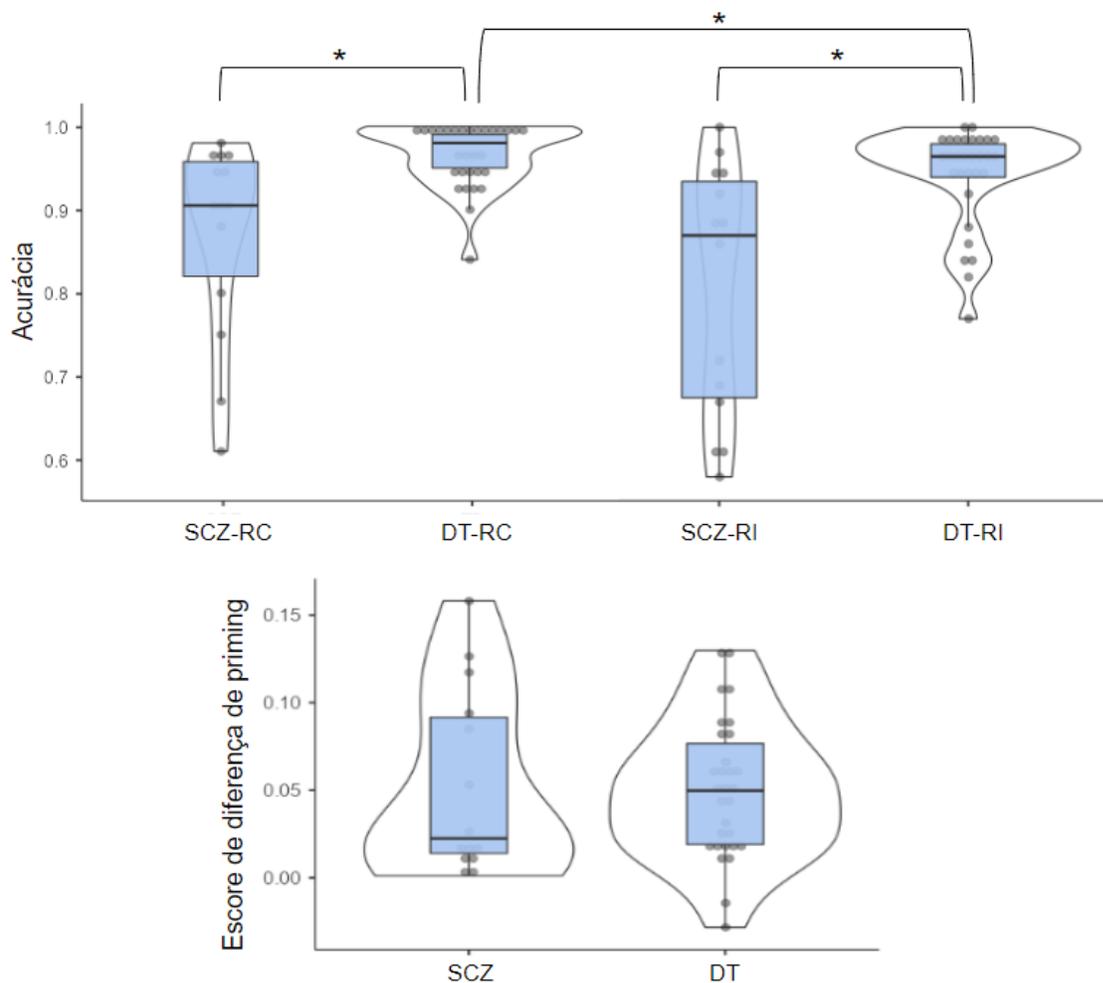


Fig. 6. Acurácia e escore de diferença de *priming*. Nos *boxplots*, os retângulos representam 50% dos dados centrais da amostra; a linha horizontal representa a mediana; as linhas verticais acima e abaixo do retângulo representam os valores que excedem os 50% centrais. Os asteriscos (*) indicam diferenças significativas ($p < 0,05$). SCZ: grupo esquizofrenia, DT: grupo controle de desenvolvimento típico, RC: condição reconhecível-congruente, RI: condição reconhecível-incongruente

Considerando ambos os grupos, a mediana do tempo de reação (TR) foi significativamente menor na condição RC do que na condição RI ($F(1,42)=50,04$, $p < 0,001$, poder estatístico=1,00) e considerando ambas as condições, o grupo controle DT respondeu mais rápido que o grupo SCZ ($F(1,42)=4.07$, $p=0.05$, poder estatístico=0,49). Não houve interação significativa entre grupo e condição ($F(1,42)=1,00$, $p=0,32$, poder estatístico=0,05) (Figura 7). O *priming* semântico foi observado nos dois grupos (mediana de TR foi 65 ms menor na condição RC do que na RI no grupo SCZ, e 49 ms no grupo controle DT). Não foi encontrada diferença

significativa no escore de diferença de *priming* entre os grupos (Mann-Whitney $U=189$, $p=0,61$, poder estatístico=0,05) (Figura 6).

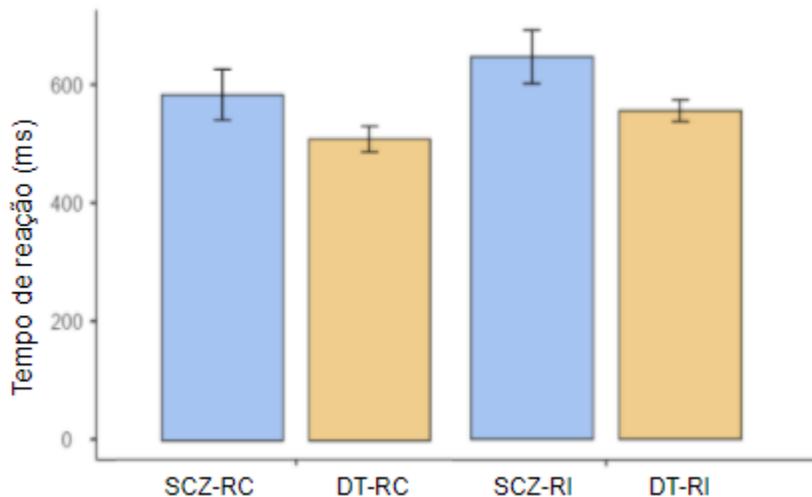


Fig. 7. Tempo de reação (ms) entre grupos e condições. SCZ: grupo esquizofrenia, DT: grupo controle de desenvolvimento típico, RC: condição reconhecível-congruente, RI: condição reconhecível-incongruente

4.2 Potência da atividade gama evocada e induzida

Visualizando as topografias e os espectros de tempo-frequência das médias de potência de cada grupo e condição (conforme descrito na seção 3.6.2 *Potência da atividade gama evocada e induzida*), identificamos os intervalos de tempo e frequência em que a potência da atividade gama foi maior. Tanto para a atividade gama evocada quanto gama induzida, foi verificada maior potência entre 30 e 40 Hz principalmente na região occipital. Para gama evocada, o pico de potência foi entre 75 a 125 ms pós-surgimento da imagem alvo, enquanto para gama induzida, o pico foi entre 325 e 575 ms (Figura 8). Esses intervalos de tempo e frequência foram submetidos à análise estatística com o teste de permutação baseado em agrupamento (*cluster-based permutation testing*, CBPT; Maris & Oostenveld, 2007).

