

Ana Luísa Lamounier Costa

**AVALIAÇÃO DO DISCURSO E DO PROCESSAMENTO VISUAL COMO  
MARCADORES BIOLÓGICOS DA ESQUIZOFRENIA**

BRASÍLIA, 2021  
**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ANA LUÍSA LAMOUNIER COSTA**

**AVALIAÇÃO DO DISCURSO E DO PROCESSAMENTO VISUAL COMO  
MARCADORES BIOLÓGICOS DA ESQUIZOFRENIA**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Orientador: Prof. Dr. Rafael Souto Maior

Coorientador: Prof. Dr. Fábio Viegas Caixeta

BRASÍLIA

2021

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esse trabalho àqueles cujas mentes sofrem. Que eles falem e sejam ouvidos.  
E que ninguém duvide do que eles vêem.

## **AGRADECIMENTOS**

Um doutorado não se faz sozinha.

Agradeço em primeiro lugar aos pacientes, familiares e demais voluntários, cujas identidades estão protegidas pelo anonimato da ciência, por terem cedido seu tempo e atenção para entrevistas e testes intermináveis. Agradeço ainda ao meu orientador, Prof. Rafael Maior e meu coorientador, Prof. Fábio Caixeta, pela assistência e amizade prestadas durante esta jornada, bem como pelas críticas fundamentais para a conclusão deste processo. Minha mãe, Dorcas Lamounier Costa, médica e professora, participou da pesquisa, auxiliou na análise estatística e criticou a tese; seu amor maternal fez dela uma ferrenha contribuinte do trabalho. A residente de psiquiatria Gesica Cristina da Cunha Meireles, em breve uma brilhante psiquiatra, foi de auxílio interminável nas etapas finais da execução do projeto e fundamental para a conclusão da pesquisa. Os demais residentes e médicos do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP) que estiveram comigo durante os últimos anos foram vitais na identificação de participantes. Não poderia deixar de mencionar o médico Fernando Silva da Silveira, meu primeiro colaborador quando ainda era um estudante, que foi responsável pela construção de uma das tarefas utilizadas na coleta de dados. Minha banca de qualificação, composta pela Prof. Márcia Mortari e Prof. Rui Moraes, ofereceu valiosas observações que foram incorporadas na tese. Por fim, os diretores do HSVP, Paulo Henrique Porto e Inez Ortega, a antiga diretora Vanessa Luiz da Silva, assim como o coordenador da residência médica, Márcio Jupuriti Drago, foram infinitamente compreensivos com minhas solicitações ao longo desses anos e proporcionaram o ambiente necessário para a execução da pesquisa.

*“A ciência está longe de ser um instrumento perfeito  
de conhecimento. É apenas o melhor que temos”*

*(Carl Sagan)*

## RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno mental com prevalência em torno de 1,4 a 4,6 por mil habitantes, sendo responsável por uma grande carga individual e social de incapacidade e perdas econômicas. Atualmente, seu diagnóstico é baseado na apresentação clínica, com auxílio de manuais diagnósticos como DSM-5 e CID-10. O aspecto biológico da esquizofrenia é evidente, com grande produção de pesquisas sobre as causas genéticas e ambientais da doença, bem como seus correlatos anatômicos, de imagem e neurofarmacológicos. Ainda assim, não existem biomarcadores que permitam a realização de um diagnóstico objetivo e observador independente. Alterações do processamento sensorial e da linguagem na esquizofrenia têm sido amplamente estudados e apresentam características que os colocam como candidatos a biomarcadores. Na presente pesquisa, foram estudadas a sensibilidade à ilusão de Müller-Lyer e análise automatizada do discurso em pacientes com esquizofrenia e familiares. Foi realizada uma revisão sistemática sobre a percepção de ilusões visuais na esquizofrenia para se estabelecer o atual entendimento sobre o tema e elencar os obstáculos metodológicos possíveis. Paralelamente, foram avaliados pacientes com esquizofrenia na tarefa com a ilusão de Müller-Lyer, na versão modificada de Brentano. Os participantes foram submetidos à entrevista estruturada da escala PANSS e parte dos seus discursos foi avaliada utilizando o software Speech Graphs<sup>®</sup>. Observou-se que pacientes com esquizofrenia crônica são mais suscetíveis à ilusão de Müller-Lyer e apresentam maiores níveis de conectividade de discurso em resposta a perguntas sequenciais do que familiares e indivíduos saudáveis, embora estas duas alterações não estejam correlacionadas entre si. A sensibilidade à ilusão está associada ao tempo de progressão do transtorno. Ademais, encontrou-se baixa associação entre a progressão dos sintomas avaliados. Os presentes resultados reforçam a necessidade de ferramentas diagnósticas mais amplas para que os parâmetros aqui avaliados possam ser futuramente empregados como biomarcadores.

## ABSTRACT

Schizophrenia is a mental disorder with a prevalence of around 1.4 to 4.6 per thousand people. It is responsible for great individual and social burden and economic losses. Nowadays, its diagnosis is based on the clinical presentation using diagnostic manuals such as DSM-5 and ICD-10. The biological aspect of schizophrenia is evident, with a large amount of research about its genetic and environmental causes, as well as its anatomical, imaging and neuropharmacological correlates. However, there are no biomarkers that allow for an objective and observer independent diagnosis. Sensory processing and language disorders in schizophrenia have been widely studied and exhibit characteristics that place them as biomarker candidates. In this research, we studied Müller-Lyer illusion and automated speech analysis using Speech Graphs<sup>®</sup> software in participants with schizophrenia and their relatives. We also conducted a systematic review about the perception of visual illusions in patients with schizophrenia to establish current understanding about the theme and list possible methodological obstacles. In parallel, patients with schizophrenia were evaluated in the Brentano modified Müller-Lyer illusion task. Participants were submitted to the PANSS structured interview and part of their speech was evaluated using Speech Graphs<sup>®</sup> software. We observed that patients with chronic schizophrenia are more susceptible to the Müller-Lyer illusion and present higher connectivity levels of speech in response to sequential queries than relatives and healthy individuals, but these disturbances are not correlated among each other. Sensitivity to the illusion is associated to disease progression time. Furthermore, we found low association between the progression of the evaluated symptoms. These results strengthen the need to develop wider diagnostic tools so that the parameters evaluated can be used as biomarkers in the future.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Exemplos de ilusões visuais
- Figura 2 – Exemplo de gráfico de análise automatizada do discurso
- Figura 3 – Diagrama de fluxo da revisão sistemática
- Figura 4 – Avaliação de risco de viés nos estudos incluídos na revisão sistemática
- Figura 5 – Ilusão de Müller-Lyer, versão de Brentano
- Figura 6 – Trecho de gráfico gerado pelo Speech Graphs mostrando os parâmetros elementares (nós e arestas)
- Figura 7 – Comparação do desempenho na percepção da ilusão de Müller-Lyer entre o grupo experimental e o grupo controle, no teste piloto
- Figura 8 – Distribuição dos participantes por idade (média  $\pm$  erro padrão)
- Figura 9 - Distribuição dos participantes por sexo
- Figura 10 - Comparação do desempenho na Ilusão de Müller-Lyer entre grupos
- Figura 11 - Comparação das medidas gerais da análise de discurso nos trechos completos
- Figura 12 - Comparação das medidas de conectividade da análise de discurso nos trechos completos
- Figura 13 - Comparação das medidas de recorrência da análise de discurso nos trechos completos
- Figura 14 - Comparação das medidas globais da análise de discurso nos trechos completos
- Figura 15 - Comparação das medidas gerais da análise de discurso nos trechos de comprimento 10
- Figura 16 - Comparação das medidas de conectividade da análise de discurso nos trechos de comprimento 10
- Figura 17 - Comparação das medidas de recorrência da análise de discurso nos trechos de comprimento 10
- Figura 18 - Comparação das medidas globais da análise de discurso nos trechos de comprimento 10
- Figura 19 - Comparação das medidas gerais da análise de discurso nos trechos de comprimento 5
- Figura 20 - Comparação das medidas de conectividade da análise de discurso nos trechos de comprimento 5

Figura 21 - Comparação das medidas de recorrência da análise de discurso nos trechos de comprimento 5

Figura 22 - Comparação das medidas globais da análise de discurso nos trechos de comprimento 5

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para a Esquizofrenia, segundo o DSM-5.

Quadro 2 – Critérios diagnósticos para a Esquizofrenia, segundo a CID-10.

Quadro 3 – Parâmetros de análise de discurso.

Quadro 4 – Lista de provérbios utilizadas na avaliação do discurso.

Quadro 5 – Lista de similaridades utilizadas na avaliação do discurso.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos sobre a ilusão de inversão de profundidade selecionados para a revisão sistemática.

Tabela 2 – Estudos sobre ilusões óptico-geométricas selecionados para a revisão sistemática.

Tabela 3 – Estudos sobre ilusões de contorno selecionados para a revisão sistemática.

Tabela 4 – Estudos sobre ilusões de movimento selecionados para a revisão sistemática.

Tabela 5 – Estudos sobre outras ilusões selecionados para a revisão sistemática.

Tabela 6 – Perfil sociodemográfico dos participantes do teste piloto.

Tabela 7 – Perfil sociodemográfico dos participantes do teste da ilusão de Müller-Lyer.

Tabela 8 – Perfil sociodemográfico dos participantes da análise de discurso.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ADT</b>	Do inglês <i>Average Total Degree</i> (Grau Total Médio)
<b>ASP</b>	Do inglês <i>Average Shortest Path</i> (Caminho Mais Curto Médio)
<b>CC</b>	Do inglês <i>Average Clustering Coefficient</i> (Coeficiente de Agregação Médio)
<b>CID-10</b>	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, 10ª revisão
<b>CNTRICS</b>	Do inglês <i>Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia</i>
<b>CTRL</b>	Controles saudáveis
<b>D</b>	Do inglês <i>Density</i> (Densidade)
<b>DI</b>	Do inglês <i>Diameter</i> (Diâmetro)
<b>DALY</b>	Do inglês <i>Disability Adjusted Life Years</i> (Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade)
<b>DNA</b>	Do inglês <i>Deoxyribonucleic Acid</i> (Ácido Desoxirribonucleico)
<b>DSM-III</b>	Do inglês <i>Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, third edition</i>
<b>DSM-IV</b>	Do inglês <i>Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>
<b>DSM-5</b>	Do inglês <i>Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, fifth edition</i>
<b>FAM</b>	Familiares de pacientes com esquizofrenia
<b>Fepecs</b>	Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências de Saúde
<b>FS</b>	Faculdade de Ciências da Saúde
<b>GBD</b>	Do inglês <i>Global Burden of Disease</i> (Carga Mundial de Morbidade)
<b>HSVP</b>	Hospital São Vicente de Paulo
<b>L1</b>	Do inglês <i>Loops with 1 Node</i> (Ciclos de 1 Nó)
<b>L2</b>	Do inglês <i>Loops with 2 Nodes</i> (Ciclos de 2 Nós)
<b>L3</b>	Do inglês <i>Loops with 3 Nodes</i> (Ciclos de 3 Nós)

<b>LCC</b>	Do inglês <i>Largest Connected Component</i> (Maior Componente Conectado)
<b>LSC</b>	Do inglês <i>Largest Strongly Connected Component</i> (Maior Componente Fortemente Conectado)
<b>OP</b>	Organização Perceptual
<b>PANSS</b>	Do inglês <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> (Escala das Síndromes Positiva e Negativa)
<b>PIS</b>	Ponto de Igualdade Subjetiva
<b>PE</b>	Do inglês <i>Parallel Edges</i> (Arestas Paralelas)
<b>PRISMA</b>	Do inglês <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
<b>PROSPERO</b>	Do inglês <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
<b>RDoC</b>	Do inglês <i>Research Domain Criteria</i>
<b>RE</b>	Do inglês <i>Repeated Edges</i> (Arestas Repetidas)
<b>SCZ-1</b>	Indivíduos com menos de 30 dias de sintomas do espectro da esquizofrenia
<b>SCZ-C</b>	Indivíduos com mais de 20 anos de diagnóstico de esquizofrenia
<b>SCZ-M</b>	Indivíduos com 31 dias a 20 anos de sintomas do espectro da esquizofrenia ou diagnóstico de esquizofrenia
<b>SES/DF</b>	Secretaria de Saúde do Distrito Federal
<b>TCE</b>	Traumatismo Cranioencefálico
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>UnB</b>	Universidade de Brasília
<b>YLD</b>	Do inglês <i>Years Lived with Disability</i> (Anos vividos com Incapacidade)

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
1.1 Aspectos históricos .....	14
1.2 Epidemiologia .....	15
1.3 Apresentação clínica e diagnóstico .....	16
1.4 Neurobiologia.....	21
1.5 Marcadores biológicos .....	22
1.6 O processamento visual na esquizofrenia .....	24
1.7 A linguagem como um biomarcador .....	26
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>28</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>30</b>
3.1 Objetivo geral.....	30
3.2 Objetivos específicos .....	30
<b>4 REVISÃO SISTEMÁTICA .....</b>	<b>31</b>
4.1 Critérios de elegibilidade.....	31
4.2 Fontes de busca .....	32
4.3 Classificação das ilusões.....	33
4.4 Risco de viés .....	33
4.5 Resultados e discussão .....	34
<b>5 MÉTODO - ESTUDO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>42</b>
5.1 Considerações éticas.....	42
5.2 Testes experimentais.....	43
5.2.1 Teste piloto.....	43
5.2.2 Amostragem.....	43
5.2.3 Diagnóstico .....	44
5.2.4 Critérios de inclusão.....	45
5.2.5 Critério de exclusão.....	46

5.2.6 Aparato e estímulo .....	46
5.2.7 Protocolo experimental.....	50
5.3.1 Desempenho na ilusão de Müller-Lyer.....	52
5.3.2 Análise de discurso .....	53
5.3.3 Correlações entre a percepção da Ilusão de Müller-Lyer e a análise de discurso .....	53
<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>54</b>
6.1 Teste piloto .....	54
6.2 Descrição da amostra .....	55
6.3 Ilusão de Müller-Lyer .....	58
6.4 Análise de discurso.....	59
6.5 Correlação entre a percepção da ilusão de Müller-lyer e a análise de discurso	
68	
<b>7 DISCUSSÃO .....</b>	<b>70</b>
7.1 Ilusão de Müller-Lyer .....	70
7.2 Análise de discurso.....	72
7.3 Correlações entre os parâmetros observados .....	74
<b>8 CONCLUSÃO .....</b>	<b>76</b>
<b>9 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>77</b>
<b>APÊNDICE A – TCLE.....</b>	<b>91</b>
<b>APÊNDICE B – ARTIGO PUBLICADO .....</b>	<b>93</b>
<b>ANEXO A – PROTOCOLO SUBMETIDO AO PROSPERO.....</b>	<b>94</b>
<b>ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO CEP/UNB.....</b>	<b>105</b>
<b>ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO CEP/FEPECS .....</b>	<b>121</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

Talvez nenhum transtorno mental tenha moldado a psiquiatria como prática médica e campo de pesquisa científica como a esquizofrenia. Embora descrições de delírios, paranoia e outros sintomas de “loucura”, como assim era chamada, já existissem desde os primeiros médicos gregos, foi com Emil Kraepelin (1856-1926) e Eugen Bleuler (1857-1939) que o conceito do que hoje se chama esquizofrenia começou a ser formado [1]

As primeiras descrições de transtornos que afetavam jovens e frequentemente progrediam para deterioração crônica começaram em meados do século XIX, quando o francês Bénédict Morel cunhou o termo “*démence precoce*”, ao mesmo tempo que Thomas Clouston se referia à “insanidade adolescente” na Escócia e Karl Ludwig Kahlbaum à catatonia na Alemanha. Kraepelin integrou estes conceitos heterogêneos usando o termo “*dementia praecox*”, evitando propor sintomas patognomônicos por acreditar que a validação final da entidade nosológica viria de conhecimentos da neuropatologia, fisiologia e bioquímica do cérebro, enquanto o papel da pesquisa clínica consistiria em identificar padrões replicáveis de intercorrelações entre sintomas, curso e prognóstico [2].

Seu contemporâneo Bleuler, substituindo o termo “*dementia praecox*” por “esquizofrenia”, foi responsável pela noção de que esta não seria uma entidade nosológica única, mas um grupo de doenças que deveria ser tratado no plural. Também no contraponto a Kraepelin, Bleuler distinguiu uma hierarquia sindrômica que consistia em sintomas básicos ou obrigatórios, como perturbações do pensamento, afeto, volição e isolamento social, assim como sintomas acessórios ou suplementares, incluindo alucinações, delírios e cisão do eu.

Nas décadas que se seguiram, as novas definições da esquizofrenia seguiram em algum grau as noções kraepelinianas e bleulerianas, já plenamente estabelecidas na literatura médica. Especialmente relevante foi a descrição dos sintomas de primeira ordem por Kurt Schneider (1887-1967): pensamentos audíveis, vozes discutindo sobre o paciente, vozes comentando as ações do paciente, experiências de influências corporais, roubo de pensamento e outras interferências com o pensamento, difusão do pensamento, percepção delirante e experiências envolvendo

impulsos e sentimentos gerados externamente. Este grupo de sintomas deveria ter um peso decisivo no diagnóstico da esquizofrenia, segundo Schneider, e sua influência persiste até os dias atuais na sua incorporação no DSM-III [3], CID-10 [4] e RDC [5].

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA

As investigações epidemiológicas da esquizofrenia existem há mais de um século, quando a médica Jenny Koller publicou a primeira pesquisa sobre a agregação da doença em famílias de Zurique usando um estudo caso-controle envolvendo 284 pacientes de 370 indivíduos saudáveis [6]. Desde então, a despeito do crescimento de estudos epidemiológicos sobre a doença, problemas metodológicos como a importância da experiência subjetiva nos instrumentos diagnósticos e a ausência de marcadores biológicos e psicométricos têm se mostrado uma barreira para a produção de estimativas consistentes [6].

A maior parte dos estudos revela uma prevalência da esquizofrenia entre 1,4 e 4,6 por 1000, mas taxas muito mais baixas ou muito mais altas são encontradas em alguns nichos populacionais. Isso pode refletir diferenças de prevalências reais ou apenas a variabilidade dos instrumentos de medição, levando a resultados falsamente discrepantes. Uma revisão sistemática conduzida de estudos publicados entre 1965 e 2002 em 46 países revelou uma prevalência média populacional de 3,3 por mil habitantes, com expressiva variabilidade temporal e espacial [7]. Estes dados são congruentes com os achados do estudo de Carga Global de Doença de 2016 (Global Burden of Disease Study – GBD), que trazem uma estimativa de 0,28% [8]. Da mesma maneira, estudos de incidência mostram variações importantes, girando em torno de 0,17 a 0,54 por 1000 habitantes por ano, com uma redução de duas a três vezes após a introdução do DSM-III, provavelmente refletindo um estreitamento dos critérios diagnósticos para o transtorno [6]. De modo geral, não são vistas diferenças de gênero importantes na incidência e prevalência da doença [8] ainda que existam diferenças claras no aspecto clínico, discutidas adiante.

A esquizofrenia traz uma carga significativa em termos de Anos Vividos com Incapacidade (do inglês: Years Lived with Disease – YLDs) e Anos de Vidas Perdidos Ajustados por Incapacidade (do inglês: Disability Adjusted Life Years – DALYs). Dentre as 310 doenças avaliadas no GBD 2016, esquizofrenia se coloca em décimo

segundo lugar em termos de DALYs [8]. Porque o pico desta carga está situado na faixa etária de 25 a 54 anos, quando indivíduos tendem a ser economicamente produtivos, os impactos econômicos para os pacientes, suas famílias e comunidades são significativos [8]. Isso é especialmente relevante em países de média e baixa renda, onde as estruturas de cuidados em saúde e o suporte social que poderiam mudar o impacto da esquizofrenia são escassos [9].

### 1.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Os sintomas da esquizofrenia podem ser divididos em três tipos: positivos, negativos e déficits cognitivos. Os sintomas positivos caracterizam-se pela perda do contato com a realidade, como delírios e alucinações. Embora não estejam presentes em todas as formas de esquizofrenia, podem ser considerados definidores da síndrome psicótica. Sintomas negativos, por outro lado, consistem em decréscimos de funções psicológicas, como embotamento afetivo, empobrecimento cognitivo, perda da motivação e retraimento social. Por fim, os sintomas cognitivos caracterizam-se por perda do desempenho de uma gama de funções cognitivas, como atenção, fluência verbal e memória. De modo geral, sintomas positivos evoluem em surtos e remissões, enquanto os sintomas negativos apresentam uma evolução mais crônica, associando-se com perdas funcionais a longo prazo [10, 11].

O diagnóstico da esquizofrenia é essencialmente clínico, baseado na história e na avaliação do estado mental do paciente. Manuais diagnósticos, como o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição (Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders Fifth Edition - DSM-5) [12] e a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) [4] são importantes para aumentar a confiabilidade diagnóstica entre avaliadores. Ambos seguem os critérios de Feighner [13]: descrição clínica, estudos laboratoriais, delimitação de outros transtornos, estudos de seguimento e estudos de família. Apesar de algumas diferenças, eles mostram grande concordância quanto à definição da esquizofrenia, com foco na distorção do pensamento e da sensopercepção, além do embotamento afetivo. Os critérios também levam em conta a evolução da doença e exigem a exclusão de diagnósticos diferenciais, como transtornos de humor, transtornos mentais orgânicos ou transtornos psicóticos induzidos por uso de drogas.

Quadro 1 - Critérios diagnósticos para a Esquizofrenia, segundo o DSM-5

### **Critérios diagnósticos para Esquizofrenia (295.90), segundo o DSM-5**

A. Dois (ou mais) dos itens a seguir, cada um presente por uma quantidade significativa de tempo durante um período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso). Pelo menos um deles deve ser (1), (2) ou (3):

1. Delírios.
2. Alucinações.
3. Discurso desorganizado.
4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico.
5. Sintomas negativos (i.e., expressão emocional diminuída ou avolia).

B. Por período significativo de tempo desde o aparecimento da perturbação, o nível de funcionamento em uma ou mais áreas importantes do funcionamento, como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado, está acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou, quando o início se dá na infância ou na adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de funcionamento interpessoal, acadêmico ou profissional).

C. Sinais contínuos de perturbação persistem durante, pelo menos, seis meses. Esse período de seis meses deve incluir no mínimo um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que precisam satisfazer ao Critério A (i.e., sintomas da fase ativa) e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas listados no Critério A presentes em uma forma atenuada (p. ex., crenças esquisitas, experiências perceptivas incomuns).

D. Transtorno esquizoafetivo e transtorno depressivo ou transtorno bipolar com características psicóticas são descartados porque 1) não ocorreram episódios depressivos maiores ou maníacos concomitantemente com os sintomas da fase ativa, ou 2) se episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve em relação aos períodos ativo e residual da doença.

E. A perturbação pode ser atribuída aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica.

F. Se há história de transtorno do espectro autista ou de um transtorno da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é realizado somente se delírios ou alucinações proeminentes, além dos demais sintomas exigidos de esquizofrenia, estão também presentes por pelo menos um mês (ou menos, se tratados com sucesso).

*Especificar se:*

Os especificadores de curso a seguir devem somente ser usados após um ano de duração do transtorno e se não estiverem em contradição com os critérios de curso diagnóstico.

**Primeiro episódio, atualmente em episódio agudo:** A primeira manifestação do transtorno atende aos sintomas diagnósticos definidos e ao critério de tempo. Um *episódio agudo* é um período de tempo em que são satisfeitos os critérios de sintomas.

**Primeiro episódio, atualmente em remissão parcial:** *Remissão parcial* é um período de tempo durante o qual é mantida uma melhora após um episódio anterior e em que os critérios definidores do transtorno são atendidos apenas em parte.

**Primeiro episódio, atualmente em remissão completa:** *Remissão completa* é um período de tempo após um episódio anterior durante o qual não estão presentes sintomas específicos do transtorno.

**Episódios múltiplos, atualmente em episódio agudo:** Múltiplos episódios podem ser determinados após um mínimo de dois episódios (i.e., após um primeiro episódio, uma remissão e pelo menos uma recaída).

**Episódios múltiplos, atualmente em remissão parcial**

**Episódios múltiplos, atualmente em remissão completa**

**Contínuo:** Os sintomas que atendem aos critérios de sintomas diagnósticos do transtorno permanecem durante a maior parte do curso da doença, com períodos de sintomas em nível subclínico muito breves em relação ao curso geral.

**Não especificado**

*Especificar se:*

**Com catatonia**

*Especificar a gravidade atual:*

A gravidade é classificada por uma avaliação quantitativa dos sintomas primários de psicose, o que inclui delírios, alucinações, desorganização do discurso, comportamento psicomotor anormal e sintomas negativos. Cada um desses sintomas pode ser classificado quanto à gravidade atual (mais grave nos últimos sete dias) em uma escala com 5 pontos, variando de 0 (não presente) a 4 (presente e grave).

**Nota:** O diagnóstico de esquizofrenia pode ser feito sem a utilização desse especificador de gravidade.

*Quadro 2 - Critérios diagnósticos para a Esquizofrenia, segundo a CID-10*

**Critérios diagnósticos para Esquizofrenia (F20.x), segundo a CID-10**

Esta categoria geral inclui as variedades comuns da esquizofrenia, bem como algumas variedades menos comuns e distúrbios intimamente relacionados.