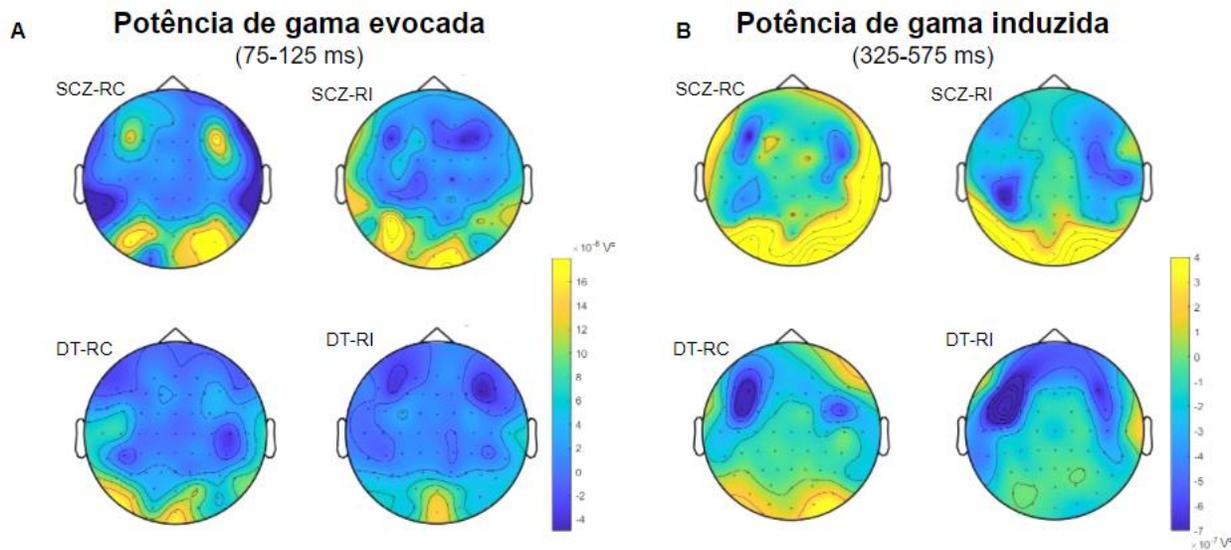


Fig. 8. Topografia da potência da atividade gama (30-40 Hz) entre grupos e condições **A.** O pico da potência da atividade gama evocada foi observado entre 75 e 125 ms pós-imagem alvo. **B.** O pico da potência da atividade gama induzida foi observado entre 325 e 575 ms pós-imagem alvo. SCZ: grupo esquizofrenia, DT: grupo controle de desenvolvimento típico, RC: condição reconhecível-congruente, RI: condição reconhecível-incongruente. A barra de cores representa a intensidade da potencial oscilatória em microvolts. O amarelo indica potência oscilatória positiva e mais intensa, enquanto o azul indica potência oscilatória negativa e menos intensa.

4.2.1 Potência evocada

A potência da atividade gama evocada foi significativamente maior no grupo SCZ do que no grupo controle DT (pós-correção de Bonferroni) na condição “reconhecível-incongruente” (RI), apenas (estatística máxima do agrupamento = 49,83, $p=0,003$, poder estatístico=0,95) (Figura 9). Essa potência de gama evocada aumentada no grupo SCZ foi observada em diferentes regiões do escalpo (a Tabela 3 mostra todos os eletrodos em que essa diferença entre grupos foi significativa). Na condição “reconhecível-congruente” (RC), apesar de um agrupamento de eletrodos ter sido encontrado na região parieto-occipital central, sugerindo maior potência de gama evocada no grupo SCZ, a probabilidade de significância não sobreviveu ao nível de alfa ajustado pela correção de Bonferroni de 0,012 (estatística máxima do agrupamento = 41,12, $p=0,014$, poder estatístico=0,97). Não foram encontradas diferenças significativas em testes intra-sujeitos, sugerindo que a potência da atividade gama evocada foi a mesma entre as condições (Tabela 4).

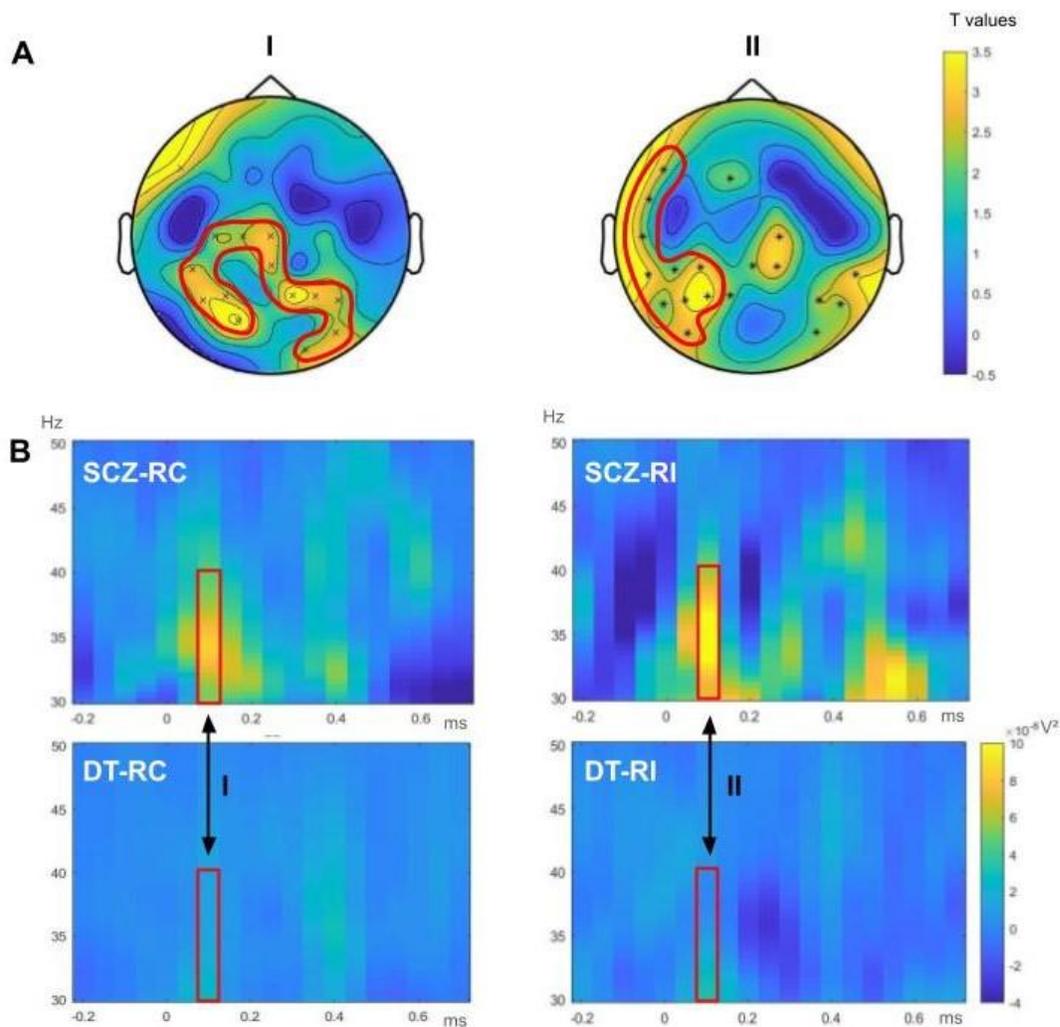


Fig. 9. Diferença de potência de atividade gama evocada entre grupos. **A.** Topografias de valor t resultantes das comparações (I) SCZ-RC vs. DT-RC ($p=0.014$; $p >$ nível de alfa ajustado por Bonferroni) e (II) SCZ-RI vs. DT-RI ($p=0.003$). **B.** Potência de gama evocada nos eletrodos destacados em vermelho em A. Os retângulos vermelhos mostram o intervalo de frequência (30-40 Hz) e de tempo (75-125 ms) comparado entre os grupos. Diferenças significativas entre as condições (SCZ-RC vs SCZ-RI; DT-RC vs DT-RI) não foram encontradas. SCZ: grupo esquizofrenia, DT: grupo controle de desenvolvimento típico, RC: condição reconhecível-congruente, RI: condição reconhecível-incongruente. A barra de cores representa a intensidade da potência oscilatória em microvolts. O amarelo indica potência oscilatória positiva e mais intensa, enquanto o azul indica potência oscilatória negativa e menos intensa.