**F20.0 - F20.3**

*Critérios gerais para os tipos de Esquizofrenia Paranoide, Hebefrênica, Catatônica e Indiferenciada:*

**G1:** Pelo menos um dos sintomas e sinais das síndromes listados abaixo no item (1) ou pelo menos dois dos sintomas e sinais listados no item (2) devem estar presentes durante a maior parte do tempo de um episódio de doença psicótica, durando pelo menos um mês (ou pelo menos algum tempo durante grande parte do dia).

(1) Pelo menos um dos seguintes:

- a) Eco de pensamento, inserção ou bloqueio de pensamento ou irradiação de pensamento.
- b) Delírios de controle, influência ou passividade, claramente relacionados a movimentos do corpo ou membros ou pensamentos, ações ou sensações específicas; percepção delirante.
- c) Vozes alucinatórias fazendo um comentário contínuo sobre o comportamento do paciente ou discutindo entre si ou outros tipos de vozes alucinatórias vindas de alguma parte do corpo.
- d) Delírios persistentes de outros tipos, culturalmente inapropriados e completamente impossíveis, tais como identidade religiosa ou política, poderes e habilidades sobre-humanos (ex., ser capaz de controlar o tempo ou entrar em comunicação com seres alienígenas).

(2) Ou pelo menos dois dos seguintes:

- e) Alucinações persistentes em qualquer modalidade, que ocorram cotidianamente durante pelo menos um mês, quando acompanhadas por delírios (que podem ser fugazes ou meio formados) sem conteúdo afetivo claro ou quando acompanhadas por ideias supervalorizadas persistentes.
- f) Neologismos, quebras ou interpolação no curso do pensamento, resultando em incoerência ou fala irrelevante.

g) Comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada ou flexibilidade cêrea, negativismo, mutismo e estupor.

h) Sintomas "negativos" como apatia marcante, escassez de fala e embotamento ou incongruência de respostas emocionais (deve estar claro que estas não são devidas a depressão ou medicação neuroléptica).

**G2:** Critérios de exclusão mais comumente usados: Se o paciente também preenche critérios para episódio maníaco (F30) ou episódio depressivo (F32), os critérios listados sob G1.1 e G1.2 acima devem ser preenchidos antes do desenvolvimento do distúrbio de humor.

**G3:** O distúrbio não deve ser atribuído a doença cerebral orgânica ou a álcool ou intoxicação relacionada a drogas, dependência ou abstenção.

#### Comentários:

Ao avaliar a presença destas experiências e comportamentos subjetivos anormais deve-se tomar cuidado especial para se evitar afirmações verdadeiro-falso, especialmente quando estão envolvidas formas de expressão e comportamento cultural ou subculturalmente influenciadas ou um nível inferior de inteligência.

Em vista da considerável variação do curso dos distúrbios esquizofrênicos, pode ser desejável (especialmente para fins de pesquisa) especificar o padrão do curso utilizando um quinto caráter. O curso usualmente não deve ser codificado a menos que tenha havido um período de observação de pelo menos um ano.

#### Padrão do Curso:

**F20.x0:** Contínuo (sem remissão de sintomas psicóticos ao longo do período de observação);

**F20.x1:** Episódico, com um desenvolvimento progressivo de sintomas "negativos" em intervalos entre os episódios psicóticos;

**F20.x2:** Episódico, com sintomas "negativos" persistentes, porém não progressivos nos intervalos entre os episódios psicóticos;

**F20.x3:** Episódico, em remissão (com remissões completas ou virtualmente completas entre episódios psicóticos);

**F20.x4:** Remissão incompleta;

**F20.x5:** Remissão completa ou virtualmente completa;

**F20.x8:** Outro padrão de curso;

**F20.x9:** Curso incerto, período de observação demasiado curto.

#### F20.0 Esquizofrenia Paranoide

A. Os critérios gerais para Esquizofrenia (F20.0-F20.3 acima) devem ser satisfeitos.

B. Delírios ou alucinações devem ser proeminentes (tais como delírios de perseguição, referência, nascimento especial, missão especial, transformação corporal ou inveja; vozes ameaçadoras ou de comando, alucinações de odor ou sabor, sensações sexuais ou outras sensações corporais).

C. Embotamento ou incongruência de afeto, sintomas catatônicos ou fala incoerente não devem dominar o quadro clínico, embora possam estar presentes em um grau suave.

#### F20.1 Esquizofrenia Hebefrênica

A. Os critérios gerais para Esquizofrenia (F20.0-F20.3) acima devem ser preenchidos.

B. (1) ou (2):

(1) Afeto embotado ou raso, definido e sustentado;

(2) Afeto incongruente ou inapropriado definido e sustentado.

C. (1) ou (2):

(1) Comportamento sem objetivo e desarticulado ao invés de direcionado para uma meta;

(2) Distúrbio de pensamento definido manifestando-se como fala desarticulada, vaga ou incoerente.

D. Alucinações ou delírios não devem dominar o quadro clínico, embora possam estar presentes em um grau suave.

### **F20.2 Esquizofrenia catatônica**

A. Os critérios gerais para Esquizofrenia (F20.0 - F20.3 acima) devem finalmente ser satisfeitos, embora isso possa não ser possível inicialmente se o paciente não estiver se comunicando.

B. Durante um período de pelo menos duas semanas, um ou mais dos seguintes comportamentos catatônicos deve mostrar-se proeminente:

(1) Estupor (diminuição marcante na capacidade de reação ao ambiente e redução de movimentos e atividade espontânea) ou mutismo;

(2) Excitação (atividade motora aparentemente sem propósito, não influenciada por estímulos externos);

(3) Postura inadequada (assumir e manter voluntariamente posturas inadequadas ou bizarras);

(4) Negativismo (uma resistência, aparentemente sem motivo, a todas as instruções ou tentativas de ser movido ou a movimentos na direção contrárias);

(5) Rigidez (manutenção de uma postura rígida contra esforços para ser movido);

(6) Flexibilidade cérea (manutenção de membros e do corpo em posições externamente impostas);

(7) Automatismo de comando (obediência automática a instruções).

C. Outros precipitantes possíveis do comportamento catatônico, incluindo doença cerebral e distúrbio metabólico, foram excluídos.

### **F20.3 Esquizofrenia Indiferenciada**

A. Os critérios gerais para Esquizofrenia (F20.0 - F20.3) acima devem ser preenchidos.

B. (1) ou (2):

(1) Há sintomas insuficientes para satisfazer os critérios de quaisquer dos subtipos F20.0,.1,.4 ou .5;

(2) Há tantos sintomas que os critérios para mais de um dos subtipos listados em B(1) acima são preenchidos.

### **F20.5 Esquizofrenia Residual**

A. Os critérios gerais para esquizofrenia (F20.0 - F20.3 acima) devem ter sido preenchidos em algum momento no passado, mas não são preenchidos no presente.

B. Pelo menos quatro dos seguintes sintomas "negativos" estiveram presentes ao longo dos doze meses anteriores:

(1) Lentidão psicomotora;

(2) Embotamento definido de afeto;

(3) Passividade e falta de iniciativa;

(4) Pobreza da qualidade ou conteúdo da fala;

(5) Comunicação não verbal pobre através de expressão facial, contato olho a olho, modulação da voz ou postura;

(6) Desempenho social e autocuidado deficientes.

### **F20.6 Esquizofrenia simples**

A. Desenvolvimento lentamente progressivo ao longo de um período de pelo menos um ano, de todos os três dos seguintes:

(1) Uma mudança significativa e consistente na qualidade geral de alguns dos aspectos do comportamento pessoal, manifestado como perda de impulso e interesse, falta de objetivo, ociosidade, uma atitude introspectiva e de retraimento social.

(2) Surgimento gradual e aprofundamento de sintomas "negativos", tais como apatia marcada, escassez de fala, lentidão, embotamento de afeto, passividade e falta de iniciativa e comunicação verbal pobre (através de expressão facial, contato olho a olho, modulação da voz e postura).

B. Ausência, a qualquer momento, das experiências subjetivas anormais relacionadas em G1 em F20.0-F20.3 e de alucinações ou delírios bem formados de qualquer tipo, ou seja, o indivíduo jamais deve ter preenchido os critérios para qualquer outro tipo de esquizofrenia ou qualquer outro tipo de distúrbio psicótico.

C. Ausência de evidências de demência ou qualquer distúrbio mental orgânico listado na seção F0.

#### **F20.8 Outra esquizofrenia**

#### **F20.9 Esquizofrenia não especificada**

Embora seja considerada prototípica dos transtornos psicóticos, outros transtornos podem exibir características parecidas e devem ser excluídos para um adequado diagnóstico. Os principais diagnósticos diferenciais são as outras psicoses não-orgânicas, como transtornos de humor, transtorno esquizoafetivo, transtorno psicótico breve, transtorno esquizofreniforme e transtorno delirante persistente. Por este motivo, é importante a investigação do tempo de adoecimento, da presença de sintomas de humor, o grau de bizarrice dos delírios e a presença de outros sintomas da esquizofrenia além do delírio. Ademais, transtornos psicóticos orgânicos desencadeados por doenças clínicas, como neurosífilis, lúpus, epilepsia do lobo temporal e síndrome de Wernick-Korsakoff devem ser consideradas antes do estabelecimento do diagnóstico definitivo de esquizofrenia [14].

### 1.4 NEUROBIOLOGIA

A esquizofrenia possui uma alta herdabilidade, com fatores genéticos contribuindo significativa, porém não exclusivamente, para o surgimento da doença. Trata-se de uma doença poligênica, relacionada a alterações de alta penetrância, como variações de números de cópia (copy number variants – CNV) [15,16] e variações raras e *de novo* [17], envolvendo genes relacionados a diversas funções que incluem regulação da transcrição neuronal, transporte celular, migração neuronal, transmissão sináptica, desenvolvimento cortical [18]. Além disso, Estudos de Associação Genômica Ampla (Genome Wide Association Studies – GWAS) identificaram mais de 108 loci independentes de baixa penetrância envolvendo a transmissão glutamatérgica, sinalização de cálcio e regulação da função sináptica [20]. Mecanismos epigenéticos, como metilação de DNA e acetilação de histonas, também estão implicados na biologia da esquizofrenia [20].

Fatores ambientais também foram relacionados com o desenvolvimento da esquizofrenia, como infecções prenatais [21], deficiências nutricionais [22] e complicações da gestação e do parto [23]. Outras variáveis epidemiológicas, como urbanização do ambiente de moradia, migração, violência na infância, status socioeconômico, trauma e uso de cannabis também têm sido relacionados ao surgimento do transtorno [23,24]. Alguns destes fatores também se relacionam a outras doenças, como retardo mental, autismo, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e epilepsia [25]. Os mecanismos biológicos da interação gene-ambiente ainda não são conhecidos e a exploração destes fatores pode contribuir substancialmente para a prevenção da doença e para o incremento dos atuais modelos neurodesenvolvimentais da esquizofrenia.

Algumas alterações estruturais encefálicas foram relacionadas à esquizofrenia, como redução da substância cinzenta e disfunções da substância branca no lobo temporal [14]. Além disso, pacientes com esquizofrenia apresentam redução do volume encefálico total e aumento ventricular [26] e alterações da conectividade córtico-cortical [27]. Estas alterações são inespecíficas, superpostas a outros transtornos. Não foram descritas alterações específicas da esquizofrenia que possam ser usadas para o seu diagnóstico.

Do ponto de vista neurofarmacológico, dois neurotransmissores foram consistentemente relacionados à esquizofrenia: o glutamato e a dopamina [28]. O envolvimento da dopamina na esquizofrenia foi aventado na década de 70, com múltiplas evidências subsequentes [29–32]. Mais recentemente, o envolvimento do glutamato, especificamente por disfunção dos receptores do tipo NMDA, tem sido relacionado à patogenia desta doença [33,34].

## 1.5 MARCADORES BIOLÓGICOS

Como visto anteriormente, o diagnóstico psiquiátrico se baseia em uma listagem de descrições de comportamentos, que agrupam síndromes e constituem o diagnóstico final. Até o presente momento, não existem correlatos biológicos que permitam diferenciar os transtornos mentais entre si, ou compreender a heterogeneidade existente dentro do mesmo diagnóstico. As manifestações sindrômicas constituem a expressão clínica do diagnóstico, mas não há fundamentação das bases biológicas que permitam agrupar tais manifestações em

um mesmo grupo, ou separar manifestações diferentes em subtipos diferentes. Com isso, os manuais diagnósticos não lidam propriamente com diagnósticos nosológicos e carecem de poder preditivo quanto ao manejo terapêutico ou desfecho do quadro. Da mesma forma, por dependerem da manifestação sintomática, estes critérios não permitem identificar indivíduos em fase pré-clínica que possuam risco aumentado de desenvolver a doença.

Biomarcadores são definidos como uma subcategoria de sinais clínicos, ou seja, indicações objetivas do estado clínico, que podem ser medidas acuradamente e reproduzidas. Eles não correlacionam necessariamente com a experiência do paciente podendo estar presentes em variações que são indetectáveis e não afetam o estado de saúde [35]. Endofenótipos, por sua vez, são fenômenos biológicos ou psicológicos que se encontram na cadeia causal entre contribuições genéticas para um transtorno e os sintomas diagnosticáveis da psicopatologia [36]

Ainda que as pesquisas recentes apontadas acima tenham mostrado evidências concretas de fatores biológicos relacionados à esquizofrenia, o diagnóstico deste transtorno permanece centrado na identificação de sintomas, como descritos no DSM-5 e CID-10. Isso resulta em grupos sindrômicos altamente heterogêneos, com ampla discrepância funcional e prognóstica. A centralização do diagnóstico na apresentação clínica também impede a identificação de risco, uma vez que indivíduos assintomáticos não podem ser separados da população normal com base nos critérios presentes nos manuais. Por fim, as relações entre as categorias diagnósticas e as medidas biológicas e comportamentais é frágil colocando em xeque a própria validade destas categorias [37].

Ao contrário de outras áreas biomédicas, como a pesquisa do câncer e diabete, não existem biomarcadores de rotina na psiquiatria [38]. Isso se relaciona bidirecionalmente com os modelos diagnósticos em uso: por um lado, a ausência de biomarcadores torna os manuais diagnósticos o padrão para a clínica e a pesquisa psiquiátrica; por outro, a heterogeneidade biológica das categorias diagnósticas usadas, bem como sua superposição sintomatológica, dificultam a pesquisa transversal de marcadores.

Iniciativas como a Research Domain Criteria (RDoC) propõem novos modelos de classificação de transtornos mentais baseados em medidas biológicas e dimensões observáveis do comportamento, focando no desenvolvimento de métodos de quantificação em neurociência cognitiva que permitam alinhar os construtos

comportamentais às bases genéticas, moleculares e fisiológicas do comportamento [39]. O projeto RDoC foi concebido com o intuito de “desenvolver, para a finalidade de pesquisa, novas formas de [estudar] transtornos mentais baseados em dimensões de comportamento observável e medidas neurobiológicas” [40]. Ao se estruturar como um programa translacional, que direciona as pesquisas para as operações básicas do comportamento e do funcionamento cerebral, ele tira o foco da psicopatologia e síndromes clínicas, proporcionando uma matriz de pesquisa que tem como subprodutos potenciais biomarcadores e endofenótipos. É possível ainda que os biomarcadores em processo de desenvolvimento não se alinhem com os parâmetros diagnósticos usados pelo DSM-5 e a CID-10, mas sim com sintomas específicos presentes em uma subpopulação de indivíduos, até mesmo assintomáticos ou com outros diagnósticos.

## 1.6 O PROCESSAMENTO VISUAL NA ESQUIZOFRENIA

Alterações do processamento visual na esquizofrenia são menos exploradas que outros domínios cognitivos, como atenção, memória e linguagem [41] mas têm sido cada vez mais reconhecidas como um fator relacionado à gravidade da doença, estado e tratamento [42]. Alterações de diversas funções visuais têm sido consistentemente demonstradas na esquizofrenia, como percepção do movimento [43,44], discriminação da cor [45,46] e reconhecimento de faces [47,48], podendo fornecer pistas sobre alterações específicas e generalizadas no transtorno [49].

Apesar do progresso recente, muitas questões permanecem em aberto, como as relações entre percepção e cognição, sua relação com as manifestações sintomáticas e prognóstico da doença, sua função como instrumento diagnóstico e o potencial como biomarcador [49]. A relevância deste tema de pesquisa resultou na sua inclusão como um dos paradigmas promissores do projeto CNTRICS (Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) [50].

De especial interesse são as alterações da organização perceptual (OP), os processos através dos quais a informação sensorial é estruturada em padrões coerentes, como grupos, controles, perceptos inteiros e representações de objetos, que servem como base para a experiência de mundo [51]. Os déficits da OP visual, especificamente, estão relacionados a aspectos da doença como funcionamento pré-mórbido ruim, prognóstico reservado e sintomas negativos e desorganizados. Um

achado importante é que as alterações da OP visual na esquizofrenia independem do déficit generalizado causado pela doença, bem como dos medicamentos utilizados. Elas parecem não estar relacionadas a sintomas positivos, bem como à evolução da doença, estando ausentes em pacientes de primeira crise e em pessoas com risco muito alto de desenvolver a doença. Além disso, o tratamento medicamentoso parece minimizar estas alterações [52].

A testagem da organização perceptual na esquizofrenia é de difícil interpretação devido aos déficits cognitivos generalizados, que podem prejudicar a performance mesmo em tarefas simples. O uso de ilusões visuais (figura 1) pode contornar estes fatores confundidores, uma vez que a falha de um mecanismo específico ou interação contextual pode melhorar a performance na tarefa [53,54]. Sob uma perspectiva psicopatológica, os estudos de ilusão visual podem oferecer insights sobre como indivíduos com esquizofrenia percebem o mundo e como sua percepção difere de indivíduos saudáveis [51].

As ilusões visuais são um método adequado para compreender a organização perceptual, uma vez que diferentes ilusões visuais envolvem diferentes operações neurais e cognitivas [51]. Déficits perceptuais na esquizofrenia têm sido descritos desde o início da década de 50 [55–58] e estudos sobre a percepção de ilusões começaram na década seguinte [59,60]. A pesquisa mais recente sugere que pacientes com esquizofrenia apresentam anormalidades em níveis baixos [61] e altos [62] do processamento visual, assim como nos canais magno [63,64] e parvocelulares [62,65].

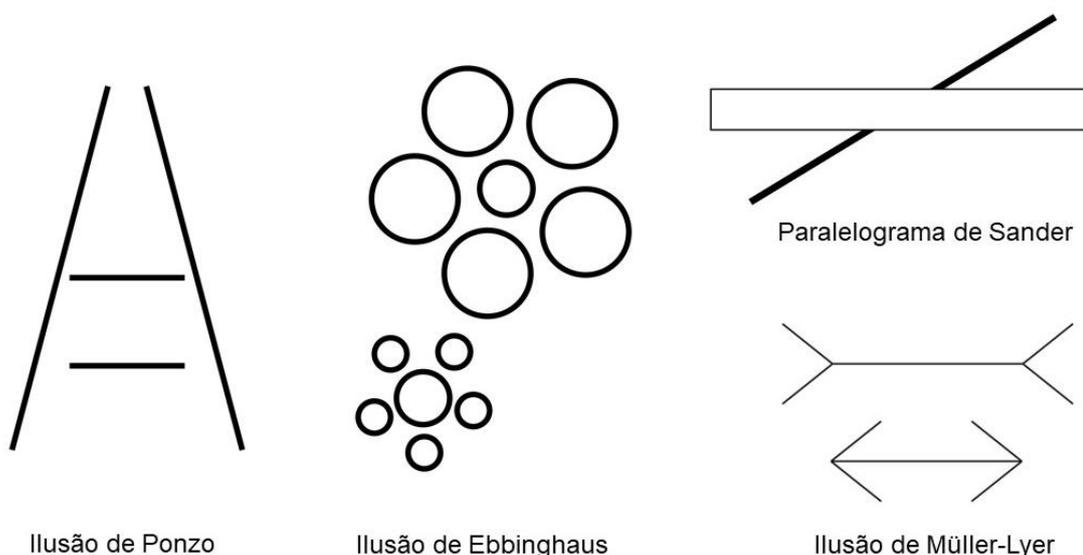


Figura 1 - Exemplos de ilusões visuais.

Alterações na percepção de ilusões visuais em pacientes com esquizofrenia foram relatadas em vários estudos, envolvendo diferentes tipos de ilusões [66–69]. Uma das mais estudadas é a ilusão de Müller-Lyer [70–73], na qual segmentos de reta do mesmo tamanho que terminam em setas convergentes ou divergentes parecem ter comprimentos diferentes. Entretanto, em função de fatores como diferenças metodológicas, heterogeneidade dos grupos de pacientes e da medicação utilizada pelos pacientes em cada estudo, os resultados são conflitantes, demandando consolidação experimental.

## 1.7 A LINGUAGEM COMO UM BIOMARCADOR

A linguagem pode estar alterada de maneiras diversas na esquizofrenia, refletindo alterações do processo de pensamento, formação e utilização de conceitos, juízos e raciocínios, como a desintegração dos conceitos, deficiência do juízo e perda de articulação lógica [74]. Na prática psiquiátrica, estas alterações psicopatológicas são avaliadas por meio do exame do estado mental na entrevista psiquiátrica, o que dá margem à subjetividade do avaliador e perda de confiabilidade interexaminador [75].

Assim como a percepção, a produção linguística é um dos construtos propostos pelo RDoC situado sob o domínio de sistemas cognitivos [76]. Linguagem e discurso oferecem uma fonte de informação sobre o pensamento humano, podendo ser analisados em termos de contexto emocional, coerência semântica e estrutura e complexidade sintática [77]. Na esquizofrenia, as alterações da linguagem costumam ser descritas em termos de coerência e coesão semântica [78], sendo estudadas desde as primeiras descrições históricas da doença.

Mais recentemente, o uso da teoria de gráficos associada à análise automatizada do discurso na esquizofrenia tem mostrado resultados promissores. Usando uma ferramenta computacional de análise de discurso, é possível converter transcrições de falas em gráficos compostos por nós, que representam as palavras, e arestas, que representam as ligações temporais entre as palavras (figura 2). A partir disso, são extraídas medidas locais e globais que permitem discriminar com alta precisão o discurso de indivíduos com esquizofrenia daqueles com mania e os saudáveis, mesmo quando artefatos de verbosidade são considerados [79].



## 2 JUSTIFICATIVA

A esquizofrenia é um transtorno mental debilitante, com prevalência de cerca de 1% da população de cerca de 200 milhões de habitantes no Brasil [83]. Em virtude dos déficits cognitivos apresentados por pacientes com este transtorno, ela é responsável por um grande prejuízo econômico, por meio do desemprego, afastamentos do trabalho e ocupação de leitos de saúde mental. Além disso, pacientes com esquizofrenia estão em maior risco de desenvolver outras doenças, como hipertensão, diabete, tuberculose e câncer, sobrecarregando os já escassos serviços de saúde [8].

Existem consideráveis esforços para compreender as bases biológicas desta doença, permitindo o diagnóstico precoce e mesmo a identificação de risco de desenvolvimento do transtorno. O esclarecimento dos mecanismos etiológicos da esquizofrenia, incluindo vulnerabilidade genética e fatores relacionados ao neurodesenvolvimento, pode permitir o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visem não somente à minimização dos sintomas, mas também a impedir o progresso e instalação de sintomas de cronificação. Por fim, a identificação de fatores moleculares, neuronais, anatômicos e processuais envolvidos na gênese dos sintomas é essencial para direcionar intervenções efetivas, sejam elas farmacológicas, eletrofisiológicas ou psicoterapêuticas.

Atualmente, todos os recursos diagnósticos que norteiam a tomada de condutas clínicas na esquizofrenia estão centrados na apresentação clínica, incluindo sintomas e evolução da doença. A heterogeneidade das manifestações da doença e considerável sobreposição a outros transtornos constituem um desafio clínico. Apesar da quantidade de tratamentos disponíveis, a diversidade de expressão sintomática e a escassez de conhecimentos sobre as bases do transtorno impede a tomada de condutas individualizada, que poderia resultar no máximo de benefício para cada paciente. Como resultado, as condutas baseadas em evidências são restritas a grandes estudos clínicos, nos quais as características dos sujeitos não refletem necessariamente o perfil específico.

Com base nisso, o trabalho focou no estudo de dois fenômenos já claramente implicados na esquizofrenia: a percepção visual e o processamento verbal. Inicialmente, foi realizada uma revisão sistemática sobre a alteração da percepção de ilusões visuais por pacientes com esquizofrenia, permitindo uma visão do status atual

do conhecimento do tema. Posteriormente, foi feito um trabalho experimental investigando a percepção da ilusão de Müller-Lyer e a análise automatizada do discurso, uma vez que a testagem simultânea de processos sensoriais e cognitivos pode fornecer pistas sobre a interação entre eles e sugerir mecanismos inovadores para a etiologia da esquizofrenia.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar e correlacionar as alterações na percepção da ilusão de Müller-Lyer e na conectividade do discurso de pacientes com esquizofrenia.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

São objetivos específicos do projeto:

- a) Examinar o status atual do conhecimento sobre alterações na percepção de ilusões visuais em pacientes com esquizofrenia por meio da realização de uma revisão sistemática sobre o tema.
- b) Avaliar e comparar indivíduos com esquizofrenia em diferentes etapas da doença, bem como familiares de primeiro grau saudáveis de indivíduos com esquizofrenia, em relação à percepção da ilusão de Müller-Lyer e à conectividade do discurso.
- c) Correlacionar a percepção da ilusão de Müller-Lyer e a conectividade de discurso;
- d) Correlacionar a percepção da ilusão de Müller-Lyer e a conectividade de discurso com as cinco síndromes quantificadas com o modelo pentagonal da escala PANSS;
- e) Correlacionar o efeito de diferentes doses de antipsicótico, calculadas como equivalentes de clorpromazina, com o desempenho na percepção da ilusão de Müller-Lyer e conectividade do discurso

## 4 REVISÃO SISTEMÁTICA

Embora existam algumas revisões narrativas sobre a percepção de ilusões visuais em pacientes com esquizofrenia [51,84], a literatura científica carece de revisões sistematizadas sobre o tema. A revisão sistemática é um instrumento poderoso para se construir um paradigma amplo e despido de viés sobre o status de conhecimento sobre um tema. Ela permite compreender a orientação das pesquisas em um espectro temporal, levantando questões sobre a heterogeneidade dos dados e questões metodológicas que possam implicar a disposição em um cenário geral.