Tabela 3. Comparação da potência da atividade gama evocada (30-40 Hz; 75-125 ms) entre grupos

Agrupamento encontrado	Eletrodos	Estat. máx. do agrup.	DP	Valor p	Poder estatístico
SCZ-RC vs. DT-RC					
positivo	C1 / C3 / CP5 / CPz / F7 / O2 / P2 / P3 / P4 / P5 / P6 / PO3 / PO8 / Cz	41,12	0,004	0,014	0,97
SCZ-RI vs. DT-RI					
positivo	C2 / CP2 / CP3 / CP5 / CPz / F1 / F7 / FT7 / P1 / P3 / P5 / P6 / P7 / P8 / PO7 / PO8 / T7 / TP7 / TP8	49,83	0,002	0,003	0,95

Nível de alfa ajustado (Bonferroni) para 0,012 (0,05/4 testes). SCZ: grupo esquizofrenia, DT: grupo controle de desenvolvimento típico; RC: condição reconhecível-congruente; RI: condição reconhecível-incongruente; agrup.: agrupamento; DP: desvio padrão.

Tabela 4. Comparação da potência da atividade gama evocada (30-40 Hz; 75-125 ms) entre condições

Agrupamento encontrado	Eletrodos	Estat. máx. do agrup.	DP	Valor p	Poder estatístico
SCZ-RC vs. SCZ-RI					
positivo	C1 / P4	5,74	0,009	0,09	0,87
DT-RC vs. DT-RI					
positivo	AF3 / F6	4,58	0,013	0,20	0,18
negativo	C4	-2,86	0,014	0,29	0,87
negativo	PO3	-2,08	0,016	0,60	0,09

Nível de alfa ajustado (Bonferroni) para 0,012 (0,05/4 testes). SCZ: grupo esquizofrenia, DT: grupo controle de desenvolvimento típico; RC: condição reconhecível-congruente; RI: condição reconhecível-incongruente; agrup.: agrupamento; DP: desvio padrão.

4.2.2 Potência induzida

O pico de potência da atividade gama induzida, no grupo SCZ, foi observado entre 325 e 475 ms na condição RC, e entre 475 e 575 ms na condição RI (Figura 10). Por isso, o CBPT foi aplicado nesses dois intervalos de tempo, separadamente. Em ambas as condições e em ambos os intervalos de tempo, a potência de gama induzida foi significativamente maior no grupo SCZ do que no grupo controle DT (pós-correção de Bonferroni) na região parieto-occipital (condição RC: entre 325 e 475 ms: estatística máxima do agrupamento = 101,46, $p < 0,001$, poder estatístico=0,94, entre 475 e 575

ms: estatística máxima do agrupamento = 95,03, $p < 0,001$, poder estatístico=0,93; condição RI, entre 325 e 475 ms: estatística máxima do agrupamento = 96,65, $p < 0,001$, poder estatístico=0,94, entre 475 e 575 ms: estatística máxima do agrupamento = 100,34, $p < 0,001$, poder estatístico=0,94). A Tabela 5 mostra todos os eletrodos em que essa diferença entre grupos foi significativa. Não foram encontradas diferenças significativas em testes intra-sujeitos, sugerindo que a potência de gama induzida foi a mesma entre as condições (Tabela 6).

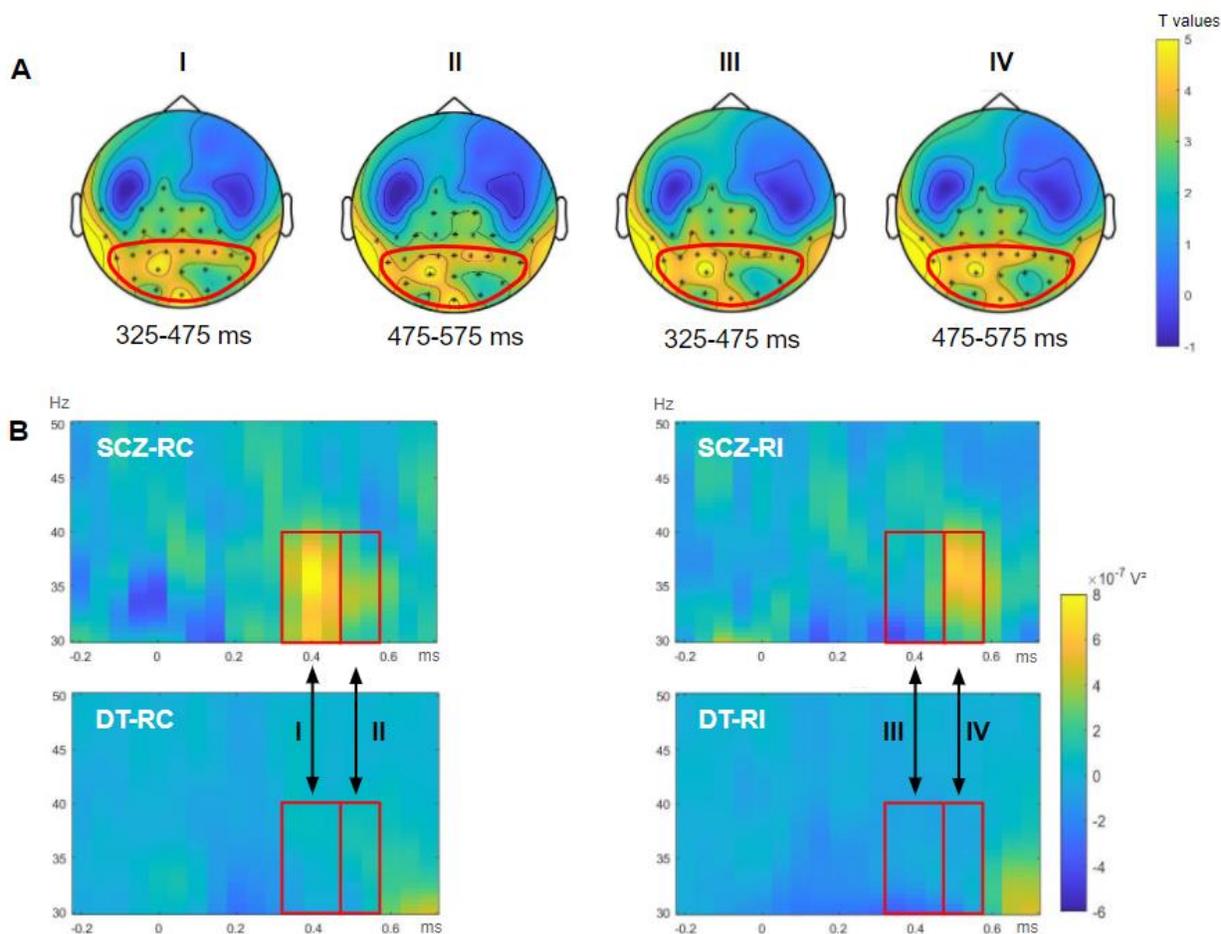


Fig. 10. Diferença de potência de atividade gama induzida entre grupos. **A.** Topografias de valor t mostram eletrodos (*) em que a potência de gama induzida se mostrou significativamente maior no grupo SCZ do que no grupo TD. **B.** Potência de gama induzida nos eletrodos parieto-occipitais destacados em A (Pz-8, Oz-1, POz, PO3, PO4, PO7, PO8). Os retângulos vermelhos mostram os intervalos de frequência (30-40 Hz) e de tempo (325-475 ms e 475-575 ms) nos quais a potência de gama induzida diferiu significativamente entre os grupos. Números de I a IV indicam a correspondência entre as topografias de valor t (A) e os espectros de tempo-frequência (B). Em todas as comparações (I - IV), $p < 0.001$. Diferenças significativas entre as condições (SCZ-RC vs SCZ-RI; DT-RC vs DT-RI) não foram encontradas. SCZ: grupo esquizofrenia, DT: grupo controle de desenvolvimento típico, RC: condição reconhecível-congruente, RI: condição reconhecível-incongruente. A barra de cores representa a intensidade da potência oscilatória em microvolts. O amarelo indica potência oscilatória positiva e mais intensa, enquanto o azul indica potência oscilatória negativa e menos intensa.

Tabela 5. Comparação da potência da atividade gama induzida (30-40 Hz) entre grupos

Latência	Agrup. encontrado	Eletrodos	Estat. máx. do agrup.	DP	Valor p	Poder estat.
SCZ-RC vs DT-RC						
325-475 ms	positivo	Cz/C1/C2/C3/CPz/CP1/CP2/CP3/CP4/ CP5/FC1/Oz/O1/O2/Pz/P1/P2/P3/P4/ P5/P6/P7/P8/POz/PO3/PO4/PO7/PO8/ T7/TP7/TP8	101,46	<0,001	<0,001	0,94
475-575 ms	positivo	Cz/C1/C2/CPz/CP1/CP2/CP3/CP4/ CP5/FC1/Oz/O1/O2/Pz/P1/P2/P3/P4/ P5/P6/P7/P8/POz/PO3/PO4/PO7/PO8/ TP7/TP8	95,03	<0,001	<0,001	0,93
SCZ-RI vs DT-RI						
325-475 ms	positivo	Cz/C1/C2/C3/CPz/CP1/CP2/CP3/CP5/ FC1/Oz/O1/O2/Pz/P1/P2/P3/P4/P5/P6 /P7/P8/POz/PO3/PO7/PO8/T7/TP7/ TP8	96,65	<0,001	<0,001	0,94
475-575 ms	positivo	Cz/C1/C2/C3/CPz/CP1/CP2/CP3/CP5/ FC1/Oz/O1/O2/Pz/P1/P2/P3/P4/P5/P6 /P7/P8/POz/PO3/PO4/PO7/PO8/T7/ TP7/TP8	100,34	<0,001	<0,001	0,94

Nível de alfa ajustado (Bonferroni) para 0,012 (0,05/4 testes). SCZ: grupo esquizofrenia, DT: grupo controle de desenvolvimento típico; RC: condição reconhecível-congruente; RI: condição reconhecível-incongruente; DP: desvio padrão; agrup: agrupamento; estat: estatístico.

Tabela 6. Comparação da potência da atividade gama induzida (30-40 Hz) entre condições

Latência	Agrupamento encontrado	Eletrodos	Estat. máx. do agrup.	DP	Valor p	Poder estatístico
SCZ-RC vs SCZ-RI						
325-475 ms	positivo	T8	2,28	0,016	0,44	0,20
	positivo	FT7	2,26	0,016	0,46	0,07
	positivo	PO4	2,18	0,016	0,51	0,11
475-575 ms	positivo	CP4	2,49	0,015	0,36	0,07
	negativo	C5/FC5	-5,06	0,011	0,15	0,23
DT-RC vs DT-RI						
325-475 ms	nenhum	-	-	-	-	
475-575 ms	positivo	F8	2,55	0,014	0,30	0,13
	positivo	PO8	2,15	0,016	0,47	0,07
	negativo	C2	-2,30	0,015	0,38	0,05

Nível de alfa ajustado (Bonferroni) para 0,012 (0,05/4 testes). SCZ: grupo esquizofrenia; DT: grupo controle de desenvolvimento típico; RC: condição reconhecível-congruente; RI: condição reconhecível-incongruente; agrup: agrupamento; DP: desvio padrão.

4.3 Conectividade baseada em sincronia de fase (dwPLI) na frequência gama

Não foram encontrados efeitos de grupo ou condição nem interação “grupo” vs. “condição” significativa em conectividade baseada em sincronia de fase na frequência gama (35-40 Hz) no intervalo entre 350 e 450 ms após surgimento da imagem alvo, conforme mostrado na Tabela 7.

Tabela 7. Valor p de cada teste e cada limiar do teste estatístico aplicado

		Efeito de grupo		Efeito de condição		Interação “grupo” vs “condição”
		SCZ > DT	SCZ < DT	SCZ > DT	SCZ < DT	
Limiar do teste estatístico	2	0,45	0,48	0,14	0,52	0,40
	3	0,23	1,00	0,35	0,83	0,50
	4	0,27	1,00	1,00	1,00	0,46

Nível de alfa ajustado (Bonferroni) para 0,01 (0,05/5 testes). SCZ: grupo esquizofrenia, DT: grupo controle de desenvolvimento típico, RC: condição reconhecível-congruente, RI: condição reconhecível-incongruente

4.4 Coeficiente de agrupamento e comprimento de trajetória na frequência gama

A Figura 11 mostra a distribuição do coeficiente de agrupamento e do comprimento de trajetória, entre grupos e condições.

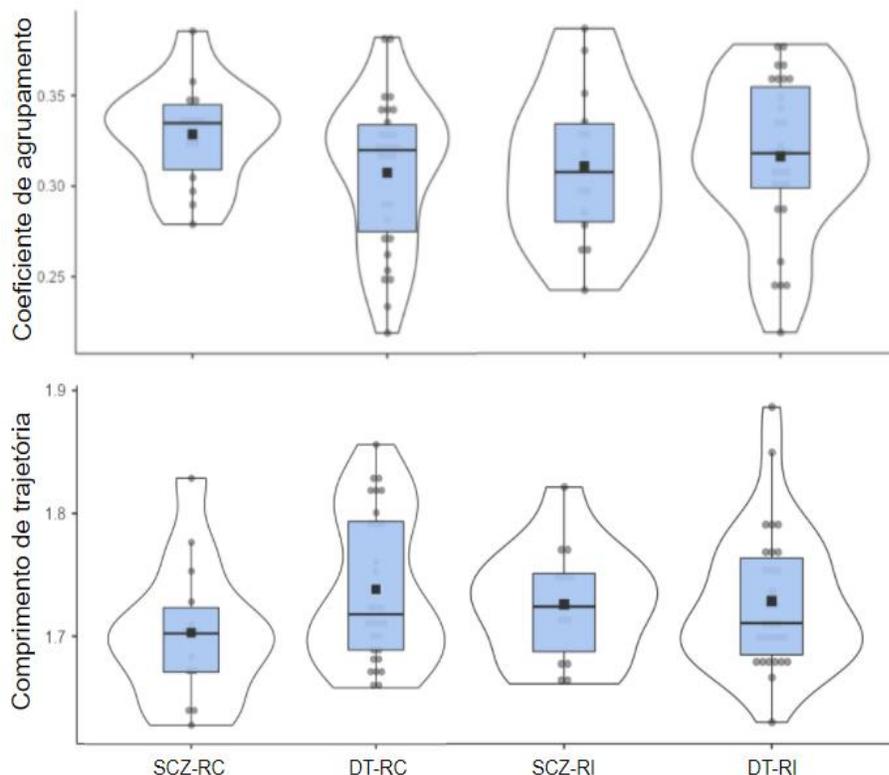


Fig. 11. Coeficientes de agrupamento e comprimento de trajetória entre grupos e condições. Nos *boxplots*, os retângulos representam 50% dos coeficientes de agrupamento centrais da amostra; a linha horizontal e o quadrado preto dentro do retângulo representam a mediana e a média, respectivamente; as linhas verticais acima e abaixo do retângulo representam os valores que excedem os 50% centrais; e cada ponto representa um valor de coeficiente de agrupamento. SCZ: grupo esquizofrenia, DT: grupo controle de desenvolvimento típico, RC: condição reconhecível-congruente, RI: condição reconhecível-incongruente

Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos ou condições nem interação entre grupo e condição no coeficiente de agrupamento nem no comprimento de trajetória, conforme apresentado na Tabela 8.