### 4.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Esta revisão foi realizada de acordo com as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [85]. O protocolo foi registrado e aprovado pelo PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) em 27 de agosto de 2020 (CRD42020201292, Anexo A). Para ser incluídos nesta revisão, estudos da percepção de ilusões visuais em indivíduos adultos humanos precisaram seguir os seguintes critérios:

- a) População: indivíduos adultos com esquizofrenia;
- b) Intervenção: tarefas de ilusões puramente visuais (em oposição a duais ou multissensoriais)
- c) Controle: indivíduos sem transtorno mental;
- d) Desfecho: desempenho em tarefas de ilusões visuais;
- e) Tipo de estudo: na ausência de estudos experimentais sobre este tema, a revisão restringiu a estudos observacionais, como coorte, caso-controle, séries de caso ou estudos transversais.

Não foram incluídos dados não publicados, como teses e dissertações, mas autores de artigos ou resumos de simpósios com informações incompletas foram contactados para maiores informações. As referências nos estudos selecionados que foram consideradas relevantes também foram incluídas.

Artigos duplicados foram excluídos manualmente e com uso do Mendeley<sup>®</sup> Reference Manager [86] e Endnote<sup>®</sup> Web [87]. O restante dos artigos foi triado por título e resumo por dois pesquisadores independentes. Todas as discrepâncias foram discutidas e decididas por consenso.

Estudos foram excluídos se:

- a) Artigos com métodos completos não estavam disponíveis;
- b) O artigo não era original ou os resultados haviam sido publicados em outro local;
- c) Os critérios de inclusão e exclusão não se enquadravam no protocolo;
- d) O estudo havia sido publicado antes de 1980. Este critério foi incluído *post hoc* para reduzir o possível risco de viés diagnóstico em estudos realizados antes da publicação do DSM-III [3].

Todos os demais estudos foram incluídos na revisão sistemática.

Critérios de inclusão e exclusão descritos nos métodos foram cuidadosamente diferenciados de características populacionais descritas nos resultados. A intervenção foi definida como o experimento descrito nos métodos. Grupos de comparação que não eram sujeitos saudáveis foram excluídos da extração e análise de dados. Medidas de desfecho e resultados foram descritos de acordo com os estudos, mesmo quando considerados heterogêneos. Controle de viés foi definido como variáveis descritas nos métodos que poderiam enviesar os resultados e que foram discutidos de acordo com a literatura ou usados para estratificação na análise estatística. Risco de viés foi definido como variáveis potenciais que não foram descritas nos métodos, potencialmente enviesando os estudos.

#### 4.2 FONTES DE BUSCA

A estratégia de busca foi uma pesquisa ampla nas seguintes bases de dados:

- a) Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via PubMed;
- b) Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS);
- c) PsycINFO;
- d) Excerpta Medical Database (Embase);
- e) SciVerse Scopus (Scopus);
- f) Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL);
- g) Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde (IBECS);
- h) Biological Abstracts (BIOSIS);
- i) Web of Science

A coleta de dados foi feita entre os dias 29 e 31 de julho de 2020. Os termos de pesquisa incluíram ((schizophreni\* OR psychos\* OR psychot\*) AND (visual AND illusion\*)), bem como sinônimos disponíveis nos sistemas MeSH (Medical Subject Heading) e Emtree (Embase subject headings).

Pesquisadores de literatura cinzenta como pôsteres de simpósios foram contactados e solicitados a indicar as versões publicadas dos estudos. Por fim, a pesquisa foi suplementada por artigos adicionais referenciados nos estudos selecionados.

#### 4.3 CLASSIFICAÇÃO DAS ILUSÕES

Ilusões visuais foram definidas como imagens visuais que estão sujeitas as percepções variáveis que diferem da realidade física. As tarefas de ilusão visual foram divididas de acordo com a classificação de Hamburger [88] em:

- a) Ilusões de inversão de profundidade;
- b) Ilusões óptico-geométricas;
- c) Contornos ilusórios.
- d) Ilusões de movimento;

Por haver ilusões que não se enquadravam nesta classificação, foi acrescentada a categoria:

- e) Outras ilusões.

#### 4.4 RISCO DE VIÉS

Todos os estudos selecionados foram avaliados pela checklist Quality of Diagnostic Accuracy Study-2 (QUADAS-2) [89]. A qualidade metodológica de cada estudo foi individualmente pontuada em quatro domínios de medida de classificação de risco:

- a) Seleção de pacientes;
- b) Teste índice;
- c) Padrão de referência;
- d) Fluxo e tempo.

Também foram pontuados quatro domínios de aplicabilidade:

- e) Seleção de pacientes

- f) Teste índice
- g) Padrão de referência.

#### 4.5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram localizadas 890 publicações de janeiro de 1981 a julho de 2020 nas bases de dados. Após remoção de duplicados usando o software Endnote Web® e triagem manual por título e resumo, permaneceram 605 referências. Títulos e resumos destes artigos foram triados para elegibilidade, permanecendo 95 estudos relevantes. Cinquenta e cinco referências foram excluídas devido aos seguintes motivos: 1) o artigo com métodos e resultados completos não foi publicado (n=22); 2) os dados haviam sido publicados em outros locais (n=1); 3) o método não se enquadrava nos critérios descritos no PICOS (n=28); 4) a data de publicação antecedia 1980, quando o DSM-III foi publicado, criando um risco de viés para o conceito de esquizofrenia (n=4). Os 40 artigos remanescentes receberam o acréscimo de mais quatro que foram localizados nas suas citações. Um artigo foi incluído após contato direto com o autor, somando um total de 45 artigos (figura 3).

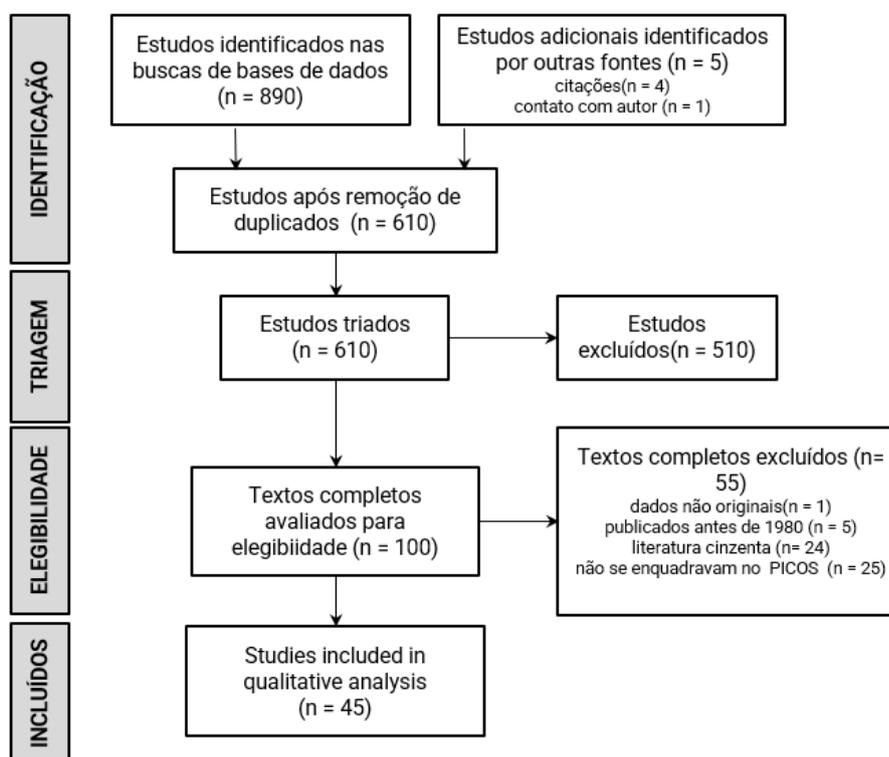


Figura 3 - Diagrama de fluxo da revisão sistemática

Nestas referências, foram analisados 65 experimentos de ilusão visual, classificados como: inversão de profundidade (n=11, tabela 1), ilusões óptico-geométricas (n=23, tabela 2), contornos ilusórios (n=9, tabela 3) e ilusões de movimento (n=6, tabela 4). Havia ainda 16 experimentos que não puderam ser classificados em qualquer destes grupos (tabela 5).

A qualidade dos estudos mostrou um alto risco de viés de seleção (95% dos artigos), bem como teste índice (26%) e aplicabilidade para seleção (16%) relativamente baixos. Houve algumas preocupações referentes à aplicabilidade da seleção de pacientes. O alto risco de viés de seleção foi esperado, uma vez que a maioria dos estudos tinha um desenho do tipo caso-controle. Em 97 a 100% dos estudos, o risco de aplicação do teste índice, definições padrão e aplicabilidade do padrão de referência foram baixas. Ademais, o risco de viés para fluxo e tempo foi baixo em 81% das publicações. Não foi possível quantificar o risco de viés de publicação pelo gráfico de funil, uma vez que muitos estudos não reportaram os resultados quantitativamente, com os respectivos desvios-padrões (figura 4).

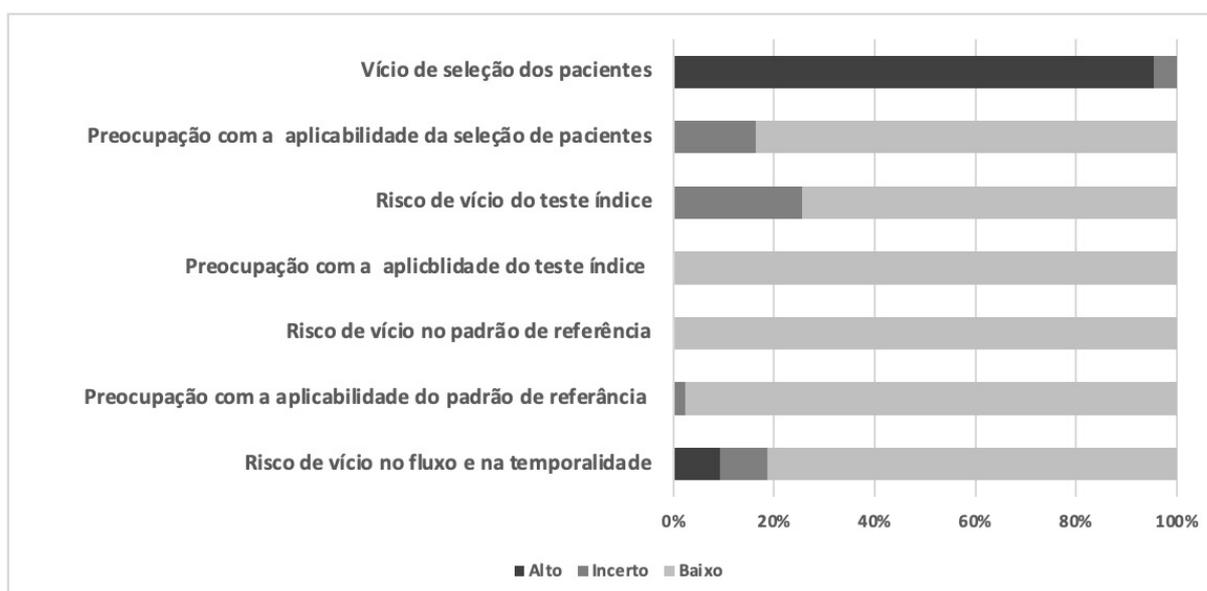


Figura 4 - Avaliação de risco de viés nos estudos incluídos na revisão sistemática

Dez dos 11 estudos sobre ilusões de inversão de profundidade mostraram que os pacientes com esquizofrenia foram menos iludidos que os indivíduos saudáveis, um efeito que parece ser maior quando faces são apresentadas e possivelmente relacionado à progressão da doença (tabela 1).

Tabela 1 – Estudos sobre a ilusão de inversão de profundidade selecionados para a revisão sistemática

<b>Ilusão</b>	<b>Ano</b>	<b>Autores</b>	<b>Tamanho da amostra</b>	<b>Resultados</b>
	1996	Schneider et al [90]	n=13	Pacientes foram menos suscetíveis à ilusão.
	2002	Schneider et al [91]	n=20	Pacientes foram menos suscetíveis à ilusão.
	2006	Koethe et al [92]	n=16	Pacientes foram menos suscetíveis à ilusão.
	2009	Dima et al [93]	n=13	Pacientes foram menos suscetíveis à ilusão.
	2009	Koethe et al [94]	n=149	Pacientes foram menos suscetíveis à ilusão.
Inversão de profundidade	2010	Dima et al [95]	n=20	Pacientes foram menos suscetíveis à ilusão.
	2011	Dima et al [96]	n=20	Pacientes foram menos suscetíveis à ilusão.
	2013	Keane et al [97]	n=30	Pacientes foram menos suscetíveis à ilusão.
	2014	Alves et al [98]	n=35	Não houve diferença entre pacientes e controles.
	2016	Wichowicz et al [99]	n=58	Pacientes foram menos suscetíveis à ilusão.
	2017	Reuter et al [100]	n=28	Pacientes foram menos suscetíveis à ilusão.

Quanto às ilusões óptico-geométricas, os resultados foram mistos, uma possível consequência da heterogeneidade metodológica. Especificamente para a ilusão de Müller-Lyer, existe forte indicação de sensibilidade reduzida em pacientes com esquizofrenia. No caso das ilusões de Ebbinghaus e Ponzo, contudo, o efeito é o oposto (tabela 2).

Tabela 2 - Estudos sobre ilusões óptico-geométricas selecionados para a revisão sistemática

<b>Ilusão</b>	<b>Ano</b>	<b>Autores</b>	<b>Tamanho da amostra</b>	<b>Resultados</b>
Müller-Lyer	1994	Capozzoli e Marsh [68]	n=15	Pacientes foram mais suscetíveis à ilusão.
	1994	Rund et al [69]	n=35	Não houve diferença entre pacientes e controles. Pacientes crônicos foram mais suscetíveis.
	2001	Parnas et al [101]	n=19**	Pacientes crônicos foram mais suscetíveis à ilusão. Pacientes prodrômicos foram menos suscetíveis.
	2009	Kantrowitz et al [61]	n=38*	Pacientes foram mais suscetíveis à ilusão.
	2011	Shoshina e Shelepin [72]	n=32	Pacientes foram mais suscetíveis à ilusão.
	2013	Diržius et al [71]	n=4	Pacientes foram mais suscetíveis à ilusão.
	2014	Shoshina et al [102]	n=78	Pacientes foram mais suscetíveis à ilusão.
	2018	Grzeczowski et al [103]	n=59	Não houve diferença entre pacientes e controles.
Ponzo	2018	Tolmacheva et al [70]	n=18	Pacientes foram mais suscetíveis à ilusão.
	2009	Kantrowitz et al [61]	n=18*	Pacientes foram menos suscetíveis à ilusão.
Paralelograma de Sander	2011	Shoshina e Shelepin [72]	n=32	Não houve diferença entre pacientes e controles. Pacientes com menos de 10 anos de doença foram menos suscetíveis à ilusão e pacientes crônicos mais suscetíveis.
	2018	Grzeczowski et al [103]	n=59	Não houve diferença entre pacientes e controles.
	1994	Capozzoli e Marsh [69]	n=17	Não houve diferença entre pacientes e controles.
	2009	Kantrowitz et al [61]	n=18*	Não houve diferença entre pacientes e controles.

Ebbinghaus	2013	Tibber et al [67]	n=24	Pacientes com esquizofrenia foram menos suscetíveis ao efeito de supressão de contexto.
	2013	Silverstein et al [66]	n=21	Pacientes foram menos suscetíveis à ilusão.
	2018	Grzeczowski et al [103]	n=59	Não houve diferença entre pacientes e controles.
Poggendorff	2009	Kantrowitz et al [61]	n=38*	Não houve diferença entre pacientes e controles.
Ilusão do comprimento de linha	2019	Kaliuzhna et al [104]	n=19	Não houve diferença entre pacientes e controles.
Ilusão horizontal-vertical	1994	Capozzoli e Marsh [68]	n=17	Não houve diferença entre pacientes e controles.
Desenho em perspectiva	1994	Capozzoli e Marsh [68]	n=17	Pacientes foram menos suscetíveis à ilusão.
Estimativa de tamanho	1994	Rund et al [69]	n=35	Não houve diferença entre pacientes e controles.
Ilusão de inclinação	2018	Grzeczowski et al [103]	n=59	Não houve diferença entre pacientes e controles.

\* Inclui pacientes com transtorno esquizoafetivo.

\*\* Inclui pacientes com transtorno do espectro da esquizofrenia.

Os resultados dos estudos sobre ilusões de contorno foram mistos. Vários estudos tiveram como desfecho primário alterações eletrofisiológicas e não comportamentais [105–107] e sugerem que os mecanismos de fechamento perceptual podem estar alterados, mas compensados por outros mecanismos (tabela 3).

Tabela 3 - Estudos sobre ilusões de contorno selecionados para a revisão sistemática

Ilusão	Ano	Autores	Tamanho da amostra	Título
Polígono de Kanisza	2005	Foxe et al [105]	n=16	Não houve diferença entre pacientes e controles.
	2011	Ikeda et al [106]	n=20	Não houve diferença entre pacientes e controles.
	2014	Keane et al [108]	n=78*	Pacientes tiveram desempenho pior que controles.
	2014	Spencer e Ghrorashi [107]	n=14	Não houve diferença entre pacientes e controles.
	2016	Amiaz et al [109]	n=12	Não houve diferença entre pacientes e controles.
Integração de contorno	2019	Keane et al [110]	n=49	Não houve diferença entre pacientes e controles.
	2001	Parnas et al [101]	n=19**	Pacientes crônicos tiveram pior desempenho que controles. Pacientes prodrômicos tiveram melhor desempenho que todos os outros grupos.
Fechamento perceptual	2016	Amiaz et al [109]	n=12	Pacientes tiveram desempenho pior que controles.
Imagens nevadas	2014	Moritz et al [111]	n=55	Pacientes tiveram desempenho pior que controles.

\* Inclui pacientes com transtorno esquizoafetivo.

\*\* Inclui pacientes com transtorno do espectro da esquizofrenia.

As ilusões de movimento examinadas diferiram amplamente entre os estudos, incluindo o preenchimento ilusório de estímulos estacionários intermitentes [112], estímulos ambíguos gerando percepção instável de movimento [113], percepção de movimento coerente produzida por estímulos estacionários sucessivos [65] e percepção ilusória ocasionada por um estímulo atencional apresentado próximo a um estímulo estático [114]. Ainda assim, os estudos sugerem que pacientes com esquizofrenia apresentam uma redução da sensibilidade a ilusões de movimento como um todo, possivelmente por modulação da percepção visual por processos top-down (tabela 4).

Tabela 4 - Estudos sobre ilusões de movimento selecionados para a revisão sistemática

<b>Ilusão</b>	<b>Ano</b>	<b>Autores</b>	<b>Tamanho da amostra</b>	<b>Resultados</b>
Teste do movimento alternante	2012	Sanders et al [115]	n=31	Pacientes tiveram maior mascaramento da ilusão.
	2013	Sanders et al [112]	n=34	Pacientes foram menos suscetíveis à ilusão.
	2016	Mathes et al [113]	n=14	Não houve diferença entre pacientes e controles.
Movimento aparente	2007	Slaghuis et al [44]	n=35	Pacientes foram menos suscetíveis à ilusão.
Movimento ilusório de linha	2010	Crawford et al [114]	n=19	Pacientes foram menos suscetíveis à ilusão.
Atraso de flash	2020	Kaliuzhna et al [116]	n=18	Não houve diferença entre pacientes e controles.

As demais ilusões foram avaliadas por experimentos únicos, não permitindo a tomada de conclusões mais concretas. Em suma, não houve diferença para a escada de Schroeder [117], efeito de abertura [104], contraste de brilho [104], configuração de múltiplas faces [118], ilusão de White [103]. Pacientes foram menos suscetíveis ao cubo de Necker [119], efeito de McColough [120], cegueira induzida por movimento [121], grade de Hermann [61], ilusão de contraste simultâneo [103] e mais suscetíveis ao vaso de Rubin [117], face estranha no espelho [122] e efeito de Roelofs [123]. A ilusão de três pulsos parece ocorrer em pacientes após intervalos mais longos, mas quando ocorre a frequência é maior [124,125]. No caso da ilusão de puls, pacientes prodrômicos parecem ter melhor desempenho que controles, mas crônicos têm pior desempenho que ambos os grupos [101].

Tabela 5 - Estudos sobre outras ilusões selecionados para a revisão sistemática

Ilusão	Ano	Autores	Tamanho da amostra	Resultados
Três flashes	2008	Norton et al [125]	n=28*	Pacientes percebem a ilusão depois de intervalos mais longos, porém mais frequentemente.
	2014	Chen et al [124]	n=28*	Pacientes foram mais suscetíveis à ilusão.
Cubo de Necker	1985	Levander et al [119]	n=18	O número de reversões passivas foi menor para pacientes.
Escada de Schroeder	1998	Keil et al [117]	n=16	Não houve diferença entre pacientes e controles.
Vaso de Rubin	1998	Keil et al [117]	n=16	O número de reversões foi maior para pacientes.
Efeito de abertura	2019	Kaliuzhna et al [104]	n=19	Não houve diferença entre pacientes e controles.
Contraste de brilho	2019	Kaliuzhna et al [104]	n=19	Não houve diferença entre pacientes e controles.
Efeito de McCollough	2012	Surguladze et al [120]	n=50	Pacientes foram menos suscetíveis à ilusão.
Cegueira induzida por movimento	2006	Tschacher et al [121]	n=34**	Pacientes foram mais suscetíveis à ilusão.
Grade de Hermann	2009	Kantrowitz et al [61]	n=19**	Pacientes foram mais suscetíveis à ilusão.
Configuração de múltiplas faces	2008	Simas et al [118]	n=20	Não houve diferença entre pacientes e controles.
Puls	2001	Parnas et al [101]	n=19	Pacientes crônicos tiveram pior desempenho que todos os grupos. Pacientes prodrômicos tiveram melhor desempenho que todos os outros grupos.
Contraste simultâneo	2018	Grzeczowski et al [103]	n=59	Pacientes foram menos suscetíveis à ilusão.
White	2018	Grzeczowski et al [103]	n=59	Não houve diferença entre pacientes e controles.
Face estranha no espelho	2013	Caputo et al [122]	n=16	Pacientes foram mais suscetíveis à ilusão.
Efeito Roelofs	2011	Chen et al [123]	n=33	Schizophrenia patients show augmented spatial frame illusion for visual and visuomotor tasks

\* Inclui pacientes com transtorno esquizoafetivo.

\*\* Inclui pacientes com transtorno do espectro da esquizofrenia.

## 5 MÉTODO - ESTUDO EXPERIMENTAL

Esta parte do trabalho avaliou a percepção da ilusão de Müller-Lyer e a conectividade do discurso em pacientes com esquizofrenia em diferentes fases da doença, familiares de pacientes com esquizofrenia e controles saudáveis.

### 5.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Considerando que toda pesquisa com seres humanos envolve riscos em tipos e gradações variadas, os pesquisadores e a instituição proponente envolvidos neste estudo se responsabilizaram por prestar assistência imediata e integral aos participantes da pesquisa, caso estes viessem a sofrer danos e/ou complicações decorrentes do estudo, tendo sido ou não previstos no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, Apêndice A). Além disso, os pesquisadores e a instituição se comprometeram a garantir que os danos previsíveis fossem evitados, e que os benefícios esperados sempre prevalecessem sobre os riscos e/ou desconfortos previsíveis. Possíveis riscos no grupo com pacientes esquizofrênicos disseram respeito à manifestação de sintomas durante o procedimento. Possíveis riscos aos demais grupos foram inerentes à exposição a telas, como sensação de fadiga visual, hiperemia conjuntival e cefaleia. Em função disso foram planejadas tarefas não invasivas, optando-se por procedimentos simples, de fácil execução e rápidos, de forma que os participantes se sintam confortáveis durante todo o processo. Todos os experimentadores envolvidos no projeto foram treinados por profissionais que lidam diretamente com estes pacientes, visando maximizar a prevenção de riscos. Por fim todos os procedimentos foram realizados em ambientes familiares aos pacientes, com a presença de profissionais diretamente responsáveis pelos seus cuidados.

Caso algum sintoma se manifestasse, tanto no grupo piloto, como no controle, como nos familiares, como no experimental, a pesquisadora principal, que é médica psiquiatra, interromperia o experimento, tomaria as primeiras medidas clínicas de cuidado e encaminharia para o tratamento adequado. Ressalta-se que o HSVP é um hospital psiquiátrico com atendimento de emergência 24h/dia. Desta forma, em caso de manifestações graves, não passíveis de manejo no ambiente ambulatorial, estes pacientes seriam encaminhados ao Pronto Socorro, onde poderiam ser atendidos e medicados conforme sua necessidade.

Ao fim do projeto, a pesquisadora principal realizará uma palestra sobre esquizofrenia e seu tratamento, dirigida especificamente aos pacientes e demais participantes do estudo. Nesta ocasião, serão apresentados os resultados e conclusões depreendidos no estudo e como estes podem auxiliar futuramente o tratamento de pessoas com esquizofrenia. Havendo interesse, também serão apresentados os resultados individuais. Ademais, os resultados obtidos contribuirão para o esclarecimento das bases neurais da esquizofrenia. Especificamente, a consolidação dos testes de ilusões visuais e análise do discurso como biomarcadores da esquizofrenia oferece um método pouco dispendioso e de fácil aplicação para o diagnóstico diferencial e a identificação precoce da doença em pessoas com risco aumentado, como familiares de primeiro grau de pacientes.

Este projeto foi aprovado nas comissões de ética da FS/UnB, com CAAE 96510318.3.0000.0030 (Anexo B) e da Fepecs/SES com CAAE 96510318.3.3001.5553 (Anexo C).

## 5.2 TESTES EXPERIMENTAIS

### 5.2.1 Teste piloto

Antes do início dos testes experimentais, foi feito um teste piloto a fim de elaborar e ajustar o protocolo de testes da ilusão de Müller-Lyer e verificar a sua viabilidade. Os alunos participantes do teste piloto foram recrutados no próprio laboratório onde ocorre a pesquisa e não participaram das etapas posteriores. Os critérios de inclusão e exclusão estão descritos abaixo.

### 5.2.2 Amostragem

Neste trabalho, foram estudados indivíduos com transtornos do espectro esquizofrênico atendidos no Hospital São Vicente de Paulo (HSVP). O HSVP é um hospital terciário especializado em psiquiatria de adultos (18 a 65 anos) pertencente à Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES/DF). Ele dispõe de serviços de emergência, internação e ambulatorios gerais e especializados, com um fluxo de cerca de mil pacientes mensais na emergência, cinquenta e quatro leitos de internação ativos e 12 ambulatorios que incluem psiquiatria geral, especialidades e

ambulatórios multiprofissionais. É o único hospital psiquiátrico no Distrito Federal e entorno e possui o maior número de leitos na rede, sendo uma referência em atendimentos de pacientes com transtornos mentais graves, tanto agudo como crônicos.

Todos os indivíduos com transtornos do espectro da esquizofrenia foram voluntários não pagos, abordados diretamente pela pesquisadora nos serviços de internação e ambulatórios, recebendo explicação verbal sobre o projeto de pesquisa e acesso imediato ao TCLE em caso de concordância. Não houve qualquer tipo de recompensa pela participação, tampouco punições pela recusa. Não houve necessidade de compensação financeira pelo deslocamento, visto que os pacientes já se encontravam na instituição para atendimento.

Os familiares saudáveis foram recrutados nos diversos serviços ambulatoriais onde estavam presentes como acompanhantes de pacientes distintos daqueles que participaram dos testes. Da mesma forma que para os pacientes, não houve qualquer tipo de recompensa pela participação ou punição pela recusa.

Por fim, os indivíduos controles eram funcionários de diversas áreas do hospital, com participação inteiramente voluntária. A divulgação foi feita verbalmente pela própria pesquisadora e houve amplificação da mensagem entre os próprios funcionários.

Os critérios de inclusão e exclusão para cada um dos grupos estão descritos a seguir.

### **5.2.3 Diagnóstico**

O diagnóstico foi feito por meio de uma revisão extensiva do prontuário eletrônico [126] dos participantes. No momento da aplicação do teste, o indivíduo foi entrevistado pela pesquisadora para confirmação do diagnóstico com base nos critérios do DSM-5.

Um aspecto diagnóstico importante refere-se ao tempo de adoecimento. Por definição, o diagnóstico de esquizofrenia só pode ser feito após seis meses do surgimento dos sintomas [127]. Quando os sintomas estão presentes por menos de 30 dias, o indivíduo deve receber o diagnóstico de transtorno psicótico breve [128] e quando duram de 31 dias a 6 meses, o diagnóstico deve ser de transtorno esquizofreniforme [129], ambos podendo evoluir para remissão ou diagnóstico de

esquizofrenia. Tanto o transtorno psicótico breve, como o transtorno esquizofreniforme e a própria esquizofrenia são classificados como “transtornos do espectro da esquizofrenia” no DSM-5 [130].

Desta forma, os participantes foram divididos nos seguintes grupos:

- SCZ-1: indivíduos com menos de 30 dias de sintomas do espectro da esquizofrenia;
- SCZ-M: indivíduos com 31 dias a 20 anos de sintomas do espectro da esquizofrenia ou diagnóstico de esquizofrenia;
- SCZ-C: indivíduos com mais de 20 anos de diagnóstico de esquizofrenia;
- FAM: familiares saudáveis de indivíduos com esquizofrenia;
- CTRL: indivíduos sem diagnóstico de transtorno mental.

#### **5.2.4 Critérios de inclusão**

5.2.4.1 Critérios de inclusão para os grupos SCZ-1, SCZ-M e SCZ-C e participantes do teste piloto com diagnóstico de esquizofrenia:

- a) Ausência de doenças oftalmológicas graves, de acordo com relato do participante e prontuário médico;
- b) Idade de 18 a 60 anos;
- c) Presença de sintomas psicóticos no momento da aplicação dos testes;
- d) Diagnóstico de esquizofrenia, no caso de indivíduos com mais de 6 meses de sintomas;
- e) Diagnóstico de transtorno esquizofreniforme, no caso de indivíduos com 31 dias a 6 meses de sintomas;
- f) Diagnóstico de transtorno psicótico breve, no caso de indivíduos com menos de 30 dias de sintomas.

5.2.4.2 Critérios de inclusão para o grupo FAM:

- a) Ausência de doenças oftalmológicas graves, de acordo com relato do participante e prontuário médico;
- b) Idade de 18 a 60 anos;

- c) Ser familiar de primeiro grau (mãe, pai, irmã, irmão) de paciente com diagnóstico de esquizofrenia, de acordo com o prontuário médico;
- d) Ausência de diagnóstico de transtorno mental e/ou uso de psicofármacos.

5.2.4.3 Critérios de inclusão para o grupo CTRL e os participantes do teste piloto saudáveis:

- a) Ausência de doenças oftalmológicas graves, de acordo com relato do sujeito e prontuário médico;
- b) Idade de 18 a 60 anos;
- c) Ausência de diagnóstico de transtorno mental e/ou uso de psicofármacos.

### 5.2.5 Critério de exclusão

Os critérios de exclusão para todos os grupos foram:

- a) Uso abusivo de álcool e/ou drogas ilícitas nos últimos 6 meses;
- b) História de traumatismo cranioencefálico (TCE);
- c) História de doença neurológica;
- d) Efeitos motores adversos de psicofármacos que prejudicassem a fluência verbal ou o desempenho na tarefa da ilusão de Müller-Lyer.

### 5.2.6 Aparato e estímulo

#### 5.2.6.1 Ilusão de Müller-Lyer

A tarefa da ilusão de Müller-Lyer foi adaptada de uma versão utilizada anteriormente com primatas não humanos [54,131]. O software usado para montar a tarefa na versão de Brentano foi o E-Prime<sup>®</sup> [132]. O equipamento usado foi um computador portátil LG, modelo LG Gram, com processador Intel Core i5, RAM 8GB, com tela colorida de 14 polegadas.

A ilusão foi configurada a partir de um eixo medindo 20 cm, cujo início é 0 e o final 100, de tal forma que o centro do eixo é 50 (figura 5). Três setas se alinham ao eixo, sendo duas nas pontas, orientadas para o mesmo sentido e uma terceira entre as duas, em sentido contrário. As linhas destas setas medem 20% do comprimento

do eixo (4 cm) e formam um ângulo de 90° entre si e de 45° com o eixo. A seta intermediária é passível de movimentação usando as setas do teclado, permitindo o ajuste da ilusão de acordo com a percepção subjetiva do participante.

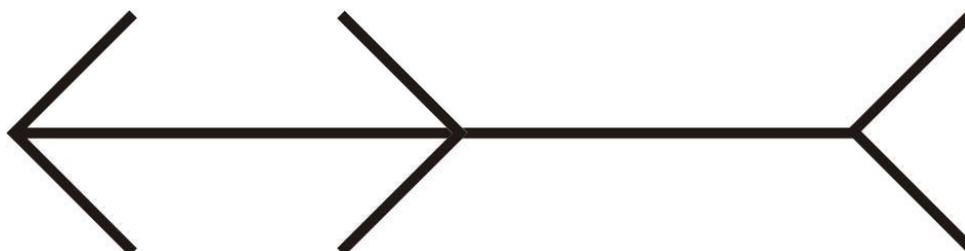


Figura 5 - Ilusão de Müller-Lyer, versão de Brentano

Foram realizadas 20 tentativas consecutivas com a IML na versão de Brentano, com posições aleatórias, porém idênticas para cada um dos participantes. Cada tentativa foi iniciada por um ponto de fixação no centro do monitor (duração de 2s) seguida da apresentação de uma reta central com setas congruentes nas extremidades e uma seta móvel no centro. O participante foi requerido a mover a seta móvel até dividir a reta central em dois segmentos iguais. A duração de cada tentativa não foi fixa, variando com o tempo de reposta de cada participante, havendo um intervalo de 5 s entre cada tentativa.

#### 5.2.6.2 Conectividade de discurso

O software utilizado na análise de discurso foi o SpeechGraphs<sup>®</sup> [133], um instrumento de análise teórico-gráfica que usa texto como entrada e características gráficas como saída. Ele está disponível gratuitamente no site <https://neuro.ufrn.br/software/speechgraphs>. Este programa faz a representação do texto de entrada (input) como um gráfico, ou seja, uma representação matemática da rede  $G = (N, E)$ , em que  $N = \{w_1, w_2, \dots, w_n\}$  é um conjunto de nós e  $E = \{w_i, w_j, \dots, w_n\}$  é um conjunto de arestas. As palavras são representadas como nós e as ligações temporais entre as palavras como um conjunto de arestas. A partir desta representação gráfica, são fornecidos outputs que representam diferentes aspectos quantitativos do discurso (figura 6).

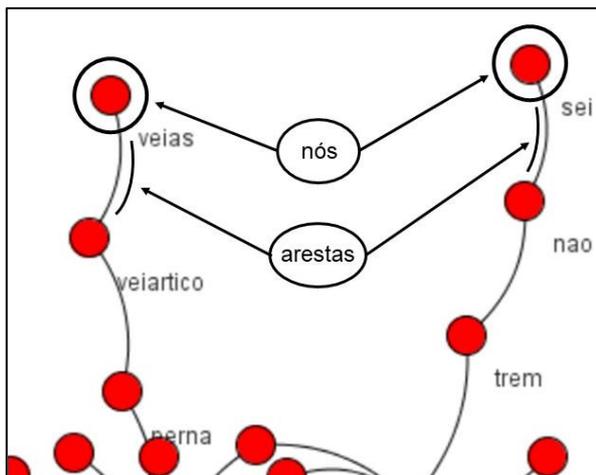


Figura 6 - Trecho de gráfico gerado pelo Speech Graphs mostrando os parâmetros gerais (nós e arestas)

Foram analisadas as seguintes medidas, sumarizadas no quadro 3:

Duas medidas gerais:

- Nós (Nodes = N): número de elementos em N;
- Arestas (Edges = E): número de elementos em E.

Além disso, foram avaliadas três medidas de conectividade:

- Maior Componente Conectado (Largest Connected Component = LCC): número total de nós abrangendo o maior subgráfico no qual cada nó é conectado um ao outro através de um caminho no subgráfico.
- Maior Componente Fortemente Conectado (Largest Strongly Connected Component = LSC): número de nós abrangendo o maior subgráfico no qual todos os pares de nós são alcançáveis um do outro no subgráfico dirigido;
- Grau total médio (Average Total Degree = ATD): a média da soma de todas as arestas para dentro e para fora em cada nó.

Cinco medidas de recorrência foram analisadas:

- Arestas repetidas (Repeated Edges = RE): a soma de todas as arestas ligando o mesmo par de nós;
- Arestas Paralelas (Parallel Edges = PE): número total de arestas ligando o mesmo par de nós mais de uma vez;
- Ciclos de 1 nó (Loops with 1 Node = L1): traço da matriz de adjacências que representa o gráfico; o mesmo que autociclos;
- Ciclos de 2 nós (Loops with 2 Nodes = L2): traço do quadrado da matriz de adjacências;

- Ciclos de 3 nós (Loops with 3 Nodes = L3): traço do cubo da matriz de adjacências.

Por fim, foram analisadas quatro medidas globais:

- Densidade (Density = D): número de arestas dividido pelas arestas possíveis de acordo com o número de nós;
- Diâmetro (Diameter = DI): comprimento do maior caminho mais curto entre pares de nós de uma rede;
- Caminho mais curto médio (Average Shortest Path = ASP): comprimento médio do menos caminho entre pares de nós de uma rede.
- Coeficiente de agregação médio (Average Clustering Coeficient = CC): considerando que o mapa do coeficiente de agregação é o conjunto de frações de todos os vizinhos de um nó que também são vizinhos deles mesmos, o coeficiente de agregação médio é a soma dos coeficientes de agregação de todos os nós no mapa dividido pela quantidade de elementos do mapa.

Quadro 3 - Parâmetros de análise do discurso

Medidas Gerais	Medidas de Conectividade	Medidas de Recorrência	Medidas Globais
N	LCC	RE	D
E	LSC	PE	DI
	ATD	L1	ASP
		L2	CC
		L3	

Foram usadas duas amostras de discurso para a análise, ambas retiradas da entrevista estruturada para a escala PANSS adaptada ao português brasileiro [134,135]. O primeiro trecho refere-se à identificação de similaridades entre palavras e o segundo à interpretação de provérbios. Ambos são usados para avaliação de dificuldades no pensamento abstrato, que corresponde ao item N5 da escala.

A aplicação da escala PANSS fez parte do protocolo de avaliação do paciente e as amostras foram coletadas durante a entrevista. A única modificação necessária foi a ampliação da quantidade de itens para o total de 16 similaridades (quadro 4) e 16 provérbios (quadro 5), ao invés dos quatro que se usa habitualmente para a quantificação de sintomas. As respostas dos indivíduos foram transcritas de maneira exata. Quando o participante repetia a fala da entrevistadora para certificar-se de ter compreendido, este trecho foi removido.

Quadro 4 - Lista de provérbios utilizadas na avaliação do discurso

1. “É claro como água”
2. “Água mole em pedra dura tanto bate até que fura”
3. “Duas cabeças pensam melhor do que uma”
4. “Panela em que muitos mexem dá peruá”
5. “As aparências enganam”
6. “O que bom para uns é ruim para outros”
7. “Nem tudo que reluz é ouro”
8. “Não ponha o carro na frente dos bois”
9. “O que é bom para o boi é bom para a boiada”
10. “A galinha do vizinho é mais gorda que a minha”
11. “Cada macaco no seu galho”
12. “Uma andorinha não faz verão”
13. “Não se dá ponto sem nó”
14. “Pedra movediça não cria limo”
15. “Puxar a brasa para a sua sardinha”
16. “Quem tem telhado de vidro não joga pedra no vizinho”

Quadro 5 - Lista de similaridades utilizadas na avaliação do discurso

1. Qual a semelhança entre uma bola e uma laranja?
2. Maçã e banana?
3. Lápis e caneta?
4. Prato e talher?
5. Mesa e cadeira?
6. Tigre e elefante?
7. Chapéu e camisa?
8. Ônibus e trem?
9. Braço e perna?
10. Rosa e tulipa? 1
1. Tio e sobrinho?
12. Sol e a Lua?
13. Pintura e poema?
14. Topo e colina e vale?
15. Ar e água?
16. Paz e prosperidade?

As análises foram feitas com a os discursos completos e usando a abordagem de texto dividido (*split text*), com um tamanho (*bin size*) de 30, 20, 10 e 5 palavras e um salto (*step*) de 1. O *split text* funciona como uma janela deslizante através de todo o texto, abrangendo a quantidade de palavras especificadas no *bin size* e progredindo de acordo com o número especificado em *step*. Foram excluídas as palavras (*stop words*): o, a, os, as, no, na, nos, nas, do, da, dos, das, e, são.

### 5.2.7 Protocolo experimental

O protocolo experimental obedeceu às seguintes etapas:

#### 5.2.7.1 Identificação e seleção de indivíduos

Para os grupos SCZ-1, SCZ-M e SCZ-C, foram realizadas buscas ativas de prontuários entre pacientes internados na enfermaria e com consulta agendada nos ambulatórios de Esquizofrenia Refratária e de Neurolépticos de Ação Prolongada. Foram selecionados indivíduos com diagnóstico prévio de transtorno psicótico breve ou transtorno esquizofreniforme (grupos SCZ-1 e SCZ-M) ou esquizofrenia (grupos SCZ-M e SCZ-C).

Para seleção de familiares de pacientes com esquizofrenia (grupo FAM), foi realizada busca ativa de acompanhantes nos ambulatórios de Esquizofrenia Refratária e Neurolépticos de Ação Prolongada.

Os controles foram convidados ativamente entre funcionários do hospital.

#### 5.2.7.2 TCLE

Foi feita uma breve explicação verbal da pesquisa em curso, seguida da entrega do TCLE (Apêndice A) para leitura completa e assinatura. Dúvidas foram esclarecidas no momento da leitura.

#### 5.2.7.3 Questionário socioeconômico

Os indivíduos preencheram o questionário socioeconômico de próprio punho. Quando solicitado por eles, a pesquisadora preencheu de acordo com os dados fornecidos.

#### 5.2.7.4 Ilusão de Müller-Lyer

O indivíduo foi solicitado a sentar em uma cadeira de altura fixa, colocada em frente a uma mesa, de forma que o indivíduo se posicionasse com os punhos apoiados na mesa sem necessidade de inclinar o tronco, mantendo a mesma posição durante todo o procedimento. O computador foi posicionado nesta mesa, com brilho de tela e volume de som ajustados ao máximo. Foi feita uma explicação verbal do procedimento, seguida da apresentação do teste, conforme descrito anteriormente.

#### 5.2.7.5 Aplicação da escala PANSS e amostragem do discurso

Para os grupos SCZ-1, SCZ-M e SCZ-C, a última etapa do protocolo foi a aplicação da escala PANSS e a gravação dos trechos referentes à identificação de similaridades e interpretação de provérbios, para posterior transcrição. No caso de pacientes internados, técnicos de enfermagem envolvidos nos cuidados diários foram indagados sobre os itens da escala que necessitavam de informações de cuidadores. Para os pacientes ambulatoriais, o acompanhante forneceu estes dados.

Nos grupos FAM e CTRL, não foi aplicada a escala PANSS completa, apenas coletados os trechos do discurso relativos à interpretação de provérbios e identificação de semelhanças.

### 5.3. ANÁLISE DE DADOS

Todas as análises foram conduzidas usando a ferramenta Graphpad Prism 9®, versão 9.2.0 [136].

#### 5.3.1 Desempenho na ilusão de Müller-Lyer

O desempenho no teste de ilusão de Müller-Lyer foi analisado por meio do PIS, que é calculado da seguinte forma:

$PIS = Stimulus.Slider1.Value - 50$ , onde:

$Stimulus.Slider1.Value$  é o valor da distância do cursor, como posicionada pelo indivíduo, até a seta de mesma convergência do cursor, calculado pelo e-Prime®. O valor “50” representa o ponto de igualdade objetiva, em que o cursor está posicionado exatamente na metade do segmento de reta.

Foram comparadas as médias de PIS após a remoção de *outliers* usando o método ROUT, com  $Q = 10\%$ , dos grupos SCZ-M, SCZ-C, FAM e CTRL. O grupo SCZ-1 foi retirado da análise por não se ter obtido número suficiente de participantes ( $n = 4$ ). Por se tratar de grupos pequenos ( $n < 30$ ), optou-se pelo teste de Mann-Whitney para análises de dois grupos. Para análises de mais de dois grupos, foram usados os testes Kruskal-Wallis com teste de comparações múltiplas de Dunn entre todos os

grupos. Análises de correlação foram feitas usando regressão linear e regressão linear múltipla.

### **5.3.2 Análise de discurso**

Foram analisadas todas as medidas listadas no quadro 3, usando-se o teste de Kruskal-Wallis para comparação entre grupos.

### **5.3.3 Correlações entre a percepção da Ilusão de Müller-Lyer e a análise de discurso**

As correlações entre os PIS e as medidas da análise de discurso foram feitas usando uma matriz de correlação em que cada parâmetro de discurso foi comparado com os valores de PIS. As análises foram feitas em cada um dos grupos separadamente e com o total de participantes.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 TESTE PILOTO

A tarefa foi aplicada em 8 pacientes diagnosticados com esquizofrenia, sendo todos do sexo masculino (grupo experimental) e em 8 indivíduos sem a doença, sendo 5 do sexo masculino e 3 do sexo feminino (grupo controle).

Tabela 6 - Perfil sociodemográfico dos participantes do teste piloto

Variável	Controle n=8	Pacientes n=8
	Média (DP)	Média (DP)
Idade (anos)	23-40	23-59
Sexo (% masculino)	100%	62,5%
Escolaridade:		
Ensino Fundamental incompleto	12,5%	37,5%
Ensino Fundamental completo	25%	12,5%
Ensino Médio incompleto	0	25%
Ensino Médio completo	62,5%	25%

Encontrou-se uma baixa dispersão dos dados coletados para ambos os grupos (controles: média  $\pm$  erro =  $9,53 \pm 0,49$ ; pacientes: média  $\pm$  erro =  $12,01 \pm 0,44$ ). Os pacientes com esquizofrenia foram mais iludíveis do que os controles ( $p < 0,05$ ;  $t = 3,751$ ;  $df = 14$ ; figura 7). Entretanto, não houve correlação entre o desempenho na tarefa com IML e os escores obtidos na escala PANSS para sintomas positivos, negativos e cognitivos ( $p = 0,92$ ;  $p = 0,45$ ; e  $p = 0,37$ , respectivamente).

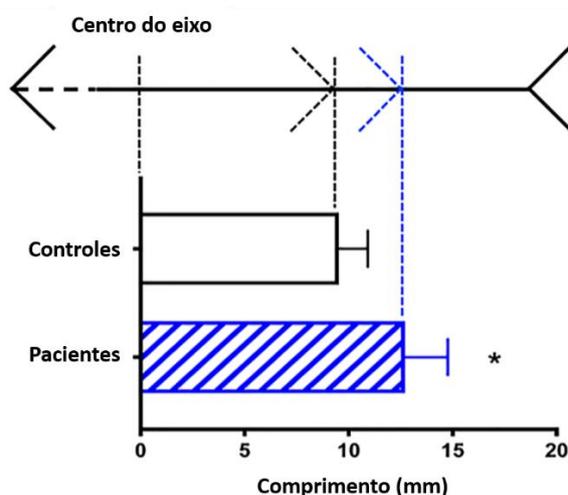


Figura 7 - Comparação do desempenho na percepção da Ilusão de Müller-Lyer entre o grupo experimental e o grupo controle, no teste piloto

## 6.2 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

Um total de 74 indivíduos foi avaliado quanto ao desempenho na ilusão de Müller-Lyer, distribuídos conforme a tabela 7:

Tabela 7 - Perfil sociodemográfico dos participantes do teste da ilusão de Müller-Lyer

Variável	<b>Controle (CTRL) n=24</b>	<b>Familiares (FAM) n=15</b>	<b>Primeira Crise (SCZ-1) n=4</b>	<b>Moderados (SCZ-M) n=14</b>	<b>Crônicos (SCZ-C) n=17</b>
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)
Idade	36,39 (10,51)	43,40 (9,57)	23,75 (6,45)	27,79 (8,35)	47,12 (7,34)
Gênero (% masculino)	71%	20%	75%	79%	76%
Escolaridade:					
Ensino Fundamental incompleto	20,8%	0	25%	35,7%	64,7%
Ensino Fundamental completo	4,1%	0	0	21,4%	17,6%
Ensino Médio incompleto	12,5%	20%	25%	28,6%	11,8%
Ensino Médio completo	33,3%	33,3%	25%	7,1%	5,9%
Ensino Superior incompleto	16,7%	6,7%	25%	7,1%	0
Ensino Superior completo	8,3%	33,3%	0	0	0
Especialização	0	6,70%	0	0	0
Eq. Clorpromazina (mg/dia)	-	-	324,88 (157,95)	357,90 (244,82)	413,40 (247,20)
Tempo de doença (anos)	-	-	-	6,57 (4,61)	26,82 (5,70)
Tempo de doença (dias)	-	-	18,00 (9,59)	-	-
PANSS positiva	-	-	15,25 (4,03)	17,92 (7,33)	12,47 (5,36)
PANSS negativa	-	-	20,00 (0,82)	17,62 (8,34)	18,47 (7,20)
PANSS desorganizada	-	-	18,25 (7,97)	17,85 (6,40)	19,12 (7,29)
PANSS excitação	-	-	14,50 (12,01)	12,46 (5,99)	9,18 (3,15)
PANSS depressão	-	-	6,75 (2,50)	10,38 (3,97)	9,18 (3,45)
PANSS total	-	-	81,25 (26,32)	82,54 (21,56)	74,00 (18,35)

Para a análise de discurso, um subgrupo foi selecionado, conforme a tabela 8:

Tabela 8 - Perfil sociodemográfico dos participantes da análise de discurso

Variável	Controle (CTRL) n=20	Familiares (FAM) n=15	Crônicos (SCZ-C) n=10
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)
Idade	37,35 (10,77)	43,40 (9,57)	48,1 (6,59)
Gênero (% masculino)	65%	20%	80%
Escolaridade:			
Ensino Fundamental incompleto	25%	0	40%
Ensino Fundamental completo	5%	0	30%
Ensino Médio incompleto	15%	20%	20%
Ensino Médio completo	40%	33,3%	10%
Ensino Superior incompleto	10%	6,7%	0
Ensino Superior completo	5%	33,3%	0
Especialização	0	6,70%	0
Eq. Clorpromazina (mg/dia)	-	-	424,11 (251,57)
Tempo de doença (anos)	-	-	25,4 (4,74)
Tempo de doença (dias)	-	-	-
PANSS positiva	-	-	12,7 (6,62)
PANSS negativa	-	-	19,1 (5,65)
PANSS desorganizada	-	-	20,3 (7,2)
PANSS excitação	-	-	8,2 (2,20)
PANSS depressão	-	-	9,4 (3,78)
PANSS total	-	-	74,9 (14,00)

Foram coletados dados de 4 indivíduos em primeira crise psicótica (SCZ-1). Estes pacientes foram acompanhados longitudinalmente através do sistema de prontuário eletrônico e, após seis meses da aplicação dos testes, apenas dois deles tiveram diagnóstico de esquizofrenia confirmado. Os outros dois tiveram diagnóstico de transtorno depressivo e transtorno bipolar. Por este motivo, o grupo foi excluído das análises.