Tabela 8. Resultado do teste estatístico para o coeficiente de agrupamento e comprimento de trajetória

	Coeficiente de agrupamento			Comprimento de trajetória		
	F(1,42)	Valor p	Poder estatístico	F(1,42)	Valor p	Poder estatístico
Efeito de grupo	0,57	0,45	0,00	1,95	0,17	0,18
Efeito de condição	0,13	0,72	0,05	0,30	0,59	0,05
Interação “grupo” vs “condição”	3,18	0,08	0,81	1,86	0,18	0,44

ANOVA de modelo misto

5. DISCUSSÃO

O presente estudo investigou a atividade oscilatória gama em termos de potência evocada e induzida, sincronia de fase (dwPLI) e organização de redes neurais (coeficiente de agrupamento e comprimento de trajetória), assim como variáveis comportamentais (acurácia, tempo de reação e escore de diferença de *priming*) durante uma tarefa de *priming* semântico visual em pacientes com esquizofrenia (SCZ) e controles de desenvolvimento típico (DT). Esperávamos que essas medidas apresentariam diferenças entre as condições "reconhecível-congruente" e "reconhecível-incongruente", indicando o *priming* semântico, e que este seria menor no grupo SCZ, refletindo o suposto excesso de ativação automática e redução de integração semântica no transtorno. Porém, à exceção das medidas comportamentais, não foi observado efeito de condição nas medidas analisadas, sugerindo que a atividade oscilatória gama não foi modulada por *priming* semântico no presente estudo. A seguir, o resultado de cada medida é discutido.

5.1 Dados comportamentais

Os tempos de reação (TR) menores para imagens alvo congruentes do que incongruentes indicaram que ambos os grupos apresentaram *priming* semântico; e, apesar do TR mais longo e menor acurácia que controles DT, o escore de diferença de *priming* não revelou redução ou aumento de *priming* semântico em SCZ.

A diferença não significativa de *priming* semântico entre grupos pode indicar que a integração semântica não esteja alterada na SCZ. Embora alguns estudos tenham reportado *priming* semântico maior (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2003; Lecardeur et al., 2007) no transtorno, tais investigações usaram indivíduos com níveis educacionais e/ou status socioeconômico mais elevados - tais como estudantes universitários ou funcionários - como controles. No entanto, uma vez que essas características estão abaixo da média na SCZ (Fusar-Poli et al., 2017), no presente estudo, as amostras de SCZ e controles DT foram pareadas em nível educacional e status socioeconômico.

Possivelmente as alterações previamente reportadas em *priming* semântico em SCZ podem ter sido mascaradas por essa similaridade demográfica entre os grupos SCZ e controles DT do presente estudo. De acordo, em sua revisão sistemática, Pomarol-Clotet et al. (2008) não encontraram evidências para alterações em *priming* semântico na SCZ como um todo - *priming* semântico aumentado foi encontrado especificamente em pacientes com pensamento desorganizado em comparação a controles.

Além disso, nossos achados de maior TR e menor acurácia em pacientes com SCZ do que os controles DT, são consistentes com os efeitos do transtorno em funções cognitivas gerais e psicomotoras (Heathcote et al., 2015).

5.2 Medidas da atividade oscilatória gama

Nossa hipótese foi que, caso o *priming* semântico estivesse reduzido a nível de atividade oscilatória gama na SCZ - isto é, se a diferença da atividade gama entre as condições fosse menor nos pacientes do que em controles DT -, isso refletiria diminuição na integração semântica e reforçaria a proposta de excesso de ativação de espalhamento automático na SCZ (Kreher et al., 2008; Mathalon et al., 2010; Moritz et al., 2003). Porém, a ausência de diferença significativa entre as condições “reconhecível-congruente” e “reconhecível-incongruente” em ambos os grupos e em todas as medidas de atividade gama analisadas contrariou nossa hipótese, sugerindo que o *priming* semântico não modula a atividade gama. Assim, nossos resultados não foram conclusivos a respeito das possíveis alterações na integração semântica e na ativação de espalhamento automático no transtorno. No entanto, a diferença observada entre grupos independentemente de *priming* semântico é potencialmente útil para entender a SCZ e é discutida na próxima seção.

5.2.1 Potência da atividade gama evocada e induzida

O excesso de potência da atividade gama evocada e induzida no grupo SCZ comparado ao grupo controle DT, observado principalmente na região posterior e independente da condição foi o principal achado positivo do estudo. Apesar da diferença na potência de gama evocada entre grupos na condição “reconhecível-

congruente” não ter atingido a significância após a correção de Bonferroni, assumimos que o valor p (0,014) excedendo o nível de alfa ajustado (0,012) era insuficiente para sugerir que a potência de gama evocada tivesse sido a mesma entre grupos. O aumento na potência de gama independente de tarefa na SCZ já foi reportado (Baradits et al., 2019; Brennan et al., 2018; Hirano et al., 2015). Brennan et al. (2018) sugeriram que esse excesso de atividade basal pode dificultar a modulação da atividade neural relacionada à tarefa tal como um ruído, prejudicando a performance cognitiva na SCZ.

Outra possível interpretação para o aumento de potência de gama na SCZ é que o grupo SCZ tenha dificuldades de processar informações visuais, necessitando de maior engajamento dos circuitos neurais para julgar se uma imagem alvo era “reconhecível” ou “não reconhecível”. Isso está de acordo com nossos achados comportamentais mostrando que os julgamentos em SCZ foram mais lentos e menos acurados, e também com a literatura sobre prejuízos no processamento visual na SCZ (Tan et al., 2013).

A não diferença de potência da atividade gama entre as condições, além de contrariar nossa hipótese, contrasta com estudos prévios em participantes de desenvolvimento típico: Melleme et al. (2013) reportaram diminuição de potência de atividade gama total na condição congruente e sugeriram que essa modulação refletia a facilitação no processamento semântico produzida por *priming*. Por outro lado, Schneider et al. (2008) encontraram aumento de potência de gama total na condição congruente e concluíram que a atividade gama refletia *matching* semântico entre diferentes modalidades sensoriais, uma vez que eles usaram imagens como *prime* e sons como alvo. É possível que a ausência de modulação da potência da atividade gama por *priming* semântico no presente estudo, esteja em conformidade com a proposta de Schneider et al. (2008) de que o processo de *matching* semântico refletido na atividade gama é exclusivo ao *matching* de informações entre modalidades diferentes. Como usamos estímulos apenas na modalidade visual (palavras escritas e imagens), provavelmente o *matching* de informações entre modalidades diferentes não ocorreu. Porém, outra possível razão da não diferença de potência de gama entre as condições é o tamanho limitado da nossa amostra, conforme refletido no baixo poder estatístico dos testes intra-sujeitos.

Apesar da ausência de *priming* semântico, as latências da potência de gama evocada e induzida encontradas estão de acordo com estudos anteriores sobre processamento visual. O pico da atividade gama evocada visual se dá em torno de 100 ms após o surgimento do estímulo e pode estar relacionado ao processamento dos atributos físicos do estímulo visual. Já o pico da atividade gama induzida é observado em torno de 300 ms e parece estar ligado à criação de uma representação mental coerente do estímulo baseada na integração de informação visual (Tallon-Baudry & Bertrand, 1999). Assim, nossos achados de potência gama replicam investigações prévias sobre as funções da atividade gama no processamento visual.

5.2.2 Conectividade baseada em sincronia de fase (dwPLI) na frequência gama

Nossos resultados indicaram que a conectividade baseada em sincronia de fase não diferiu significativamente entre grupos (SCZ vs. controle DT) nem entre condições (“reconhecível-congruente” vs. “reconhecível-incongruente”), e que não houve interação entre grupo e condição.

Na literatura, alterações na conectividade funcional na banda de frequência gama em SCZ não são conclusivas (Mackintosh et al., 2021): em comparação aos controles, pacientes com SCZ já mostraram sincronia de fase aumentada (Di Lorenzo et al., 2015), diminuída (Takahashi et al., 2018) e sem diferença significativa (Kirino et al., 2019; Krukow et al., 2019; Ramyeed et al., 2016).

Se, por um lado, a diminuição na sincronia de fase observada em SCZ (Takahashi et al., 2018) dá apoio à hipótese da desconectividade (Friston et al., 2016; Friston & Frith, 1995), por outro lado, o aumento de sincronia de fase em pacientes no início da doença (Di Lorenzo et al., 2015) pode estar relacionado a hiperativação possivelmente associada a sintomas positivos (Kreher et al., 2008; Moritz et al., 2003). No entanto, tais evidências não são conclusivas dada a quantidade de estudos que não encontraram efeito de grupo, incluindo a presente investigação.