Dos pacientes em fase moderada (SCZ-M, n=14), treze estavam internados e na enfermaria do HSVP e um estava em acompanhamento no ambulatório de Esquizofrenia Refratária. A idade média deste grupo foi de 27,79 anos (DP 6,45). Três pacientes eram do sexo feminino e onze do sexo masculino. A dose média de antipsicóticos usada foi de 357,90 mg/dia (DP 244,82) e o tempo médio de doença era de 6,57 anos (DP 4,61).

No grupo de pacientes crônicos (SCZ-C, n=17), havia quatro internados e treze em acompanhamento ambulatorial nos ambulatórios de Esquizofrenia Refratária e de Neurolépticos de Ação Prolongada. Um dos pacientes internados reside no hospital por ausência de suporte social e não teria critérios de internação. A idade média foi de 47,12 anos (DP 7,34). Havia quatro pacientes do sexo feminino e treze do sexo masculino. A dose média de antipsicóticos no grupo era de 413,10 mg/dia e o tempo médio de doença era de 28,82 anos.

O grupo de familiares (FAM, n=15) foi composto por acompanhantes de pacientes aos ambulatórios mencionados, com idade média de 43,4 anos (DP 9,57). Houve uma discrepância na proporção entre indivíduos do sexo masculino (n=2) e feminino (n=13) quando comparado aos outros grupos. Já o grupo controle (CTRL) foi formado por 24 funcionários do hospital, com idade média de 36,39 anos (DP 10,51), sendo sete do sexo feminino e dezessete do sexo masculino.

O teste de chi-quadrado revelou diferença na distribuição de sexo entre os grupos ( $F = 15,28$  para 3 graus de liberdade,  $p < 0,05$ ) (figura 9) e ANOVA revelou diferença de idade entre CTRL e SCZ-M, CTRL e SCZ-C, FAM e SCZ-M e FAM e SCZ-C ( $F = 13,36$ ,  $p < 0,05$ ). Não houve diferença de idade entre CTRL e FAM (figura 8).

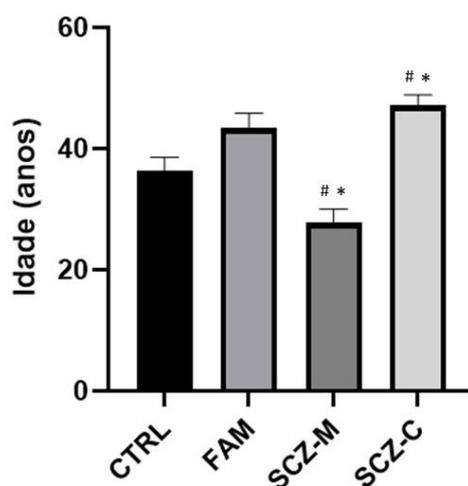


Figura 8 - Distribuição dos participantes por idade (média  $\pm$  erro padrão). \* $p < 0,05$ , comparação com CTRL; # $p < 0,05$ , comparação com FAM

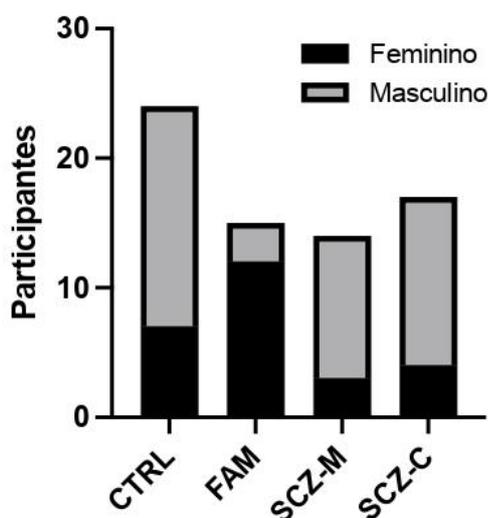


Figura 9 - Distribuição dos participantes por sexo

Conforme o protocolo, os pacientes com psicose breve, transtorno esquizofreniforme e esquizofrenia foram submetidos à aplicação da escala PANSS para quantificação dos sintomas, usando-se o método pentagonal para pontuação das dimensões. O teste de Mann-Whitney revelou que os grupos SCZ-M e SCZ-C não diferiram nos valores das escalas total, negativa, desorganizada e depressão. Na escala positiva, o grupo SCZ-M obteve pontuações significativamente maiores.

### 6.3 Ilusão de Müller-Lyer

O gráfico da figura 10 mostra a comparação dos valores de PIS nos diferentes grupos. O teste de Kruskal-Wallis mostrou que há diferença entre os grupos SCZ-C e CTRL ( $H_{(3)} = 8,26, p < 0,05$ ).

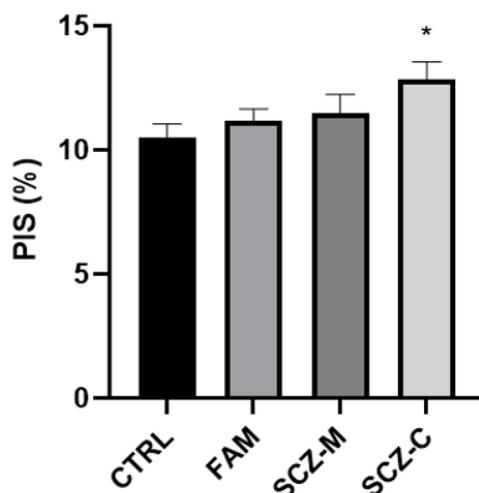


Figura 10 - Comparação do desempenho na Ilusão de Müller-Lyer entre grupos. PIS indica Ponto de Igualdade Subjetiva  $\pm$  erro padrão. \* $p < 0,05$

A análise de efeito misto mostrou que não houve interação grupo x sexo ( $H_{(3)} = 0,02$ ,  $P > 0,05$ ). A regressão linear de todos os participantes mostrou que existe uma interação PIS x idade ( $F_{(3)} = 6,36$ ,  $p < 0,05$ ), mas que não permanece quando se estratifica por grupo ( $F_{(3)} = 3,5$ ,  $P > 0,05$  para CTRL;  $F_{(3)} = 0,01$ ,  $P > 0,05$  para FAM;  $F_{(3)} = 2,27$ ,  $P > 0,05$  para SCZ-M e  $F_{(3)} = 0,12$ ,  $P > 0,05$  para SCZ-C). Não houve interação PIS x dose de antipsicótico ( $F_{(3)} = 0,003$ ,  $P > 0,05$  para SCZ-M e  $F_{(3)} = 0,40$ ,  $P > 0,05$  para SCZ-C) ou PIS x PANSS, em qualquer das escalas ( $F_{(3)} = 6,24$ ,  $p > 0,05$ ).

#### 6.4 ANÁLISE DE DISCURSO

Os resultados obtidos com o Speech Graphs<sup>®</sup> revelaram que não houve diferença entre os grupos na conectividade do discurso referente à interpretação de provérbios. Os mesmos testes foram aplicados com a condição *split text*, com *bin size*=30 e *step*=1, obtendo-se, desta vez, diferença no parâmetro L1 entre SCZ-C e CTRL ( $H_{(2)} = 8,655$ ,  $p < 0,05$ ).

Por outro lado, a análise de discurso de identificação de semelhanças mostrou diferença importantes entre os grupos. A figura 11 mostra os resultados das medidas gerais da análise de discurso (WC, N e E). SCZ-C apresentaram maiores medidas que CTRL em WC ( $H_{(2)} = 10,67$ ,  $p < 0,05$ ), N ( $H_{(2)} = 10,11$ ,  $p < 0,05$ ) e E ( $H_{(2)} = 10,81$ ,  $p < 0,05$ ). As medidas de WC ( $H_{(2)} = 10,67$ ,  $p < 0,05$ ) e E ( $H_{(2)} = 10,81$ ,  $p < 0,05$ ) também foram maiores em SCZ-C do que em FAM.

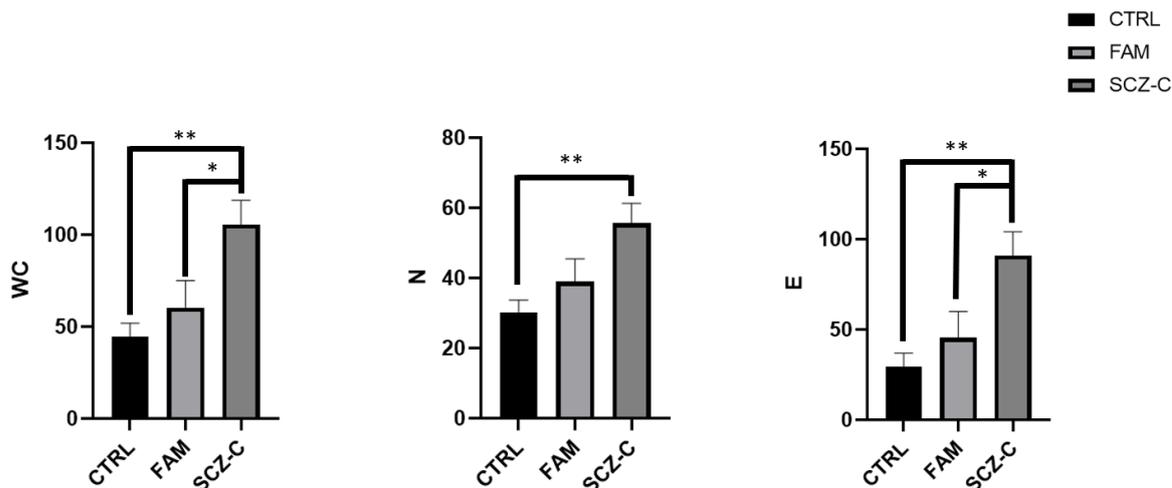


Figura 11 - Comparação das medidas gerais da análise de discurso nos trechos completos usando o teste de Kruskal-Wallis. WC = contagem de palavras; N = número de nós; E = número de arestas. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Na figura 12, estão representadas as comparações entre os grupos nas medidas de conectividade (LCC, LSC, ATD). Observa-se que, em LCC, houve diferença entre SCZ-C e CTRL ( $H_{(2)} = 12,31$ ,  $p < 0,05$ ) e SCZ-C e FAM ( $H_{(2)} = 12,31$ ,  $p < 0,05$ ), com valores maiores para SCZ-C. Em LSC, apenas SCZ-C tiveram valores maiores que FAM ( $H_{(2)} = 7,39$ ,  $p < 0,05$ ). Em ATD, a diferença foi observada entre SCZ-C e FAM ( $H_{(2)} = 7,67$ ,  $p < 0,05$ ).

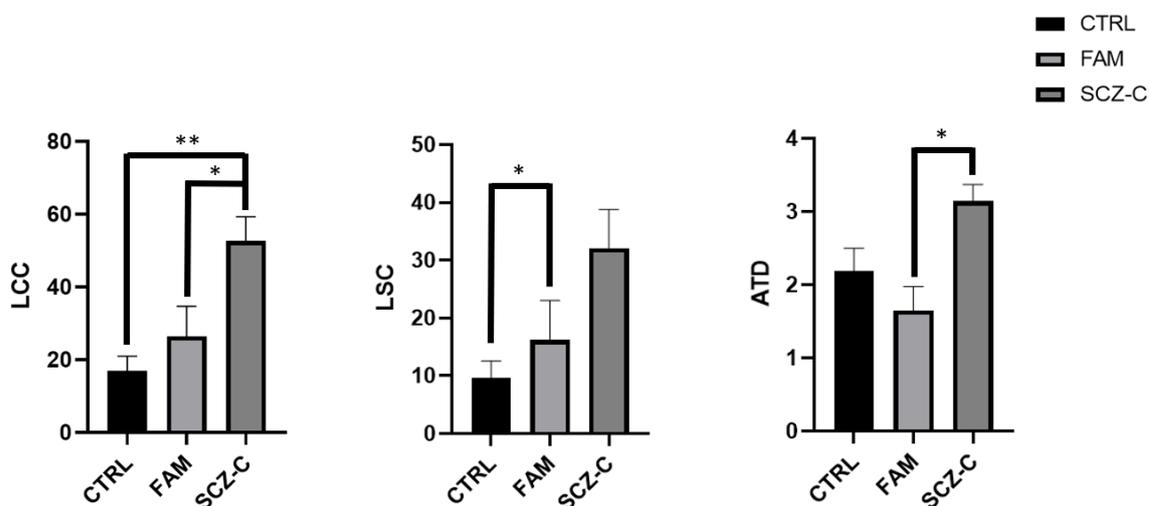


Figura 12 - Comparação das medidas de conectividade da análise de discurso nos trechos completos usando o teste de Kruskal-Wallis. LCC = maior componente conectado; LSC = maior componente fortemente conectado; ATD = grau total médio. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Na figura 13, observa-se a comparação entre os grupos nas medidas de recorrência (RE, PE, L1, L2 e L3). Em RE, SCZ-C exibiram valores maiores que CTRL

( $H_{(2)} = 9,15$ ,  $p < 0,05$ ) e FAM ( $H_{(2)} = 9,15$ ,  $p < 0,05$ ). Em PE, também foram notados valores maiores de SCZ-C que CTRL ( $H_{(2)} = 11,71$ ,  $p < 0,05$ ) e FAM ( $H_{(2)} = 11,71$ ,  $p < 0,05$ ). Não foi observada diferença entre os grupos no parâmetro L1. Em L2, SCZ-C exibiram valores maiores que CTRL ( $H_{(2)} = 10,10$ ,  $p < 0,05$ ) e FAM ( $H_{(2)} = 10,10$ ,  $p < 0,05$ ). Da mesma forma, os valores de L3 de SCZ-C foram maiores que CTRL ( $H_{(2)} = 12,64$ ,  $p < 0,05$ ) e FAM ( $H_{(2)} = 12,64$ ,  $p < 0,05$ ).

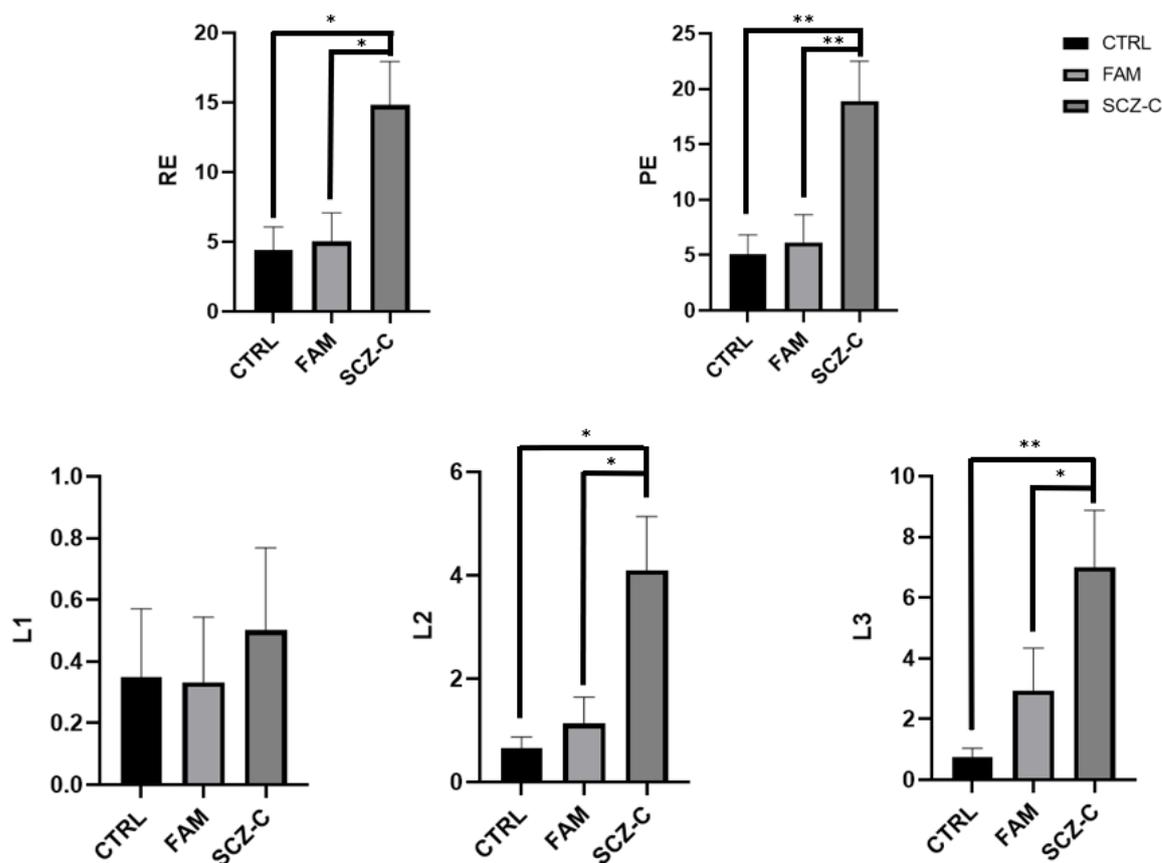


Figura 13 - Comparação das medidas de recorrência da análise de discurso nos trechos completos usando o teste de Kruskal-Wallis. RE = arestas recorrentes; PE = arestas paralelas; L1 = ciclo de um nó; L2 = ciclo de dois nós; L3 = ciclos de três nós. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Por fim, em relação às medidas globais (D, DI, ASP, CC), nota-se na figura 14 que SCZ-C tiveram medidas maiores que CTRL nos parâmetros DI ( $H_{(2)} = 6,45$ ,  $p < 0,05$ ) e CC ( $H_{(2)} = 12,35$ ,  $p < 0,05$ ). Entre SCZ-C e FAM, a diferença foi observada apenas em CC ( $H_{(2)} = 12,35$ ,  $p < 0,05$ ).

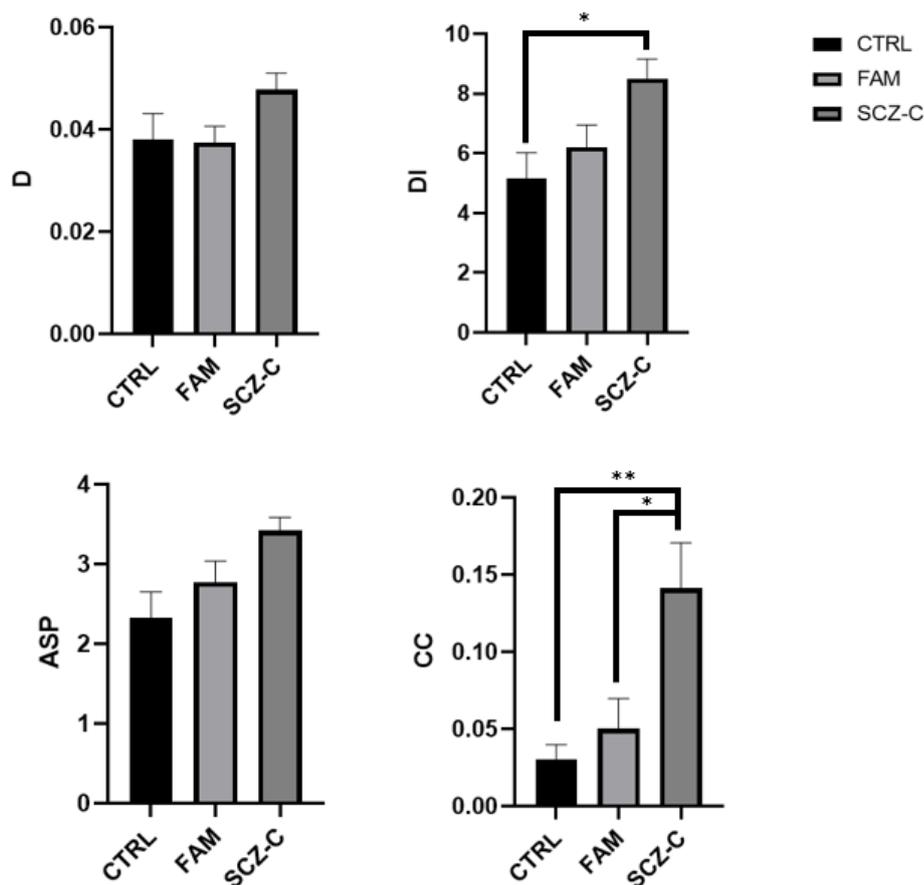


Figura 14 - Comparação das medidas globais da análise de discurso nos trechos completos usando o teste de Kruskal-Wallis. D = densidade; DI = diâmetro; ASP = caminho mais curto médio; CC = coeficiente de agregação médio. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Para excluir a influência da verbosidade, usou-se a condição *split text*. Entretanto, devido ao pequeno número de palavras no discurso de alguns participantes, não foi possível usar *bin size* de 30 ou 20 sem perda expressiva da amostra (8 participantes para *bin size* de 20 e 21 participantes para *bin size* de 30). Desta forma, os testes foram repetidos com *bin size* de 10, *step* de 1, obtendo-se diferença entre os grupos em diversos parâmetros.

A figura 15 mostra que SCZ-C apresentaram medida de N menor que FAM ( $H_{(2)} = 7,03$ ,  $p < 0,05$ ). Já em E, SCZ-C tiveram medidas maiores que CTRL ( $H_{(2)} = 7,03$ ,  $p < 0,05$ ).

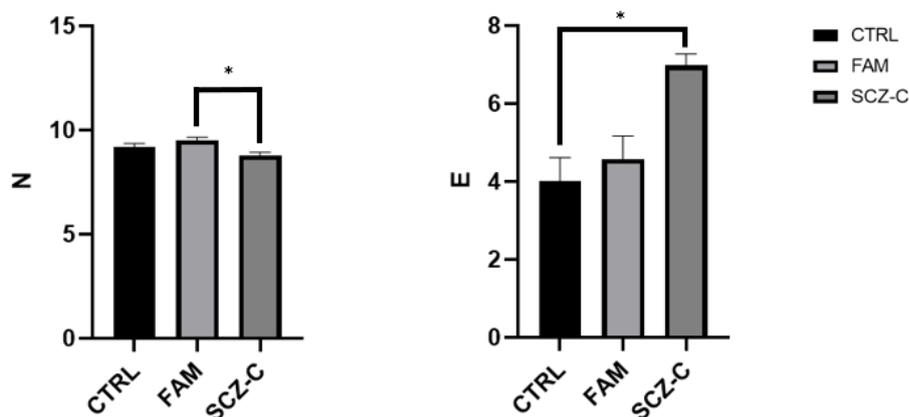


Figura 15 - Comparação das medidas gerais da análise de discurso nos trechos de comprimento 10, usando o teste de Kruskal-Wallis. N = número de nós; E = número de arestas. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Em relação às medidas de conectividade, SCZ-C tiveram medidas maiores que CTRL em LCC ( $H_{(2)} = 6,67$ ,  $p < 0,05$ ) e ADT ( $H_{(2)} = 9,25$ ,  $p < 0,05$ ). SCZ-C também tiveram medidas maiores que FAM em LSC ( $H_{(2)} = 8,21$ ,  $p < 0,05$ ) e ADT ( $H_{(2)} = 9,25$ ,  $p < 0,05$ ), como mostra a figura 16.