5.2.3 Coeficiente de agrupamento e comprimento de trajetória

Diferenças significativas entre grupos (SCZ vs. controle DT) e condições (“reconhecível-congruente” vs. “reconhecível-incongruente”), assim como interação grupo vs. condição não foram encontradas no coeficiente de agrupamento nem no comprimento de trajetória.

Estudos prévios reportaram alterações nessas medidas em SCZ. Enquanto o maior coeficiente de agrupamento em pacientes do que em controles sugere que as redes neurais são hiper segregadas no transtorno (Gomez-Pilar et al., 2017; Yan et al., 2017), o maior comprimento de trajetória sugere menor eficiência na organização de redes neurais (Gomez-Pilar et al., 2017). Entretanto, Sun et al. (2020) propõe que as tais alterações não sejam indiscriminadas para a população geral de pacientes com SCZ, mas que estejam relacionadas apenas a pacientes com alucinação. Separando a análise em pacientes com e sem alucinação auditiva verbal, o coeficiente de agrupamento foi significativamente maior em pacientes com alucinação do que em controles, e o comprimento de trajetória foi significativamente menor em pacientes com alucinação do que pacientes sem alucinação e controles (Sun et al., 2020). Assim, é possível que a ausência de efeito de grupo observada tenha sido causada pela predominância de pacientes sem alucinações na nossa amostra. Porém, não podemos descartar o efeito do tamanho limitado da nossa amostra, conforme refletido no baixo poder estatístico das análises de coeficiente de agrupamento e comprimento de trajetória, como responsável pelo resultado observado.

5.3 Considerações finais

É possível que alguns dos nossos resultados tenham sofrido influência do tamanho amostral pequeno, principalmente do grupo SCZ (n=14). O baixo poder estatístico pode ter impedido a detecção de diferenças entre os grupos e/ou condições em algumas medidas analisadas. A atual pandemia de Covid-19 atrasou o andamento do estudo e afetou grandemente o recrutamento de voluntários, principalmente de pacientes, que se sentiam inseguros a comparecer ao hospital para participar da pesquisa. Dadas essas dificuldades, consideramos satisfatório o desdobrar do estudo.

Além do pequeno tamanho amostral, outra limitação do estudo foi não termos controlado o uso de medicamentos, de modo que o aumento da potência de gama pode ter refletido efeitos de medicação no grupo SCZ. Durante o recrutamento de participantes, nossa abordagem foi selecionar uma amostra naturalista de pacientes que estivessem sob tratamento farmacológico. Porém, o tamanho amostral limitado impediu a análise do efeito da medicação. Apesar de alguns estudos sugerirem que o uso de antipsicóticos não afeta a potência da atividade gama (Light et al., 2006; Spencer et al., 2009), outros reportaram aumento dessa medida devido a antipsicóticos (Alegre et al., 2017; Hong et al., 2004).

Uma terceira limitação foi ausência de medidas de dimensões sintomatológicas dos pacientes. A aplicação de um instrumento como a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS; Kay et al., 1987) permitir-nos-ia aferir se em nossa amostra de SCZ predominavam sintomas positivos ou negativos. A falta dessas medidas, associada ao baixo tamanho amostral, nos impediu de correlacionar os desfechos às dimensões sintomatológicas. Não pudemos, por exemplo, concluir se a não diferença entre grupos em coeficiente de agrupamento e coeficiente de trajetória estava relacionada à predominância de pacientes sem alucinações, conforme proposto por Sun et al. (2020).

Trabalhos futuros em amostras maiores serão necessários para confirmar os nossos achados de aumento da potência da atividade gama condição-independente em SCZ e ausência de modulação da atividade gama por *priming* semântico em termos de potência, conectividade baseada em fase e medidas de organização de redes neurais.

6. CONCLUSÕES

Comportamentalmente, o *priming* semântico no grupo esquizofrenia (SCZ) foi equivalente ao observado no grupo de controles de desenvolvimento típico (TD). No entanto, as medidas eletroencefalográficas da atividade oscilatória gama não revelaram a ocorrência de *priming* semântico em nenhum dos grupos. Assim, a hipótese de que as disfunções em integração semântica e hiperativação de espalhamento automático refletiriam menor *priming* semântico na SCZ não foi validada por nossos resultados, impedindo-nos de concluir algo sobre essas possíveis alterações. Um achado inesperado, porém, foi a maior de potência de atividade gama no grupo SCZ independente da condição. Isso pode indicar um excesso de processamento neural que atue como um ruído, prejudicando a performance cognitiva dos pacientes.

Enfatizamos que o pequeno tamanho amostral, principalmente no grupo SCZ, pode ter mascarado efeitos de grupo e condição significativos. Dessa forma, a replicação do estudo em uma amostra maior se faz necessária para confirmar nossos achados.

7. REFERÊNCIAS

- Alegre, M., Molero, P., Valencia, M., Mayner, G., Ortuño, F., & Artieda, J. (2017). A typical antipsychotics normalize low-gamma evoked oscillations in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, *247*, 214–221.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.11.030>
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (2018). Critério de Classificação Econômica Brasil. Disponível em <https://www.abep.org/criterio-brasil> Acesso: 5 de setembro de 2019.
- Baradits, M., Kakuszi, B., Bálint, S., Fullajtár, M., Mód, L., Bitter, I., & Czobor, P. (2019). Alterations in resting-state gamma activity in patients with schizophrenia: a high-density EEG study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *269*(4), 429–437. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0889-z>
- Başar, E. (2013). A review of gamma oscillations in healthy subjects and in cognitive impairment. *International Journal of Psychophysiology*, *90*(2), 99–117.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.07.005>
- Bleuler, Eugen. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Vol. 4. Deuticke, 1911.
- Brainard, D. H. (1997). The Psychophysics Toolbox. *Spatial Vision*, *10*(4), 433–436.
<https://doi.org/10.1163/156856897X00357>
- Brennan, A. M., Williams, L. M., & Harris, A. W. F. (2018). Intrinsic, task-evoked and absolute gamma synchrony during cognitive processing in first onset schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *99*, 10–21.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.12.004>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(3), 186–198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>

- Chwilla, D. J., Hagoort, P., & Brown, C. M. (1998). The Mechanism Underlying Backward Priming in a Lexical Decision Task: Spreading Activation versus Semantic Matching. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A: Human Experimental Psychology*, 51(3), 531–560.
<https://doi.org/10.1080/713755773>
- Cohen, Mike X. (2014). *Analyzing neural time series data: theory and practice*. MIT press.
- Collins, A. M., & Loftus, E. F. (1975). A spreading-activation theory of semantic processing. *Psychological Review*, 82(6), 407–428. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.82.6.407>
- David, O., Kilner, J. M., & Friston, K. J. (2006). Mechanisms of evoked and induced responses in MEG/EEG. *NeuroImage*, 31(4), 1580–1591.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.034>
- Di Lorenzo, G., Daverio, A., Ferrentino, F., Santarnecchi, E., Ciabattini, F., Monaco, L., Lisi, G., Barone, Y., Di Lorenzo, C., Niolu, C., Seri, S., & Siracusano, A. (2015). Altered resting-state EEG source functional connectivity in schizophrenia: The effect of illness duration. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9(MAY).
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00234>
- Engel, A. K., & Singer, W. (2001). Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends in Cognitive Sciences*, 5(1), 16–25.
[https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01568-0](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01568-0)
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G. & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39, 175-191.
- Friston, K., Brown, H. R., Siemerikus, J., & Stephan, K. E. (2016). The dysconnection hypothesis (2016). *Schizophrenia Research*, 176(2–3), 83–94.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.014>
- Friston, K. J., & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome? In *Clinical neuroscience (New York, N.Y.)* (Vol. 3, Issue 2, pp. 89–97).
- Fusar-Poli, P., Tantardini, M., De Simone, S., Ramella-Cravaro, V., Oliver, D., Kingdon, J., Kotlicka-Antczak, M., Valmaggia, L., Lee, J., Millan, M. J., Galderisi, S., Balottin,

- U., Ricca, V., & McGuire, P. (2017). Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *European Psychiatry, 40*, 65–75. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.09.003>
- Gomez-Pilar, J., Lubeiro, A., Poza, J., Hornero, R., Ayuso, M., Valcárcel, C., Haidar, K., Blanco, J. A., & Molina, V. (2017). Functional EEG network analysis in schizophrenia: Evidence of larger segregation and deficit of modulation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 76*(March), 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.004>
- Gouzoulis-Mayfrank, E., Voss, T., Mörth, D., Thelen, B., Spitzer, M., & Meincke, U. (2003). Semantic hyperpriming in thought-disordered patients with schizophrenia: State or trait? - A longitudinal investigation. *Schizophrenia Research, 65*(2–3), 65–73. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00066-5](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00066-5)
- Gröhn, C., Norgren, E., & Eriksson, L. (2022). A systematic review of the neural correlates of multisensory integration in schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition, 27*(September 2021). <https://doi.org/10.1016/j.scog.2021.100219>
- Hamilton, C. M., Strader, L. C., Pratt, J. G., Maiese, D., Hendershot, T., Kwok, R. K., Hammond, J. A., Huggins, W., Jackman, D., Pan, H., Nettles, D. S., Beaty, T. H., Farrer, L. A., Kraft, P., Marazita, M. L., Ordovas, J. M., Pato, C. N., Spitz, M. R., Wagener, D., ... Haines, J. (2011). The PhenX toolkit: Get the most from your measures. *American Journal of Epidemiology, 174*(3), 253–260. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr193>
- Heathcote, A., Suraev, A., Curley, S., Gong, Q., Love, J., & Michie, P. T. (2015). Decision processes and the slowing of simple choices in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 124*(4), 961–974. <https://doi.org/10.1037/abn0000117>
- Hirano, Y., Oribe, N., Kanba, S., Onitsuka, T., Nestor, P. G., & Spencer, K. M. (2015). Spontaneous gamma activity in schizophrenia. *JAMA Psychiatry, 72*(8), 813–821. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2642>
- Hong, L. E., Summerfelt, A., McMahon, R., Adami, H., Francis, G., Elliott, A., Buchanan, R. W., & Thaker, G. K. (2004). Evoked gamma band synchronization and the liability for schizophrenia. *Schizophrenia Research, 70*(2–3), 293–302. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.12.011>

- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., Van Os, J., & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(November).
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13(2), 261-276.
- Kirino, E., Tanaka, S., Fukuta, M., Inami, R., Inoue, R., & Aoki, S. (2019). Functional Connectivity of the Caudate in Schizophrenia Evaluated with Simultaneous Resting-State Functional MRI and Electroencephalography Recordings. *Neuropsychobiology*, 77(4), 165–175. <https://doi.org/10.1159/000490429>
- Kreher, D. A., Holcomb, P. J., Goff, D., & Kuperberg, G. R. (2008). Neural evidence for faster and further automatic spreading activation in schizophrenic thought disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 473–482. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm108>
- Krukow, P., Jonak, K., Karpiński, R., & Karakuła-Juchnowicz, H. (2019). Abnormalities in hubs location and nodes centrality predict cognitive slowing and increased performance variability in first-episode schizophrenia patients. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46111-0>
- Kutas, M., & Federmeier, K. D. (2011). Thirty years and counting: Finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). *Annual Review of Psychology*, 62, 621–647. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.093008.131123>
- Lecardeur, L., Giffard, B., Laisney, M., Brazo, P., Delamillieure, P., Eustache, F., & Dollfus, S. (2007). Semantic hyperpriming in schizophrenic patients: Increased facilitation or impaired inhibition in semantic association processing? *Schizophrenia Research*, 89(1–3), 243–250. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.08.025>
- Lee, K. H., Williams, L. M., Breakspear, M., & Gordon, E. (2003). Synchronous Gamma activity: A review and contribution to an integrative neuroscience model of schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 41(1), 57–78.
[https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(02\)00220-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(02)00220-5)
- Leucht, S., Samara, M., Heres, S., & Davis, J. M. (2016). Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophrenia Bulletin*, 42(1), S90–S94.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbv167>

- Light, G. A., Hsu, J. L., Hsieh, M. H., Meyer-Gomes, K., Sprock, J., Swerdlow, N. R., & Braff, D. L. (2006). Gamma Band Oscillations Reveal Neural Network Cortical Coherence Dysfunction in Schizophrenia Patients. *Biological Psychiatry*, *60*(11), 1231–1240. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.055>
- Lynall, M. E., Bassett, D. S., Kerwin, R., McKenna, P. J., Kitzbichler, M., Muller, U., & Bullmore, E. (2010). Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, *30*(28), 9477–9487. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0333-10.2010>
- Mackintosh, A. J., de Bock, R., Lim, Z., Trulley, V. N., Schmidt, A., Borgwardt, S., & Andreou, C. (2021). Psychotic disorders, dopaminergic agents and EEG/MEG resting-state functional connectivity: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *120*(June 2020), 354–371. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.10.021>
- Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of Neuroscience Methods*, *164*(1), 177–190. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.024>
- Mathalon, D. H., Roach, B. J., & Ford, J. M. (2010). Automatic semantic priming abnormalities in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, *75*(2), 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2009.12.003>
- Mathalon, D. H., & Sohal, V. S. (2015). Neural oscillations and synchrony in brain dysfunction and neuropsychiatric disorders it's about time. In *JAMA Psychiatry* (Vol. 72, Issue 8, pp. 840–844). <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0483>
- McNally, J. M., & McCarley, R. W. (2016). Gamma band oscillations: A key to understanding schizophrenia symptoms and neural circuit abnormalities. *Current Opinion in Psychiatry*, *29*(3), 202–210. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000244>
- McPherson, W. B., & Holcomb, P. J. (1999). An electrophysiological investigation of semantic priming with pictures of real objects. *Psychophysiology*, *36*(1), 53–65. <https://doi.org/10.1017/S0048577299971196>
- Mellem, M. S., Friedman, R. B., & Medvedev, A. V. (2013). Gamma- and theta-band synchronization during semantic priming reflect local and long-range lexical-

- semantic networks. *Brain and Language*, 127(3), 440–451.
<https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.09.003>
- Meyer, D. E., & Schvaneveldt, R. W. (1971). Facilitation in recognizing pairs of words: Evidence of a dependence between retrieval operations. *Journal of Experimental Psychology*, 90(2), 227–234. <https://doi.org/10.1037/h0031564>
- Moritz, S., Woodward, T. S., Küppers, D., Lausen, A., & Schickel, M. (2003). Increased automatic spreading of activation in thought-disordered schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 59(2–3), 181–186. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00337-1](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00337-1)
- Network-Based Statistic, 2012. Reference Manual v1.2.
<https://www.nitrc.org/projects/nbs/> (acesso em 27 de novembro de 2020)
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J. M. (2011). FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011.
<https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Pomarol-Clotet, E., Oh, T. M. S. S., Laws, K. R., & McKenna, P. J. (2008). Semantic priming in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 192(2), 92–97. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.032102>
- Ramyead, A., Studerus, E., Kometer, M., Heitz, U., Gschwandtner, U., Fuhr, P., & Riecher-Rössler, A. (2016). Neural oscillations in antipsychotic-naïve patients with a first psychotic episode. *World Journal of Biological Psychiatry*, 17(4), 296–307.
<https://doi.org/10.3109/15622975.2016.1156742>
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059–1069.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Schatz J. Cognitive processing efficiency in schizophrenia: generalized vs domain specific deficits. *Schizophr Res* 1998; 30: 41–9.
- Schneider, T. R., Debener, S., Oostenveld, R., & Engel, A. K. (2008). Enhanced EEG gamma-band activity reflects multisensory semantic matching in visual-to-auditory object priming. *NeuroImage*, 42(3), 1244–1254.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.033>