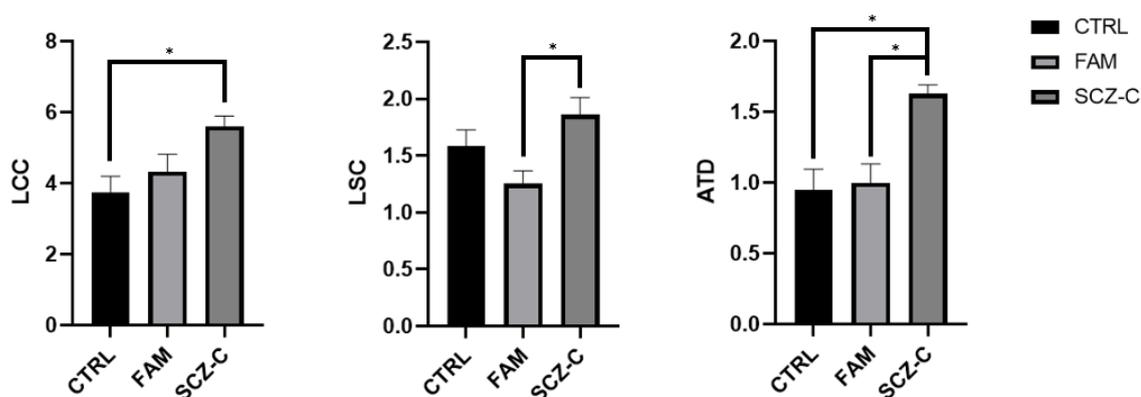


Figura 16 - Comparação das medidas de conectividade da análise de discurso nos trechos de comprimento 10, usando o teste de Kruskal-Wallis. LCC = maior componente conectado; LSC = maior componente fortemente conectado; ATD = grau total médio. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Na figura 17, observa-se a comparação entre os grupos para as medidas de recorrência. SCZ-C tiveram medidas maiores que CTRL nos parâmetros L2 ( $H_{(2)} = 10,81$ ,  $p < 0,05$ ) e L3 ( $H_{(2)} = 10,21$ ,  $p < 0,05$ ). SCZ-C também mostraram medidas maiores que FAM nos mesmos parâmetros L2 ( $H_{(2)} = 10,81$ ,  $p < 0,05$ ) e L3 ( $H_{(2)} = 10,21$ ,  $p < 0,05$ ).

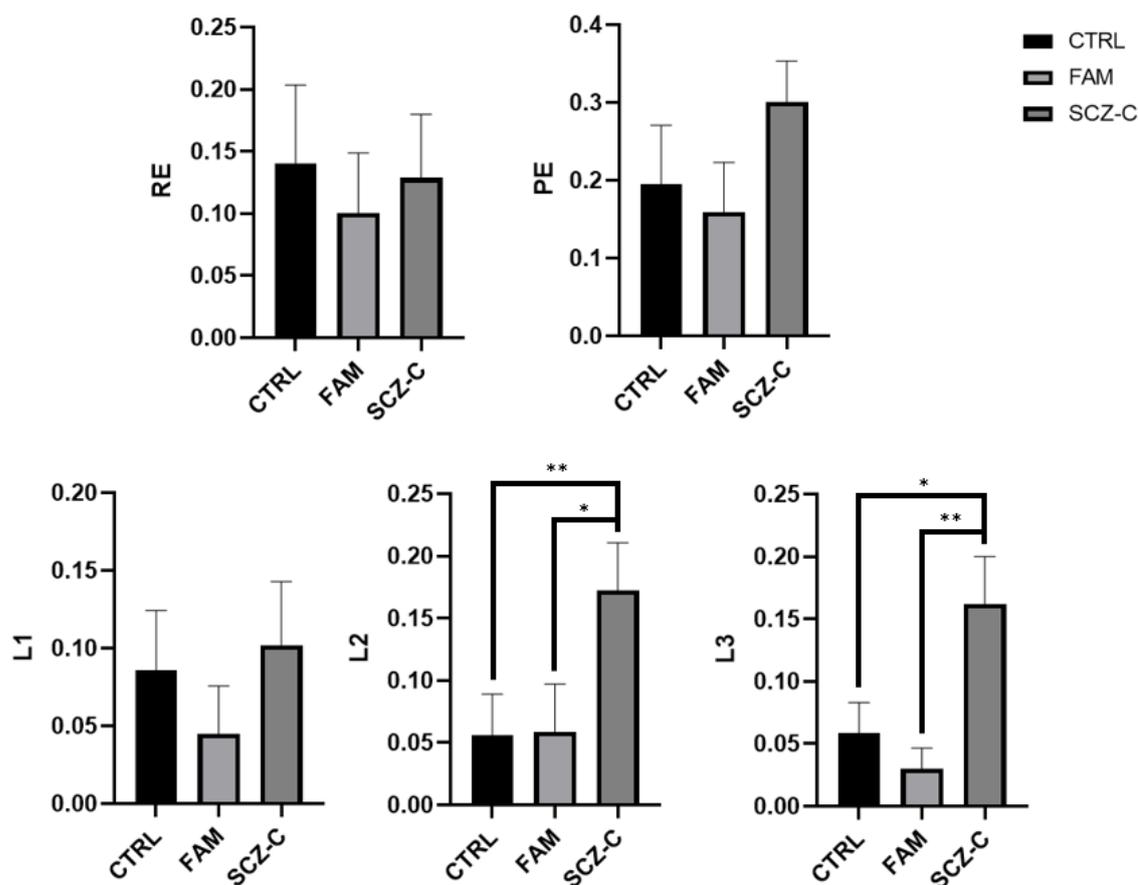


Figura 17 - Comparação das medidas de recorrência da análise de discurso nos trechos de comprimento 10, usando o teste de Kruskal-Wallis. RE = arestas recorrentes; PE = arestas paralelas; L1 = ciclo de um nó; L2 = ciclo de dois nós; L3 = ciclos de três nós. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

A comparação entre os grupos nas medidas globais está representada na figura 18. Nota-se que SCZ-C tiveram desempenho maior que CTRL em todos os parâmetros: D ( $H_{(2)} = 8,86$ ,  $p < 0,05$ ), DI ( $H_{(2)} = 6,90$ ,  $p < 0,05$ ), ASP ( $H_{(2)} = 6,79$ ,  $p < 0,05$ ) e CC ( $H_{(2)} = 10,66$ ,  $p < 0,05$ ). SCZ-C também tiveram valores maiores que FAM em D ( $H_{(2)} = 8,86$ ,  $p < 0,05$ ) e CC ( $H_{(2)} = 10,66$ ,  $p < 0,05$ ).

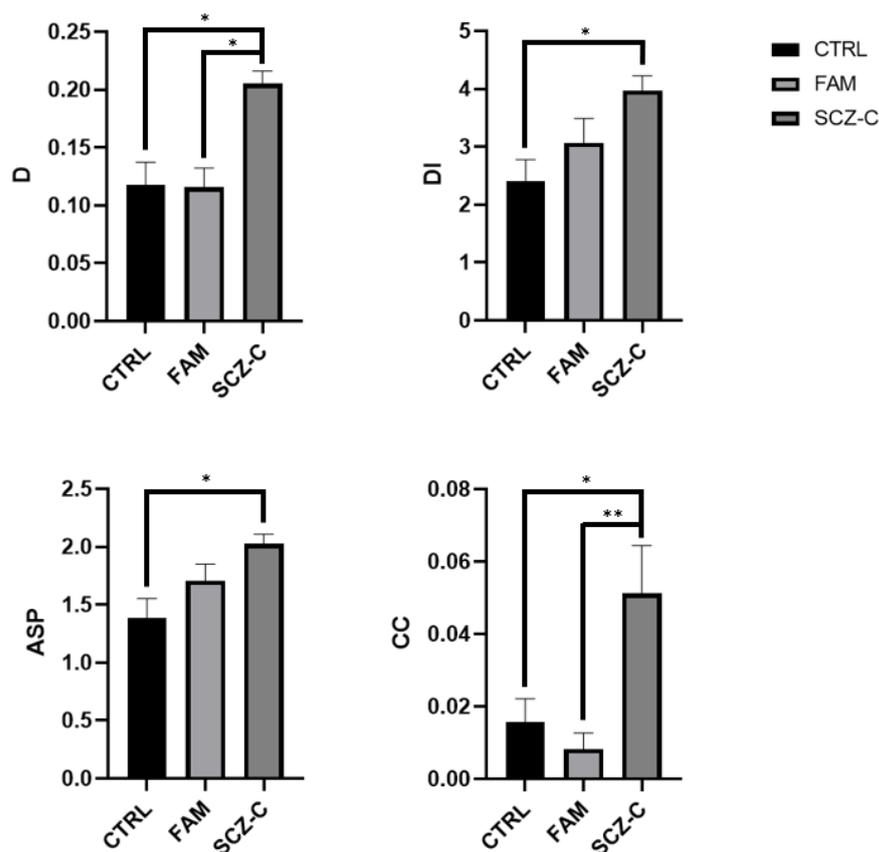


Figura 18 - Comparação das medidas globais da análise de discurso nos trechos de comprimento 10, usando o teste de Kruskal-Wallis. D = densidade; DI = diâmetro; ASP = caminho mais curto médio; CC = coeficiente de agregação médio. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Para fins de comparação, optou-se por repetir os testes com *bin size* de 5, *step* de 1. Da mesma maneira que com *bin size* de 10, SCZ tiveram um valor de N menor que FAM ( $H_{(2)} = 6,45$ ,  $p < 0,05$ ). Em E, SCZ-C tiveram valor maior que FAM ( $H_{(2)} = 10,27$ ,  $p < 0,05$ ), como mostra a figura 19.

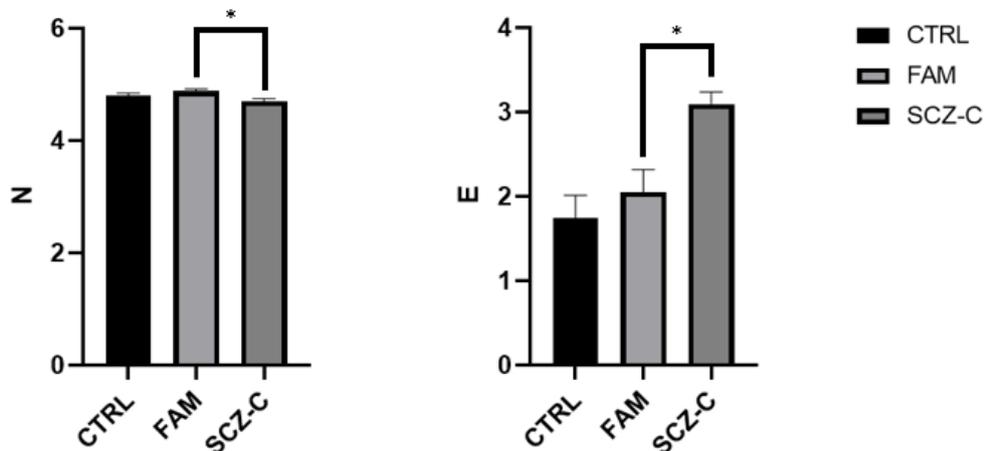


Figura 19 - Comparação das medidas gerais da análise de discurso nos trechos de comprimento 5, usando o teste de Kruskal-Wallis. N = número de nós; E = número de arestas. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Na figura 20, observa-se que SCZ-C tiveram valores maiores que CTRL em todas as medidas de conectividade: LCC ( $H_{(2)} = 7,18$ ,  $p < 0,05$ ), LSC ( $H_{(2)} = 15,55$ ,  $p < 0,05$ ) e ADT ( $H_{(2)} = 11,06$ ,  $p < 0,05$ ). SCZ-C também tiveram valores maiores que FAM em LSC ( $H_{(2)} = 15,55$ ,  $p < 0,05$ ) e ADT ( $H_{(2)} = 11,06$ ,  $p < 0,05$ ).

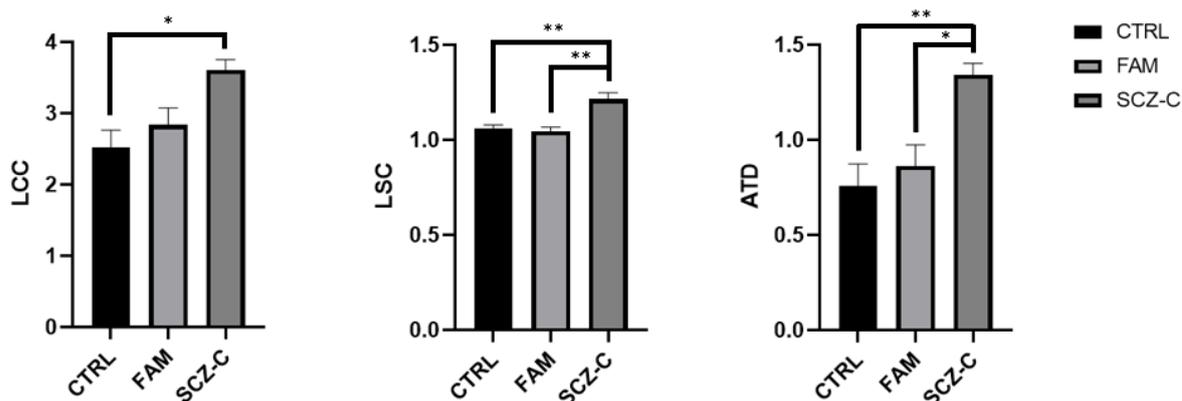


Figura 20 - Comparação das medidas de conectividade da análise de discurso nos trechos de comprimento 5, usando o teste de Kruskal-Wallis. LCC = maior componente conectado; LSC = maior componente fortemente conectado; ADT = grau total médio. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

A figura 21 mostra a comparação entre grupos para as medidas de recorrência. Percebe-se que SCZ-C exibiram valores maiores que CTRL em todos os parâmetros menos L1: RE ( $H_{(2)} = 8,65$ ,  $p < 0,05$ ), PE ( $H_{(2)} = 12,39$ ,  $p < 0,05$ ), L2 ( $H_{(2)} = 11,24$ ,  $p < 0,05$ ) e L3 ( $H_{(2)} = 10,83$ ,  $p < 0,05$ ). SCZ-C também tiveram medidas maiores que FAM nos mesmos parâmetros: RE ( $H_{(2)} = 8,65$ ,  $p < 0,05$ ), PE ( $H_{(2)} = 12,39$ ,  $p < 0,05$ ), L2 ( $H_{(2)} = 11,24$ ,  $p < 0,05$ ), L3 ( $H_{(2)} = 10,83$ ,  $p < 0,05$ ).

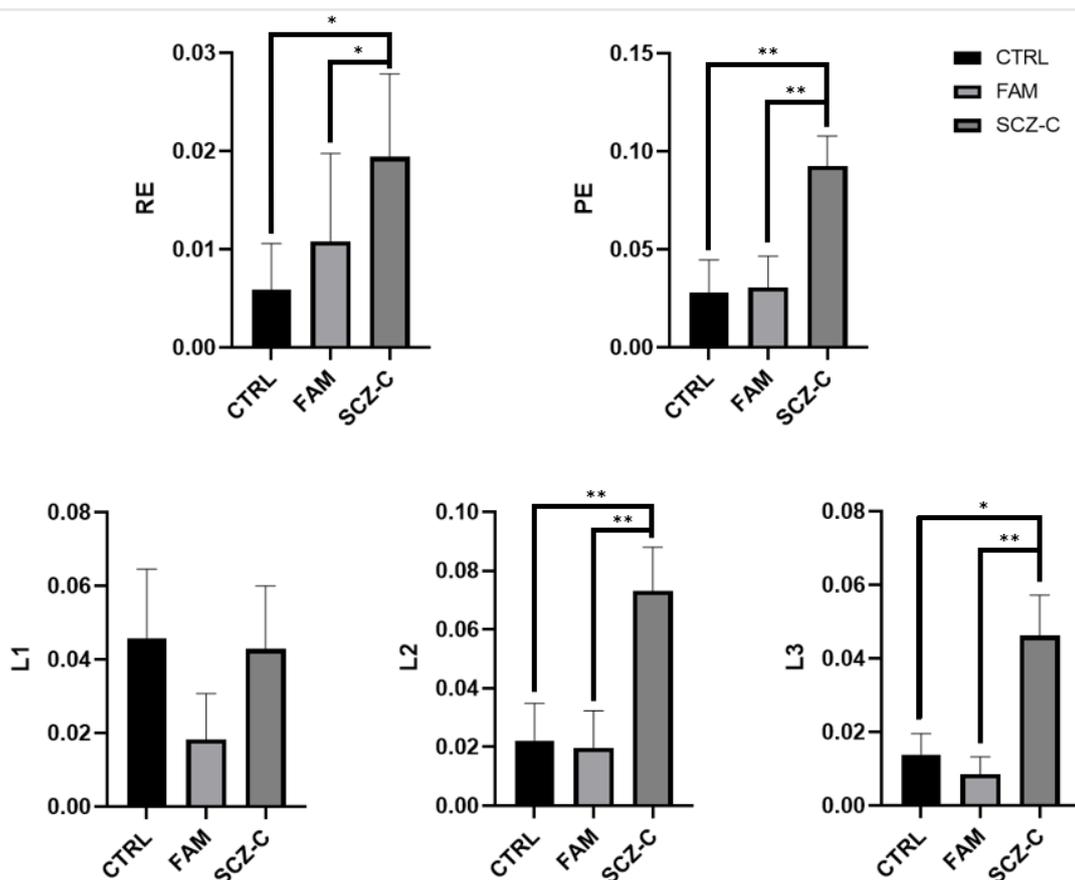


Figura 21 - Comparação das medidas de recorrência da análise de discurso nos trechos de comprimento 5, usando o teste de Kruskal-Wallis. RE = arestas recorrentes; PE = arestas paralelas; L1 = ciclo de um nó; L2 = ciclo de dois nós; L3 = ciclos de três nós. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Finalmente, como se vê na figura 22, SCZ-C mostraram valores maiores que CTRL em todas as medidas globais: D ( $H_{(2)} = 11,95$ ,  $p < 0,05$ ), DI ( $H_{(2)} = 6,97$ ,  $p < 0,05$ ), ASP ( $H_{(2)} = 7,66$ ,  $p < 0,05$ ) e CC ( $H_{(2)} = 11,22$ ,  $p < 0,05$ ). SCZ-C também tiveram valores maiores que FAM em D ( $H_{(2)} = 11,95$ ,  $p < 0,05$ ) e CC ( $H_{(2)} = 11,22$ ,  $p < 0,05$ ).

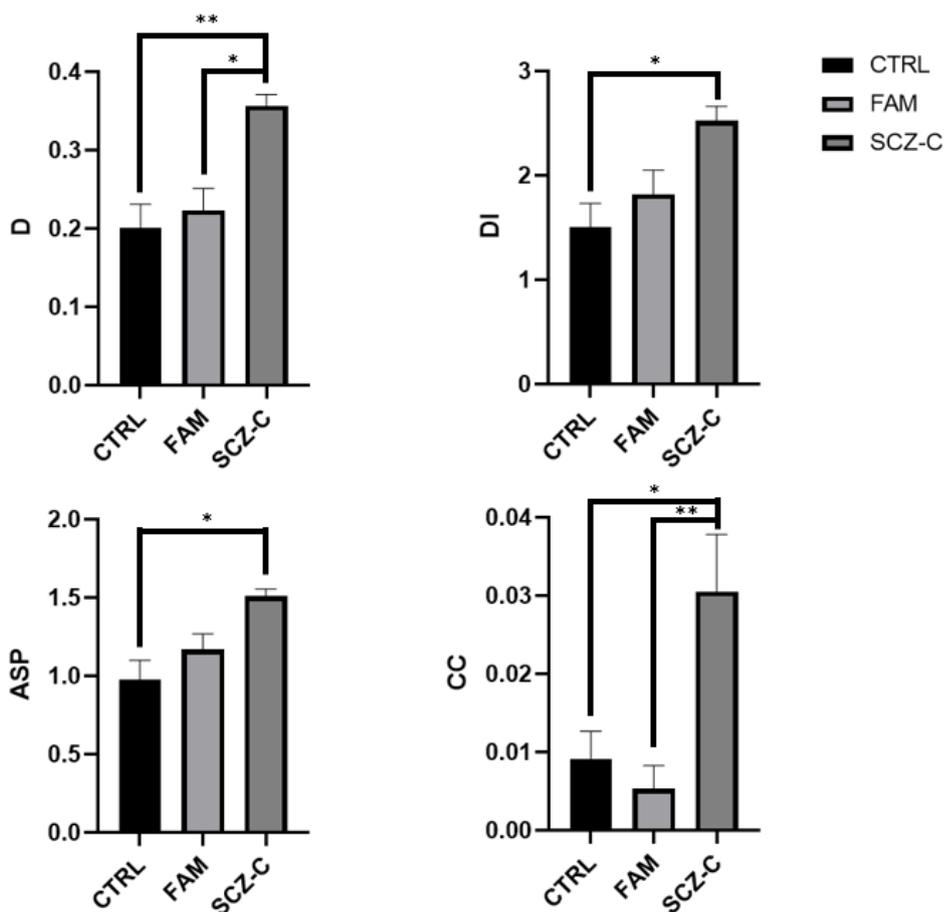


Figura 22 - Comparação das medidas globais da análise de discurso nos trechos de comprimento 5, usando o teste de Kruskal-Wallis. D = densidade; DI = diâmetro; ASP = caminho mais curto médio; CC = coeficiente de agregação médio. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Não houve correlação entre qualquer dos parâmetros da análise de discurso e as escalas da PANSS

## 6.5 CORRELAÇÃO ENTRE A PERCEPÇÃO DA ILUSÃO DE MÜLLER-LYER E A ANÁLISE DE DISCURSO

Quando analisados os dados de todos os participantes em conjunto com o discurso fragmentado em *bin size* de 10 e *step* de 1, a regressão linear mostrou correlação entre a percepção da ilusão de Müller-Lyer e CC ( $F=4,71$ ,  $p < 0,05$ ). No entanto, quando os grupos foram analisados separadamente, não houve correlação entre a maioria dos parâmetros da análise de discurso e o valor de PIS. Apenas em CTRL, a correlação entre CC e PIS se manteve ( $F=4,84$ ,  $p < 0,05$ ), observando-se ainda assim como a correlação entre L3 e PIS ( $F=4,72$   $p < 0,05$ ).

A regressão linear de todos os participantes em conjunto com o discurso fragmentado em *bin size* de 5 e *step* de 1 revelou correlação entre os valores de PIS e PE ( $F=4,74$ ,  $p<0,05$ ), PIS e L2 ( $F=4,48$ ,  $p<0,05$ ), PIS e L3 ( $F=4,5$ ,  $p<0,05$ ), PIS e D ( $F=4,47$ ,  $p<0,05$ ). Mais uma vez, as correlações só foram mantidas em CTRL para L3 ( $F=4,77$ ,  $p<0,05$ ) e CC ( $F=4,90$ ,  $p<0,05$ ), não sendo observadas em quaisquer dos outros grupos.

## 7 DISCUSSÃO

### 7.1 ILUSÃO DE MÜLLER-LYER

A revisão sistemática realizada como parte deste programa mostrou que pacientes com esquizofrenia tendem a apresentar maior sensibilidade à ilusão de Müller-Lyer que controles saudáveis, especialmente os que se encontravam na fase crônica da doença. Os experimentos realizados avaliaram a percepção da ilusão de Müller-Lyer em cinco grupos diferentes: um com a doença crônica (SCZ-C), um em fase moderada (SCZ-M), um em primeira crise psicótica (SCZ-1), um grupo de familiares assintomáticos e um de indivíduos saudáveis. Lamentavelmente, uma mudança no fluxo de pacientes na rede pública ocorrida cerca de 1 ano após o início do programa de doutorado [137] fez com que o HSVP deixasse de ser a porta de entrada para pacientes agudos em primeira crise atendidos por serviços de emergência móvel. Isso resultou em uma latência do acesso de pacientes com este perfil, reduzindo o tamanho do grupo avaliado. Por este motivo, apenas os grupos de pacientes crônicos, em fase moderada, familiares e indivíduos saudáveis foram incluídos na análise.

Ainda assim, tanto no estudo piloto como nos experimentos propriamente ditos, os dados encontrados corroboram os achados da literatura, demonstrando que de fato os pacientes com esquizofrenia são mais iludíveis que controles. No entanto, ao contrário da hipótese inicial, não foi possível encontrar diferença entre as duas fases da doença. Existem algumas questões conceituais que pode ter relação com estes achados. Em primeiro lugar, os manuais diagnósticos não fazem distinção clara entre o que se chama de fase moderada da doença e fase crônica. Estes termos foram definidos pelos pesquisadores para a realização desta pesquisa, especificamente, não refletindo conceitos consolidados ou diferenças estabelecidas cientificamente. Assim, o critério temporal que demarca as duas fases mais tardias (31 dias a 20 anos e mais de 20 anos) pode ser excessivamente longo e abrigar variações amplas demais que obscureçam os achados. É digno de nota que, do ponto de vista clínico, alguns pacientes classificados como fase moderada de acordo com os critérios temporais do experimento poderiam receber diagnóstico de esquizofrenia residual, conforme os critérios dos manuais diagnósticos. Isso ocorre porque a velocidade de progressão para um quadro residual varia entre pacientes e, embora seja comumente associado

a quadros de longa duração [1], podem ocorrer desde os primeiros seis meses de adoecimento [12]. Estratificações mais finas, com períodos mais curtos, podem dar pistas mais claras sobre a evolução da percepção da ilusão nos pacientes com esquizofrenia.