- Sharpe, V., Weber, K., & Kuperberg, G. R. (2020). Impairments in Probabilistic Prediction and Bayesian Learning Can Explain Reduced Neural Semantic Priming in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *46*(6), 1558–1566.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa069>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). 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. *Journal of Clinical Psychiatry*, *59*(SUPPL. 20), 22–33.
- Singer, W., & Gray, C. M. (1995). Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, *18*, 555–586.
<https://doi.org/10.1146/annurev.ne.18.030195.003011>
- Sitnikova, T., Holcomb, P. J., Kiyonaga, K. A., & Kuperberg, G. R. (2008). Two neurocognitive mechanisms of semantic integration during the comprehension of visual real-world events. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(11), 2037–2057.
<https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20143>
- Spencer, K. M., Niznikiewicz, M. A., Nestor, P. G., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2009). Left auditory cortex gamma synchronization and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *BMC Neuroscience*, *10*, 85.
<https://doi.org/10.1186/1471-2202-10-85>
- Stam, C. J., & van Straaten, E. C. W. (2012). The organization of physiological brain networks. *Clinical Neurophysiology*, *123*(6), 1067–1087.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.011>
- Sun, Q., Fang, Y., Peng, X., Shi, Y., Chen, J., Wang, L., & Tan, L. (2020). Hyper-Activated Brain Resting-State Network and Mismatch Negativity Deficit in Schizophrenia With Auditory Verbal Hallucination Revealed by an Event-Related Potential Evidence. *Frontiers in Psychiatry*, *11*(August), 1–9.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00765>
- Takahashi, T., Goto, T., Nobukawa, S., Tanaka, Y., Kikuchi, M., Higashima, M., & Wada, Y. (2018). Abnormal functional connectivity of high-frequency rhythms in drug-naïve schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, *129*(1), 222–231.

- <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.11.004>
- Tallon-Baudry, C., & Bertrand, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(4), 151–162.
[https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(99\)01299-1](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(99)01299-1)
- Tan, H.-R. M., Lana, L., & Uhlhaas, P. J. (2013). High-frequency neural oscillations and visual processing deficits in schizophrenia. *Frontiers in Psychology*, 4(OCT).
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00621>
- Van Derveer, A. B., Bastos, G., Ferrell, A. D., Gallimore, C. G., Greene, M. L., Holmes, J. T., Kubricka, V., Ross, J. M., & Hamm, J. P. (2021). A Role for Somatostatin-Positive Interneurons in Neuro-Oscillatory and Information Processing Deficits in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 47(5), 1385–1398.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa184>
- Vinck, M., Oostenveld, R., Van Wingerden, M., Battaglia, F., & Pennartz, C. M. A. (2011). An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias. *NeuroImage*, 55(4), 1548–1565. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.055>
- Watts, D. J., & Strogatz, S. H. (1998). Strogatz - small world network Nature. *Nature*, 393(June), 440–442. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9623998>
- Yan, T., Wang, W., Liu, T., Chen, D., Wang, C., Li, Y., Ma, X., Tang, X., Wu, J., Deng, Y., & Zhao, L. (2017). Increased local connectivity of brain functional networks during facial processing in schizophrenia: evidence from EEG data. *Oncotarget*, 8(63), 107312–107322. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20598>
- Zalesky, A., Fornito, A., & Bullmore, E. T. (2010). Network-based statistic: Identifying differences in brain networks. *NeuroImage*, 53(4), 1197–1207.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.041>
- Zalesky, A., Fornito, A., Seal, M. L., Cocchi, L., Westin, C. F., Bullmore, E. T., Egan, G. F., & Pantelis, C. (2011). Disrupted axonal fiber connectivity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 69(1), 80–89. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.022>
- Zalesky, A. 2015. Comunicação pessoal pelo forum do NITRC. Disponível em: <https://www.nitrc.org/projects/nbs/> Acesso: 21 de outubro de 2021)

Apêndice



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Atividade gama oscilatória subjacente a priming semântico em esquizofrenia.

Pesquisador: Helio Elkis

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 26859019.9.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.796.633

Apresentação do Projeto:

A esquizofrenia (SCZ) é um transtorno mental que leva a deficiências sociais e ocupacionais. Os sintomas são essencialmente classificados em positivos e negativos: sintomas positivos incluem alucinações (alterações na percepção) e delírios (alterações no pensamento), enquanto que sintomas negativos incluem embotamento afetivo, isolamento social, pobreza da fala e perda de vontade e de prazer. No presente estudo, a atividade oscilatória gama será estudada em pacientes com esquizofrenia realizando uma tarefa de priming semântico envolvendo dois tipos de estímulos visuais: palavras e imagens. Esta investigação contará com os dados coletados de 20 pacientes com esquizofrenia e de 20 indivíduos controles. Comparando-se a atividade oscilatória gama desses dois grupos, os autores pretendem contribuir tanto para a elucidação do papel funcional dessa atividade neural oscilatória, quanto para o entendimento da fisiopatologia da esquizofrenia.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário do presente estudo é comparar a atividade oscilatória gama subjacente a priming semântico entre pacientes com esquizofrenia (grupo SCZ) e indivíduos sem transtornos psiquiátricos (grupo controle). De forma mais específica, nossos objetivos podem ser classificados como (1) para ambos os grupos de participantes, e (2) para o grupo SCZ, somente. Em relação a ambos os grupos (objetivo 1), nós pretendemos (a) analisar a atividade oscilatória gama relacionada a reconhecimento visual de objetos (estímulo alvo) em dois níveis: localmente, por

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 3.796.633

meio de potência espectral gama, e distribuidamente, por meio de sincronização de fase entre regiões do escalpo distantes entre si; (b) analisar o efeito da familiaridade da imagem comparando a atividade oscilatória gama evocada por imagens “reconhecíveis” e “não-reconhecíveis” (ver seção 4.2); e (c) analisar o efeito priming semântico comparando a atividade oscilatória gama associada às diferentes condições experimentais. No que diz respeito ao grupo SCZ (objetivo 2), nós pretendemos (a) verificar se as diferentes dimensões sintomatológicas estão associadas a diferentes padrões de atividade oscilatória, conforme sugerido por Lee et al. (2003) e Uhlhaas et al. (2006); e (b) verificar se o efeito priming semântico em pacientes está reduzida, conforme observado por Mathalon et. al (2010) por meio do potencial relacionado a evento N400.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O presente estudo não apresenta riscos previstos. O uso de eletroencefalografia é indolor, não-invasivo e seguro e em momento algum o participante será submetido a algum procedimento invasivo, doloroso ou constrangedor. Os dados e informações coletados serão mantidos em sigilo e divulgados somente em anonimato total.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de pesquisa adequadamente formulado e fundamentado com a finalidade de Mestrado de Carolina Yuri Ogawa no PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA tendo como PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Hélio Elkis e ORIENTADOR: Prof. Dr. Marcelo Queiroz Hoexter.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Sem sugestões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugiro aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 3.796.633

encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1461922.pdf	10/12/2019 14:16:22		Aceito
Folha de Rosto	frhelioelkis11770.pdf	10/12/2019 14:15:51	Helio Elkis	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcleprojeto.pdf	10/12/2019 11:59:38	Helio Elkis	Aceito
Orçamento	declaracaosemcusto.pdf	14/11/2019 12:06:38	Helio Elkis	Aceito
Outros	checklistdirex.pdf	14/11/2019 12:05:09	Helio Elkis	Aceito
Outros	aprovacaochecklistdirex.pdf	14/11/2019 12:01:49	Helio Elkis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaoiniciacaocientifica.pdf	14/11/2019 11:59:04	Helio Elkis	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	14/11/2019 11:45:30	Helio Elkis	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetedetalhado.pdf	14/11/2019 11:43:25	Helio Elkis	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 09 de Janeiro de 2020

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br