A literatura sugere ainda que existe uma mudança na percepção da ilusão de Müller-Lyer ao longo do curso da doença, com pacientes prodrômicos apresentando melhor desempenho que aqueles com o diagnóstico de esquizofrenia [101]. Isso sugere que as mudanças nos processos perceptivos estão presentes desde antes das manifestações clínicas, restando saber como isso evolui após a instalação do quadro clínico. Mais ainda, estes resultados indicam que a alteração na percepção desta ilusão pode estar presente em indivíduos com vulnerabilidade para a doença, mesmo que não venham a desenvolvê-la. Por este motivo, esperava-se que familiares de pacientes com esquizofrenia tivessem um desempenho diferente dos controles, o que não foi encontrado. É preciso levar em consideração que o grupo de familiares estudados tinha uma idade maior do que a idade típica de início da doença. Desta maneira, é possível que tenham sido selecionados apenas os familiares de pacientes com esquizofrenia que não carregavam a vulnerabilidade e, por isso, não desenvolveram esquizofrenia. Seria interessante replicar o estudo com familiares assintomáticos jovens, ainda na fase de risco da doença, acompanhando-os nos anos subsequentes para investigar a instalação da doença.

A diferença de idade entre os grupos de pacientes esquizofrênicos reflete a própria evolução da doença, que tende a começar no início da vida adulta. Assim, é esperado que pacientes crônicos sejam significativamente mais velhos que nas demais fases. A análise por regressão mostrou uma correlação entre a idade e a percepção da ilusão de Müller-Lyer. No entanto, quando a regressão foi repetida com estratificação por grupo, a correlação desapareceu, mostrando que a idade atuou como viés de confusão e não está diretamente implicada na percepção da ilusão.

Observou-se ainda que nos grupos de pacientes havia uma preponderância de sujeitos do sexo masculino em relação ao sexo feminino. Isso reflete a diferença na expressão da doença entre os dois sexos: ainda que não exista diferença na prevalência de esquizofrenia entre o sexo masculino e feminino, sabe-se que ela costuma se manifestar mais precocemente e com maior gravidade em pacientes do sexo masculino [138]. Desta forma, é possível que mulheres com esquizofrenia, com quadros mais leves e menores prejuízos funcionais, tenham menor acesso aos

serviços de saúde mental do que os homens, uma vez que os serviços de atenção em saúde mental no Distrito Federal são insuficientes para atender a toda a demanda, priorizando pacientes mais graves e dificultando o acesso e continuidade do tratamento de pacientes com doença menos severa.

No grupo de familiares observou-se uma discrepância no sentido inverso, com proporção maior de mulheres do que de homens. Isso provavelmente é resultado de um aspecto cultural em que as mulheres tendem a assumir o papel de cuidador com mais frequência do que de homens, muitas vezes se responsabilizando por pacientes não consanguíneos, como genros e noras, cunhados e cunhadas e sogros e sogras. De toda maneira, a análise de efeito misto não mostrou interação do sexo com a percepção da ilusão, ou seja, a discrepância de prevalência de gênero não influenciou o desempenho na percepção da ilusão.

Não existem explicações definitivas sobre os mecanismos da ilusão de Müller-Lyer, mas a mais influente advém do modelo de Gregory de compensação inapropriada da constância de tamanho [139]. Este modelo foi corroborado por Weidner, que identificou ativação do córtex parietal posterior, relacionado a julgamentos visuoespaciais, assim como o córtex occipital lateral e o córtex parietal superior, ambos relacionados à constância de tamanho, a codificação de representações neurais do ambiente e a resolução de perceptos ambíguos [140].

Entretanto, a esquizofrenia está relacionada a um déficit generalizado de processos cognitivos [141]. É improvável que o estudo de um único processo perceptivo leve a elucidar definitivas dos mecanismos subjacentes da doença. Achados como este devem ser combinados com outras investigações de processos perceptuais e cognitivos da esquizofrenia para identificação de mecanismos comuns. Além disso, numa doença da complexidade da esquizofrenia, estudos translacionais que envolvam conhecimentos de genética, imunologia, eletrofisiologia, tecnologias de imagem, modelamentos computacionais, entre outros, são essenciais para dar conta da multiplicidade de dimensões envolvidas.

## 7.2 ANÁLISE DE DISCURSO

Os resultados encontrados neste trabalho mostraram que pacientes com esquizofrenia apresentaram maiores índices em quase todos os parâmetros analisados pelo Speech Graphs, incluindo medidas gerais, de conectividade, de

recorrência e medidas globais. Pacientes com esquizofrenia exibiram maior verbosidade na identificação de semelhanças entre categorias e, mesmo quando este efeito foi levado em conta pelo particionamento do discurso, o aumento da conectividade se manteve.

Estes achados foram surpreendentes e na contramão da hipótese inicial. Os influentes estudos de Mota et al [79,82] demonstraram que pacientes com esquizofrenia apresentam menor verbosidade que controles e menores índices em quase todos os parâmetros gerais, de recorrência e de conectividade quando do relato de sonhos, mas não tiveram diferença no relato de evocações de cenas cotidianas. Associados com o presente estudo, estes dados sugerem que o comportamento verbal dos pacientes difere de acordo com o tipo de relato emitido. Existem algumas variáveis que devem ser levadas em conta.

Em primeiro lugar, nos estudos supracitados, foram usados trechos de discurso com tempo predeterminado, mantendo a fala do paciente livre após a demanda inicial (“por favor, relate um sonho” e “por favor, relate suas atividades acordado imediatamente antes deste sonho). No trabalho atual, foram usadas perguntas sequenciais que demandavam respostas curtas e objetivas e que remetiam ao processo de abstração de conceitos. Neste sentido, os sujeitos deste estudo dependiam menos de evocações de memória e processos criativos envolvidos na recordação de um sonho e mais da capacidade de introspecção. Déficits de memória episódica [142], autobiográfica [143] e de trabalho [144] estão bem estabelecidos na esquizofrenia e podem ter tido impacto no relato. Da mesma maneira, prejuízos da fluência verbal [145][146] podem dificultar a manutenção de um discurso com vários segundos de duração, mas ter menos impacto em discursos curtos e fragmentados por perguntas intermitentes.

Por outro lado, pacientes com esquizofrenia, especialmente quando na fase residual ou crônica da doença, tendem a se mostrar mais introspectivos, isolados e vivendo em um mundo interior com menos contato com o mundo externo, exibindo com mais frequência o fenômeno de “imaginações mentais” (*mind wondering*) [147]. Desta maneira, as perguntas sobre semelhanças entre categorias podem estimular a introspecção por um período breve o suficiente para que os prejuízos de fluência verbal não impactem a produção do discurso. Pacientes em fase crônica também tendem a exibir uma diminuição no aspecto volitivo, que pode comprometer sua capacidade de sustentar uma fala espontânea por um período mais prolongado.

A produção da fala é um processo complexo que depende da integração de movimentos coordenados e processos cognitivos, variando de acordo com o tipo de tarefa comportamental em questão, como a conversa natural, ou a articulação de palavras sem finalidade comunicativa, a exemplo da descrição de imagens em testes cognitivos [148]. É possível que mesmo diferenças pequenas no método de estudo do discurso falado produzam diferenças expressivas nas medições.

### 7.3 CORRELAÇÕES ENTRE OS PARÂMETROS OBSERVADOS

No presente trabalho, buscou-se encontrar correlações entre o desempenho no teste com ilusão, análise de discurso e os dados obtidos no teste da PANSS. Em primeiro lugar, não foram encontradas correlações entre a percepção da ilusão de Müller-Lyer e as subsíndromes positiva, negativa, depressiva, de excitação ou desorganização do modelo pentagonal da PANSS. Neste sentido, é importante ressaltar que as dimensões dos sintomas avaliados na escala PANSS não contemplam alterações sensoriais. Tampouco foram encontradas correlações entre os parâmetros da análise de discurso e as síndromes da PANSS. No estudo original com análise de discurso [82], foi encontrada correlação entre alguns parâmetros da análise de discurso com a escala total da PANSS, a síndrome negativa e alguns itens das escalas negativa e cognitiva. Esta discrepância pode ser atribuída ao tipo de discurso exigido do participante durante o teste. No presente estudo, foi avaliado o discurso enquanto o paciente explicava o sentido de provérbios ou semelhanças, ao passo que no estudo original relatava a recordação de sonhos recentes.

Finalmente, buscou-se correlacionar as diferenças de susceptibilidade à ilusão de Müller-Lyer e os resultados da análise de discurso. Conforme observado com a escala PANSS, não foi encontrada uma forte associação entre estes fatores. As poucas correlações encontradas restringiram-se aos grupos CTRL e FAM, não sendo encontradas no grupo SCZ-C. De forma geral, os parâmetros aqui observados apresentaram elevado grau de independência entre si. Além de ser provável que diferentes mecanismos estejam envolvidos nas alterações perceptuais, na produção do discurso e nos sintomas da PANSS, os presentes resultados sugerem que a progressão dos diferentes fenômenos aqui avaliados (ie., positivos, negativos, cognitivos e sensoriais) não está claramente associada. Isto reforça o entendimento

de que o estudo da complexa sintomatologia da esquizofrenia requer instrumentos diagnósticos mais amplos e sensíveis.

## 8 CONCLUSÃO

Este trabalho foi desenhado com o objetivo de investigar dois candidatos a biomarcadores da esquizofrenia: a percepção da ilusão de Müller-Lyer e a análise automatizada do discurso. Trata-se de dois parâmetros objetivos e quantificáveis que potencialmente possuem medidas diferentes em populações saudáveis e com esquizofrenia [35].

Os resultados encontrados corroboram a hipótese de que o processamento visual é um componente importante na sintomatologia da esquizofrenia e que ilusões visuais podem ser úteis para investigar estas alterações. Do ponto de vista neural, correlacionar os processos envolvidos na percepção da ilusão em pessoas saudáveis com os indivíduos com esquizofrenia pode oferecer pistas sobre áreas e circuitos cerebrais afetados na doença. No aspecto prático, as alterações da percepção da ilusão confirmam-se como candidatos a biomarcadores, devendo ser alvos de estudos posteriores para investigar o seu comportamento em diferentes fases da doença, em familiares jovens de pacientes com esquizofrenia e em indivíduos prodrômicos.

Além disso, a análise automatizada do discurso confirma-se como um valioso instrumento de avaliação na esquizofrenia, mas revela ter nuances mais complexas do que se sabia até agora. É necessário investigar diferentes estratégias de coleta de discurso, buscando levar em conta aspectos da expressão da fala que possivelmente estejam comprometidos na esquizofrenia, como a fluência verbal, a atenção e a volição. O refinamento dos subgrupos de indivíduos com esquizofrenia, familiares e grupos comparativos pode ainda oferecer pistas sobre as correlações existentes entre os dois processos, de percepção visual e expressão linguística.

Assim, este trabalho pode contribuir para ampliar o corpo de conhecimentos sobre os processos da esquizofrenia e reforça a importância de continuar as pesquisas com estes dois instrumentos objetivos de avaliação da doença. Ambos apresentam potencial como biomarcadores para auxiliar diagnósticos acessíveis, de baixo custo e fácil aplicação

## 9 REFERÊNCIAS

- [1] Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
- [2] Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12:271–87.
- [3] American Psychiatric Association. Task Force on Nomenclature and Statistics. APAssociation. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, D.C.: APA; 1980.
- [4] Organização Mundial de Saúde. CID-10: Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - décima revisão. 2004.
- [5] Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research Diagnostic Criteria. Rationale and Reliability. *Archives of General Psychiatry* 1978;35. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770300115013>.
- [6] Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2000;250. <https://doi.org/10.1007/s004060070002>.
- [7] Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Medicine* 2005;2. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>.
- [8] Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin* 2018;44. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>.
- [9] Asher L, Fekadu A, Hanlon C. Global mental health and schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 2018;31. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000404>.
- [10] Mancevski B, Keilp J, Kurzon M, Berman RM, Ortakov V, Harkavy-Friedman J, et al. Lifelong Course of Positive and Negative Symptoms in Chronically Institutionalized Patients with Schizophrenia. *Psychopathology* 2007;40. <https://doi.org/10.1159/000098488>.
- [11] Schuitz SK, Andreasen NC. Schizophrenia. *The Lancet* 1999;353. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07549-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07549-7).

- [12] American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5. 5th ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- [13] Feighner JP. Diagnostic Criteria for Use in Psychiatric Research. *Archives of General Psychiatry* 1972;26. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1972.01750190059011>.
- [14] Boland R, Verduin ML. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2021.
- [15] Chow EWC, Bassett AS, Weksberg R. Velo-cardio-facial syndrome and psychotic disorders: Implications for psychiatric genetics. *American Journal of Medical Genetics* 1994;54. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320540205>.
- [16] McCarthy SE, Makarov V, Kirov G, Addington AM, McClellan J, Yoon S, et al. Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Nature Genetics* 2009;41. <https://doi.org/10.1038/ng.474>.
- [17] Xu B, Ionita-Laza I, Roos JL, Boone B, Woodrick S, Sun Y, et al. De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia. *Nature Genetics* 2012;44. <https://doi.org/10.1038/ng.2446>.
- [18] Avramopoulos D. Recent Advances in the Genetics of Schizophrenia. *Molecular Neuropsychiatry* 2018;4. <https://doi.org/10.1159/000488679>.
- [19] Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet* 2016;388. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6).
- [20] Schmitt A, Martins-de-Souza D, Akbarian S, Cassoli JS, Ehrenreich H, Fischer A, et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia, part III: Molecular mechanisms. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2017;18. <https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1224929>.
- [21] Bergdolt L, Dunaevsky A. Brain changes in a maternal immune activation model of neurodevelopmental brain disorders. *Progress in Neurobiology* 2019;175. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.12.002>.
- [22] Eyles DW, Trzaskowski M, Vinkhuyzen AAE, Mattheisen M, Meier S, Gooch H, et al. The association between neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia. *Scientific Reports* 2018;8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35418-z>.
- [23] Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in Neurobiology* 2011;93. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.003>.

- [24] Matheson SL, Shepherd AM, Pinchbeck RM, Laurens KR, Carr VJ. Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychological Medicine* 2013;43. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000785>.
- [25] Owen MJ. Implications of genetic findings for understanding schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2012;38:904–7.
- [26] Haukvik UK, Hartberg CB, Agartz I. Schizophrenia – what does structural MRI show? *Tidsskrift for Den Norske Legeforening* 2013;133. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.12.1084>.
- [27] Fitzsimmons J, Kubicki M, Shenton ME. Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 2013;26. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835d9e6a>.
- [28] Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. *Journal of Psychopharmacology* 2015;29. <https://doi.org/10.1177/0269881114563634>.
- [29] Edwards AC, Bacanu S-A, Bigdeli TB, Moscati A, Kendler KS. Evaluating the dopamine hypothesis of schizophrenia in a large-scale genome-wide association study. *Schizophrenia Research* 2016;176. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.016>.
- [30] Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT, Bloomfield MAP, Bhattacharyya S, Allen P, et al. Presynaptic Striatal Dopamine Dysfunction in People at Ultra-high Risk for Psychosis: Findings in a Second Cohort. *Biological Psychiatry* 2013;74. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.017>.
- [31] Howes OD, Williams M, Ibrahim K, Leung G, Egerton A, McGuire PK, et al. Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: a post-mortem and positron emission tomographic imaging study. *Brain* 2013;136. <https://doi.org/10.1093/brain/awt264>.
- [32] Howes OD, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III-- The Final Common Pathway. *Schizophrenia Bulletin* 2009;35. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>.
- [33] Funk AJ, Rumbaugh G, Harotunian V, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH. Decreased expression of NMDA receptor-associated proteins in frontal cortex of elderly patients with schizophrenia. *NeuroReport* 2009;20. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32832d30d9>.

- [34] Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia — a synthesis and selective review. *Journal of Psychopharmacology* 2007;21. <https://doi.org/10.1177/0269881106073126>.
- [35] Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS* 2010;5. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>.
- [36] Miller GA, Rockstroh BS. Progress and Prospects for Endophenotypes for Schizophrenia in the Time of Genomics, Epigenetics, Oscillatory Brain Dynamics, and the Research Domain Criteria. *The Neurobiology of Schizophrenia*, Elsevier; 2016. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801829-3.00010-0>.
- [37] Cuthbert BN, Morris SE. Evolving Concepts of the Schizophrenia Spectrum: A Research Domain Criteria Perspective. *Frontiers in Psychiatry* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.641319>.
- [38] Pratt J, Hall J. Biomarkers in Neuropsychiatry: A Prospect for the Twenty-First Century?, 2018. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2018\\_58](https://doi.org/10.1007/7854_2018_58).
- [39] Zachar P, Stoyanov D st., Aragona M, Jablensky A, editors. *Alternative Perspectives on Psychiatric Validation*. Oxford University Press; 2014. <https://doi.org/10.1093/med/9780199680733.001.0001>.
- [40] Kozak MJ, Cuthbert BN. The NIMH Research Domain Criteria Initiative: Background, Issues, and Pragmatics. *Psychophysiology* 2016;53. <https://doi.org/10.1111/psyp.12518>.
- [41] Silverstein SM, Keane BP. Vision Science and Schizophrenia Research: Toward a Re-view of the Disorder Editors' Introduction to Special Section. *Schizophrenia Bulletin* 2011;37. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr053>.
- [42] Kogata T, Iidaka T. A review of impaired visual processing and the daily visual world in patients with schizophrenia. *Nagoya Journal of Medical Science* 2018;80:317–28. <https://doi.org/10.18999/NAGJMS.80.3.317>.
- [43] Chen Y, Palafox GP, Nakayama K, Levy DL, Matthyse S, Holzman PS. Motion Perception in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1999;56. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.2.149>.
- [44] Slaghuis WL, Holthouse T, Hawkes A, Bruno R. Eye movement and visual motion perception in schizophrenia II: global coherent motion as a function of target velocity and stimulus density. *Experimental Brain Research* 2007;182:415–26.

- [45] Jahshan C, Wynn JK, Breitmeyer BG, Green MF. Nonconscious and conscious color priming in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 2012;46. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.06.009>.
- [46] Shuwairi SM, Cronin-Golomb A, McCarley RW, O'Donnell BF. Color discrimination in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2002;55. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00180-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00180-3).
- [47] Gaebel W, Ulrich G, Frick K. Visuomotor performance of schizophrenic patients and normal controls in a picture viewing task. *Biological Psychiatry* 1987;22. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(87\)90030-8](https://doi.org/10.1016/0006-3223(87)90030-8).
- [48] Williams LM, Loughland CM, Gordon E, Davidson D. Visual scanpaths in schizophrenia: is there a deficit in face recognition? *Schizophrenia Research* 1999;40. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00056-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00056-0).
- [49] Silverstein S, Keane BP, Blake R, Giersch A, Green M, Kéri S, editors. *Visual Dysfunction in Schizophrenia: A View into the Mechanisms of Madness?* Frontiers Media SA; 2015. <https://doi.org/10.3389/978-2-88919-515-2>.
- [50] Green MF, Butler PD, Chen Y, Geyer MA, Silverstein S, Wynn JK, et al. Perception Measurement in Clinical Trials of Schizophrenia: Promising Paradigms From CNTRICS. *Schizophrenia Bulletin* 2009;35. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn156>.
- [51] King DJ, Hodgekins J, Chouinard PA, Chouinard V-A, Sperandio I. A review of abnormalities in the perception of visual illusions in schizophrenia. *Psychonomic Bulletin & Review* 2017;24:734–51.
- [52] Silverstein SM, Keane BP. Perceptual Organization Impairment in Schizophrenia and Associated Brain Mechanisms: Review of Research from 2005 to 2010. *Schizophrenia Bulletin* 2011;37. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr052>.
- [53] Pessoa VF, Monge-Fuentes V, Simon CY, Suganuma E, Tavares MCH. The Müller-Lyer Illusion as a Tool for Schizophrenia Screening. *Reviews in the Neurosciences* 2008;19:91–100.
- [54] Dakin S, Carlin P, Hemsley D. Weak suppression of visual context in chronic schizophrenia. *Current Biology* 2005;15:R822–4.
- [55] Halpern L. Impairment of Orientation to Pictures in Cerebral Diseases and in Chronic Schizophrenias. *European Neurology* 1951;121:219–29.
- [56] Bender MB, Green MA, Fink M. Patterns of perceptual organization with simultaneous stimuli. *AMA Archives of Neurology & Psychiatry* 1954;72:233–55.

- [57] Weckowicz TE. Size constancy in schizophrenic patients. *Journal of Mental Science* 1957;103:475–86.
- [58] Saucer RT. A further study of the perception of apparent motion by schizophrenics. *Journal of Consulting Psychology* 1958;22:256.
- [59] Weckowicz TE, Witney G. The Müller-Lyer Illusion in Schizophrenic Patients. *Journal of Mental Science* 1960;106. <https://doi.org/10.1192/bjp.106.444.1002>.
- [60] Korenyi C. Mental Illness and Visual Illusion. *American Journal of Psychiatry* 1963;119. <https://doi.org/10.1176/ajp.119.11.1097>.
- [61] Kantrowitz JT, Butler PD, Schechter I, Silipo G, Javitt DC. Seeing the world dimly: the impact of early visual deficits on visual experience in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2009;35:1085–94.
- [62] Brenner CA, Wilt MA, Lysaker PH, Koyfman A, O'Donnell BF. Psychometrically matched visual-processing tasks in schizophrenia spectrum disorders. *Journal of Abnormal Psychology* 2003;112:28.
- [63] Green MF, Nuechterlein KH, Mintz J. Backward masking in schizophrenia and mania: II. Specifying the visual channels. *Archives of General Psychiatry* 1994;51:945–51.
- [64] Schechter I, Butler PD, Silipo G, Zemon V, Javitt DC. Magnocellular and parvocellular contributions to backward masking dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2003;64:91–101.
- [65] Slaghuis WA. Contrast sensitivity for stationary and drifting spatial frequency gratings in positive-and negative-symptom schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 1998;107:49.
- [66] Silverstein S, Keane B, Wang Y, Mikkilineni D, Paterno D, Papatomas T, et al. Effects of short-term inpatient treatment on sensitivity to a size contrast illusion in first-episode psychosis and multiple-episode schizophrenia. *Frontiers in Psychology* 2013;4:466.
- [67] Tibber M, Anderson E, Bobin T, Antonova E, Seabright A, Wright B, et al. Visual Surround Suppression in Schizophrenia. *Frontiers in Psychology* 2013;4:88.
- [68] Capozzoli NMD. Schizophrenia and geometric illusions report of perceptual distortion. *Schizophrenia Research* 1994;13. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(94\)90065-5](https://doi.org/10.1016/0920-9964(94)90065-5).

- [69] Rund BR, Landro NI, Orbeck AL, Nysveen G. Mueller-Lyer illusion and size estimation performance in schizophrenics compared to normal controls. *Scandinavian Journal of Psychology* 1994;35:193–7.
- [70] Tolmacheva EA, Ognivov VV, Bastakov VA, Shevelenkova TD. The Müller-Lyer illusion in patients with schizophrenia and Parkinson's disease. *Schizophrenia Research* 2018;201:418–9.
- [71] Diržius E, Liutkevičius J, Žukauskaitė G, Leskauskas D, Bulatov A. Müller-Lyer illusion manifestation peculiarities among people with schizophrenia and bipolar disorders: A pilot study. *Biologinė Psichiatrija Ir Psichofarmakologija= Biological Psychiatry and Psychopharmacology* Palanga: Lietuvos Sveikatos Mokslų Universiteto Elgesio Medicinos Institutas, 2013, t 15, Nr 2 2013.
- [72] Shoshina II, Perevozchikova IN, Konkina SA, Pronin S v, IuE S, Bendera AP. Features of perception of length of segments under conditions of Ponzo and Müller-Lyer illusions in schizophrenia. *Zhurnal Vyssei Nervnoi Deiatelnosti Imeni IP Pavlova* 2011;61:697–705.
- [73] Costa ALL, Silva RC, Coelho-Cordeiro PH, da Silveira FS, Barros M, Caixeta FV, et al. The Perception of the Müller-Lyer Visual Illusion in Schizophrenics and Non-human Primates: A Translational Approach. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2021;15:104.
- [74] Dalgalarondo P. *Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2019.
- [75] Mokros A, Habermeyer E, Küchenhoff H. The uncertainty of psychological and psychiatric diagnoses. *Psychological Assessment* 2018;30. <https://doi.org/10.1037/pas0000524>.
- [76] Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Medicine* 2013;11. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-126>.
- [77] Corcoran CM, Cecchi GA. Using Language Processing and Speech Analysis for the Identification of Psychosis and Other Disorders. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 2020;5. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.06.004>.
- [78] Covington MA, He C, Brown C, Naçi L, McClain JT, Fjordbak BS, et al. Schizophrenia and the structure of language: The linguist's view. *Schizophrenia Research* 2005;77. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.01.016>.

- [79] Mota NB, Vasconcelos NAP, Lemos N, Pieretti AC, Kinouchi O, Cecchi GA, et al. Speech Graphs Provide a Quantitative Measure of Thought Disorder in Psychosis. *PLoS ONE* 2012;7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034928>.
- [80] Mota NB, Copelli M, Ribeiro S. Thought disorder measured as random speech structure classifies negative symptoms and schizophrenia diagnosis 6 months in advance. *Npj Schizophrenia* 2017;3. <https://doi.org/10.1038/s41537-017-0019-3>.
- [81] Gooding DC, Ott SL, Roberts SA, Erlenmeyer-Kimling L. Thought disorder in mid-childhood as a predictor of adulthood diagnostic outcome: findings from the New York High-Risk Project. *Psychological Medicine* 2013;43. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001791>.
- [82] Mota NB, Furtado R, Maia PPC, Copelli M, Ribeiro S. Graph analysis of dream reports is especially informative about psychosis. *Scientific Reports* 2015;4. <https://doi.org/10.1038/srep03691>.
- [83] Almeida NF, Mari JJ, Coutinho ESF, França JF, Fernandes JG, Andreoli B, et al. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras. Brasília, São Paulo: Porto Alegre Rev ABP–APAL 1992;14:93–104.
- [84] Notredame C-E, Pins D, Deneve S, Jardri R. What visual illusions teach us about schizophrenia. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 2014;8:63.
- [85] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D, Antes G, Atkins D, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Revista Espanola de Nutricion Humana y Dietetica* 2014;18:172–81.
- [86] Mendeley Reference Manager 2021.
- [87] EndNote Web n.d.
- [88] Hamburger K. Visual Illusions Based on Processes: New Classification System Needed. *Perception* 2016;45. <https://doi.org/10.1177/0301006616629038>.
- [89] Whiting PF. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Annals of Internal Medicine* 2011;155. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>.
- [90] Schneider U, Leweke FM, Sternemann U, Weber MM, Emrich HM. Visual 3D illusion: A systems-theoretical approach to psychosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1996;246:256–60. <https://doi.org/10.1007/BF02190277>.

- [91] Schneider U, Borsutzky M, Seifert J, Leweke FM, Huber TJ, Rollnik JD, et al. Reduced binocular depth inversion in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 2002;53:101–8.
- [92] Koethe D, Gerth C, Neatby M, Haensel A, Thies M, Schneider U, et al. Disturbances of visual information processing in early states of psychosis and experimental delta-9-tetrahydrocannabinol altered states of consciousness. *Schizophrenia Research* 2007;88:142–50. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.07.023>.
- [93] Dima D, Roiser J, Dietrich D, Bonnemann C, Lanfermann H, Emrich H, et al. Understanding why patients with schizophrenia do not perceive the hollow-mask illusion using dynamic causal modeling. *NeuroImage* 2009;46:1180–6. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.033>.
- [94] Koethe D, Kranaster L, Hoyer C, Gross S, Neatby M, Schultze-Lutter F, et al. Binocular depth inversion as a paradigm of reduced visual information processing in prodromal state, antipsychotic-na < ve and treated schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2009;259:195–202. <https://doi.org/10.1007/s00406-008-0851-6>.
- [95] Dima D, Dietrich D, Dillo W, Emrich H. Impaired top-down processes in schizophrenia: A DCM study of ERPs. *NeuroImage* 2010;52:824–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.086>.
- [96] Dima D, Dillo W, Bonnemann C, Emrich H, Dietrich D. Reduced P300 and P600 amplitude in the hollow-mask illusion in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 2011;191:145–51. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.09.015>.
- [97] Keane B, Silverstein S, Wang Y, Papatomas T. Reduced Depth Inversion Illusions in Schizophrenia Are State-Specific and Occur for Multiple Object Types and Viewing Conditions. *Journal of Abnormal Psychology* 2013;122:506–12. <https://doi.org/10.1037/a0032110>.
- [98] Alves A, Quaglia MAC, Bachett L da S, Oliveira MS de. Percepção monocular da profundidade ou relevo na ilusão da máscara côncava na esquizofrenia. *Estudos de Psicologia (Natal)* 2014;19. <https://doi.org/10.1590/S1413-294X2014000100006>.
- [99] Wichowicz H, Ciszewski S, Żuk K, Rybak-Korneluk A. Czy iluzja wklęsłej maski rzeczywiście jest testem na schizofrenię? Hollow mask illusion – is it really a test

- for schizophrenia? *Psychiatria Polska* 2016;50:741–5. <https://doi.org/10.12740/PP/60150>.
- [100] Reuter A, Bumb J, Mueller J, Rohleder C, Pahlisch F, Hanke F, et al. Association of Anandamide with altered Binocular Depth Inversion Illusion in Schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2016;18:1–17. <https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1246750>.
- [101] Parnas J, Vianin P, Saebye D, Jansson L, Volmer-Larsen A, Bovet P. Visual binding abilities in the initial and advanced stages of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2001;103:171–80. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2001.00160.x>.
- [102] Shoshina II, Shelepin YE, Konkina SA, Pronin S v, Bendera AP. Studies of the parvocellular and magnocellular visual channels in health and psychopathology. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2014;44:244–8.
- [103] Grzeczkowski L, Roinishvili M, Chkonia E, Brand A, Mast FW, Herzog MH, et al. Is the perception of illusions abnormal in schizophrenia? *Psychiatry Research* 2018;270:929–39.
- [104] Kaliuzhna M, Stein T, Rusch T, Sekutowicz M, Sterzer P, Seymour K. No evidence for abnormal priors in early vision in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2018;210. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.027>.
- [105] Foxe J, Murray M, Javitt D. Filling-in in Schizophrenia: a High-density Electrical Mapping and Source-analysis Investigation of Illusory Contour Processing. *Cerebral Cortex (New York, NY: 1991)* 2006;15:1914–27. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi069>.
- [106] Ikeda C, Kirino E, Inoue R, Arai H. Event-Related Potential Study of Illusory Contour Perception in Schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2011;64:231–8. <https://doi.org/10.1159/000327706>.
- [107] Spencer K, Ghorashi S. Oscillatory Dynamics of Gestalt Perception in Schizophrenia Revisited. *Frontiers in Psychology* 2014;5:68. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00068>.
- [108] Keane B, Joseph J, Silverstein S. Late, not early, stages of Kanizsa shape perception are compromised in schizophrenia. *Neuropsychologia* 2014;56. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.02.001>.
- [109] Amiaz R, Vainiger D, Gershon A, Weiser M, Lavidor M, Javitt D. Applying Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Over the Dorsal Visual Pathway

- Induces Schizophrenia-like Disruption of Perceptual Closure. *Brain Topography* 2016;29. <https://doi.org/10.1007/s10548-016-0487-1>.
- [110] Keane B, Paterno D, Kastner S, Krekelberg B, Silverstein S. Intact Illusory Contour Formation but Equivalently Impaired Visual Shape Completion in First- and Later- Episode Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 2018;128. <https://doi.org/10.1037/abn0000384>.
- [111] Moritz S, Ramdani N, Klass H, Andreou C, Jungclaussen D, Eisenacher geb. Eifler S, et al. Overconfidence in incorrect perceptual judgments in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition* 2014;1:165–70. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2014.09.003>.
- [112] Sanders LLO, de Millas W, Heinz A, Kathmann N, Sterzer P. Apparent motion perception in patients with paranoid schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2013;263:233–9.
- [113] Mathes B, Schmiedt-Fehr C, Kedilaya S, Strüber D, Brand A, Basar-Eroglu C. Theta response in schizophrenia is indifferent to perceptual illusion. *Clinical Neurophysiology* 2016;127:419–30.
- [114] Crawford TJ, Hamm JP, Kean M, Schmechtig A, Kumari V, Anilkumar AP, et al. The perception of real and illusory motion in schizophrenia. *Neuropsychologia* 2010;48:3121–7.
- [115] Sanders LLO, Muckli L, de Millas W, Lautenschlager M, Heinz A, Kathmann N, et al. Detection of visual events along the apparent motion trace in patients with paranoid schizophrenia. *Psychiatry Research* 2012;198:216–23.
- [116] Kaliuzhna M, Stein T, Sterzer P, Seymour KJ. Examining motion speed processing in schizophrenia using the flash lag illusion. *Schizophrenia Research: Cognition* 2020;19:100165.
- [117] Keil A, Elbert T, Rockstroh B, Ray W. Dynamical aspects of motor and perceptual processes in schizophrenic patients and healthy controls. *First Publ in: Schizophrenia Research* 33 (1998), Pp 169-178 1998;33. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00069-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00069-3).
- [118] de Bustamante Simas M, Rocha C, Sedycias R, Menezes V. The Multiple-Faces Configuration Illusion in schizophrenic patients. *Psychology & Neuroscience* 2008;1. <https://doi.org/10.3922/j.psns.2008.1.005>.
- [119] Levander S, Bartfai A, Schalling D. Regional Cortical Dysfunction in Schizophrenic Patients Studied by Computerized Neuropsychological Methods.

- Perceptual and Motor Skills 1985;61:479–95.  
<https://doi.org/10.2466/pms.1985.61.2.479>.
- [120] Surguladze S, Chkonia E, Kezeli A, Roinishvili M, Stahl D, David A. The McCollough Effect and Facial Emotion Discrimination in Patients With Schizophrenia and Their Unaffected Relatives. *Schizophrenia Bulletin* 2010;38:599–607. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq141>.
- [121] Tschacher W, Schuler D, Junghan U. Reduced perception of the motion-induced blindness illusion in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2006;81:261–7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.08.012>.
- [122] Caputo G, Ferrucci R, Bortolomasi M, Giacopuzzi M, Priori A, Zago S. Visual perception during mirror gazing at one's own face in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2012;140:46–50. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.029>.
- [123] Chen Y, McBain R, Norton D, Ongur D. Schizophrenia patients show augmented spatial frame illusion for visual and visuomotor tasks. *Neuroscience* 2010;172:419–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.039>.
- [124] Chen Y, Norton D, Stromeyer C. Prolonged temporal interaction for peripheral visual processing in schizophrenia: Evidence from a three-flash illusion. *Schizophrenia Research* 2014;156. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.018>.
- [125] Norton D, Ongur D, Stromeyer C, Chen Y. Altered “three-flash” illusion in response to two light pulses in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2008;103:275–82. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.03.002>.
- [126] InterSystems TrakCare 2015.
- [127] American Psychiatric Association. Esquizofrenia. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5th ed., Porto Alegre: Artmed; 2014.
- [128] American Psychiatric Association. Transtorno Psicótico Breve. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5th ed., Porto Alegre: Artmed; 2014.
- [129] American Psychiatric Association. Transtorno Esquizofreniforme. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5th ed., Porto Alegre: Artmed; 2014.

- [130] American Psychiatric Association. Espectro da Esquizofrenia e Outros Transtornos Psicóticos. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5th ed., Porto Alegre: Artmed; 2014.
- [131] Jacobsen ME, Barros M, Maior RS. MK-801 reduces sensitivity to Müller-Lyer's illusion in capuchin monkeys. *Behavioural Brain Research* 2017;316:54–8. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2016.08.043>.
- [132] E-Prime 3 2017.
- [133] Furtado R, Maia PPC, Mota NB, Ribeiro S, Copelli M, Diego F. Slezak. *SpeechGraphs* 2013.
- [134] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1987;13. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>.
- [135] Higuchi CH, Ortiz B, Berberian AA, Noto C, Cordeiro Q, Belangero SI, et al. Factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in Brazil: convergent validation of the Brazilian version. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2014;36. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1330>.
- [136] Graphpad Prism n.d.
- [137] Humberto Lucena Pereira da Fonseca. Portaria nº 536, de 08 de junho de 2018. *Diário Oficial Do Distrito Federal* 2018:3–5.
- [138] Seeman M v. Does Gender Influence Outcome in Schizophrenia? *Psychiatric Quarterly* 2019;90. <https://doi.org/10.1007/s11126-018-9619-y>.
- [139] Gregory RL. Perceptual illusions and brain models. *Proceedings of the Royal Society of London Series B Biological Sciences* 1968;171. <https://doi.org/10.1098/rspb.1968.0071>.
- [140] Weidner R, Boers F, Mathiak K, Dammers J, Fink GR. The Temporal Dynamics of the Müller-Lyer Illusion. *Cerebral Cortex* 2010;20. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp217>.
- [141] Sheffield J, Karcher N, Barch D. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychology Review* 2018;28. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9388-2>.
- [142] Leavitt VM, Goldberg TE. Episodic Memory in Schizophrenia. *Neuropsychology Review* 2009;19. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9107-0>.

- [143] Berna F, Potheegadoo J, Aouadi I, Ricarte JJ, Allé MC, Coutelle R, et al. A Meta-Analysis of Autobiographical Memory Studies in Schizophrenia Spectrum Disorder. *Schizophrenia Bulletin* 2015. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv099>.
- [144] Barch DM. What can research on schizophrenia tell us about the cognitive neuroscience of working memory? *Neuroscience* 2006;139. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.09.013>.
- [145] Berberian AA, Moraes G v., Gadelha A, Brietzke E, Fonseca AO, Scarpato BS, et al. Is semantic verbal fluency impairment explained by executive function deficits in schizophrenia? *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2016;38. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2015-1663>.
- [146] Chen RYL, Chen EYH, Chan CKY, Lam LCW, Lieh-Mak F. Verbal Fluency in Schizophrenia: Reduction in Semantic Store. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2000;34. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2000.00647.x>.
- [147] Iglesias-Parro S, Soriano MF, Prieto M, Rodríguez I, Aznarte JI, Ibáñez-Molina AJ. Introspective and Neurophysiological Measures of Mind Wandering in Schizophrenia. *Scientific Reports* 2020;10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61843-0>.
- [148] Maas E. Speech and nonspeech: What are we talking about? *International Journal of Speech-Language Pathology* 2017;19. <https://doi.org/10.1080/17549507.2016.1221995>.

## APÊNDICE A – TCLE



**Laboratório de Neurociência e Comportamento**  
**Departamento de Ciências Fisiológicas**  
**Instituto de Ciências Biológicas**  
**Universidade de Brasília**

### *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE*

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar voluntariamente do projeto de pesquisa “Avaliação das Alterações de Processamento Sensorial da Esquizofrenia por meio de Ilusões Visuais”, que trata de ilusões visuais na esquizofrenia, sob responsabilidade dos pesquisadores Ana Luísa Lamounier Costa e Rafael S. Maior.

O objetivo da pesquisa é investigar, utilizando ilusões visuais, como a visão é afetada em indivíduos com esquizofrenia, analisando possíveis diferenças entre quadros iniciais e avançados da doença.

O Sr(a). receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa. Asseguramos que seu nome não aparecerá em nenhum meio, sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

Sua participação nessa pesquisa consiste em duas etapas. Na primeira, o Sr(a). deverá ajustar os dois lados de uma linha reta com setas nas extremidades até que elas tenham o mesmo comprimento, movendo a seta que fica entre as duas pontas. Serão mostradas 20 figuras parecidas, mudando apenas a posição da seta do meio. A figura terá a seguinte aparência:



Na segunda etapa, o Sr(a). deverá observar uma imagem de um rosto mostrada através de óculos de visão 3D, o mesmo tipo usado para jogos 3D em celular. O Sr(a). deverá dizer à pesquisadora se o rosto parece estar saltado na sua direção, se parece escavado na parede de projeção, ou apenas plano. Serão mostradas 40 imagens ao todo.

Esses testes serão conduzidos no Hospital São Vicente de Paulo, ao final do seu atendimento médico rotineiro. As duas são tarefas relativamente simples e que não exigem muito esforço. Todo o procedimento possui um tempo estimado de 30 minutos.

Os riscos possíveis da sua participação são uma possível manifestação de sintomas durante o procedimento. Para evitar isso, planejamos tarefas não invasivas, e optamos por procedimentos simples e fáceis. Todos os procedimentos serão realizados em ambientes familiares para o(a) senhor(a), com a presença dos profissionais diretamente responsáveis pelos seus cuidados. Caso os sintomas sejam muito graves, o(a) senhor(a) poderá ser encaminhado à emergência do hospital, onde será atendido e medicado conforme a necessidade.

Caso o(a) senhor(a) decida participar, estará contribuindo para o melhor entendimento da esquizofrenia, podendo ajudar a criar instrumentos diagnósticos mais precisos e que permitam identificar a doença ou o seu risco mais precocemente. Como benefício direto, ao final da pesquisa o(a) senhor(a) será convidado a participar de uma palestra onde serão apresentados os resultados e conclusões do estudo. Nesta oportunidade, havendo interesse de sua parte, também serão apresentados os seus resultados individuais. Além disso, sua participação contribuirá para o esclarecimento das bases neurais da esquizofrenia.

Informamos que o(a) senhor(a) pode se recusar a participar de qualquer procedimento ou responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). O seu acompanhamento no serviço, não



**Laboratório de Neurociência e Comportamento**  
**Departamento de Ciências Fisiológicas**  
**Instituto de Ciências Biológicas**  
**Universidade de Brasília**

será, de maneira alguma, afetado. Sua participação é inteiramente voluntária, isto é, não há pagamento ou recompensa pela participação.

Todas as despesas que o(a) senhor(a) tiver relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (tais como, passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelos pesquisadores responsáveis.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, o(a) senhor(a) deverá buscar ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Universidade de Brasília (UnB), no Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), na Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (Fepecs), podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de no mínimo cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o(a) senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor entre em contato com Ana Luisa Lamounier Costa, telefone (61) 3563-6111, e-mail [allamouniercosta@gmail.com](mailto:allamouniercosta@gmail.com) ou Prof. Rafael S. Maior, telefone (61) 98130-1012, e-mail [rsmaior@unb.br](mailto:rsmaior@unb.br). Esses telefones estão disponíveis inclusive para ligações a cobrar.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1947 ou do e-mail [cepfs@unb.br](mailto:cepfs@unb.br) ou [cepfsunb@gmail.com](mailto:cepfsunb@gmail.com), horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FS se localiza na Faculdade de Ciências da Saúde, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Além disso, como a Secretaria de Estado de Saúde é coparticipante desta pesquisa, este projeto também foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante de pesquisa também podem ser obtidas por meio do telefone: (61) 3325-4940.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor(a).

---

Nome e assinatura do Participante de Pesquisa

---

Nome e assinatura do Pesquisador Responsável

Brasília, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

## APÊNDICE B – ARTIGO PUBLICADO



# The Perception of the Müller-Lyer Visual Illusion in Schizophrenics and Non-human Primates: A Translational Approach

OPEN ACCESS

**Edited by:**

Christian P. Müller,  
 University of Erlangen Nuremberg,  
 Germany

**Reviewed by:**

Michael Herzog,  
 École Polytechnique Fédérale de  
 Lausanne, Switzerland  
 Malgorzata Frankowska,  
 Polish Academy of Sciences (IF PAS),  
 Poland

**\*Correspondence:**

Rafael S. Maior  
 rsmajor@unb.br

<sup>†</sup>These authors have contributed  
 equally to this work and share first  
 authorship

**Specialty section:**

This article was submitted to  
 Pathological Conditions,  
 a section of the journal  
 Frontiers in Behavioral Neuroscience

**Received:** 14 December 2020

**Accepted:** 27 April 2021

**Published:** 28 May 2021

**Citation:**

Costa ALL, Silva FC,  
 Coelho-Cordeiro PH, da Silveira FS,  
 Barros M, Caixeta FV and Maior RS  
 (2021) The Perception of the  
 Müller-Lyer Visual Illusion in  
 Schizophrenics and Non-human  
 Primates: A Translational Approach.  
 Front. Behav. Neurosci. 15:641776.  
 doi: 10.3389/fnbeh.2021.641776

Ana Luísa Lamounier Costa<sup>1,2†</sup>, Ronaldo Coelho Silva<sup>1,2†</sup>, Pedro H. Coelho-Cordeiro<sup>1,2</sup>,  
 Fernando Silva da Silveira<sup>1,2</sup>, Marília Barros<sup>1,3</sup>, Fabio Viegas Caixeta<sup>1,2</sup> and  
 Rafael S. Maior<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Primate Center, Institute of Biology, University of Brasília, Brasília, Brazil, <sup>2</sup>Laboratory of Neuroscience and Behavior, Department of Physiological Sciences, Institute of Biological Sciences, University of Brasília, Brasília, Brazil, <sup>3</sup>Department of Pharmacy, School of Health Sciences, University of Brasília, Brasília, Brazil

The Müller-Lyer Illusion (MLI) has been suggested as a potential marker for the perceptual impairments observed in schizophrenia patients. Along with some positive symptoms, these deficits are not easily modeled in rodent experiments, and novel animal models are warranted. Previously, MK-801 was shown to reduce susceptibility to MLI in monkeys, raising the prospects of an effective perception-based model. Here, we evaluate the translational feasibility of the MLI task under NMDA receptor blockage as a primate model for schizophrenia. In Experiment 1, eight capuchin monkeys (*Sapajus* spp.) were trained on a touchscreen MLI task. Upon reaching the learning criteria, the monkeys were given ketamine (0.3 mg/kg; i.m.) or saline on four consecutive days and then retested on the MLI task. In Experiment 2, eight chronic schizophrenia patients (and eight matching controls) were tested on the Brentano version of the MLI. Under saline treatment, monkeys were susceptible to MLI, similarly to healthy human participants. Repeated ketamine administrations, however, failed to improve their performance as previous results with MK-801 had shown. Schizophrenic patients, on the other hand, showed a higher susceptibility to MLI when compared to healthy controls. In light of the present and previous studies, the MLI task shows consistent results across monkeys and humans. In spite of potentially being an interesting translational model of schizophrenia, the MLI task warrants further refinement in non-human primates and a broader sample of schizophrenia subtypes.

**Keywords:** geometric illusion, glutamate model for schizophrenia, sensory integration, non-human primate, schizophrenia

## ANEXO A – PROTOCOLO SUBMETIDO AO PROSPERO

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

**NHS**  
National Institute for  
Health Research

UNIVERSITY *of* York  
Centre for Reviews and Dissemination

### Systematic review

#### 1. \* Review title.

Give the title of the review in English

Evaluation of visual processing in schizophrenia using visual illusions: systematic review

#### 2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

#### 3. \* Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

01/08/2020

#### 4. \* Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

01/06/2021

#### 5. \* Stage of review at time of this submission.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed. Update this field each time any amendments are made to a published record.

**Reviews that have started data extraction (at the time of initial submission) are not eligible for inclusion in PROSPERO.** If there is later evidence that incorrect status and/or completion date has been supplied, the published PROSPERO record will be marked as retracted.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

The review has not yet started: Yes

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews



Provide any other relevant information about the stage of the review here.

**6. \* Named contact.**

The named contact is the guarantor for the accuracy of the information in the register record. This may be any member of the review team.

Ana Luisa Lamounier Costa

**Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:**

Ana Costa

**7. \* Named contact email.**

Give the electronic email address of the named contact.

allamouniercosta@gmail.com

**8. Named contact address**

Give the full institutional/organisational postal address for the named contact.

Rua 34 Sul Lote 8 Apartamento 803 - Residencial Le Paysage \ Aguas Claras Sul \ Brasilia, DF \ Brazil \ 71930-500

**9. Named contact phone number.**

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

+5561993033893

**10. \* Organisational affiliation of the review.**

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Department of Physiological Sciences, Institute of Biology, University of Brasília (UnB), Brasília, Brazil

**Organisation web address:**

<http://www.cienciasfisiologicas.unb.br/pt-br/>

**11. \* Review team members and their organisational affiliations.**

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. **NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.**

Ana Luisa Lamounier Costa. Faculty of Health Sciences, University of Brasília (UnB), Brasília, Brazil

Lorena Priscila Oliveira Rocha. Department of Physiological Sciences, Institute of Biology, University of Brasília (UnB), Brasília, Brazil

Professor Rafael Plakoudi Souto Maior. Department of Physiological Sciences, Institute of Biology, University of Brasília (UnB), Brasília, Brazil

Professor Dorcas Lamounier Costa. Mother and Child Department. Health and Science Center. Federal University of Piauí (UFPI). Brazil.

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews



**12. \* Funding sources/sponsors.**

Details of the individuals, organizations, groups, companies or other legal entities who have funded or sponsored the review.

The present project is sponsored by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development – CNPq (Rafael S. Maior is the recipient of a research fellowship – 310719/2017-8). None of these governmental bodies have any role in devising, managing or reviewing the project.

**Grant number(s)**

State the funder, grant or award number and the date of award

**13. \* Conflicts of interest.**

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic).

None

**14. Collaborators.**

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.**

Henrique Lamounier Costa. Getulio Vargas Foundation (FGV), São Paulo, Brazil.  
Pedro Lamounier Costa. Intelligence Center on Emerging and Neglected Tropical Diseases (CIATEN-Centro de Inteligência em Agravos Emergentes e Negligenciados ). Teresina, Brazil.

**15. \* Review question.**

State the review question(s) clearly and precisely. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS or similar where relevant.

Do patients with schizophrenia have a different perception of visual illusions than healthy subjects?

**16. \* Searches.**

State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment below.)

The search strategy will be carried out through an exhaustive search on the databases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PsycINFO, Excerpta Medical Database (Embase), Sci Verse Scopus (Scopus), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde (IBCS) (subject/Abstract (BIOSIS) AND Visual Stimulus\*), and synonymous presented in the Medical Subject Heading (MeSH) and in the Embase subject headings (Emtree). The search will be limited to studies in humans, but will be without language or date restrictions.

The reference lists of all primary studies retrieved will be checked="checked" value="1". Moreover, the authors of articles published with incomplete information will be contacted.

We will not include data from dissertations/theses that meet the inclusion criteria nor will be retrieving or

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews



including any unpublished data.

**17. URL to search strategy.**

Upload a file with your search strategy, or an example of a search strategy for a specific database, (including the keywords) in pdf or word format. In doing so you are consenting to the file being made publicly accessible. Or provide a URL or link to the strategy. Do NOT provide links to your search results.

[https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/201292\\_STRATEGY\\_20200728.pdf](https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/201292_STRATEGY_20200728.pdf)

Alternatively, upload your search strategy to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Do not make this file publicly available until the review is complete

**18. \* Condition or domain being studied.**

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

Schizophrenia disorder. Visual illusions.

**19. \* Participants/population.**

Specify the participants or populations being studied in the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Inclusion: Subjects with schizophrenia (as diagnosed using any recognised diagnostic criteria), with 16 years of age and above and under 65 years of age, with normal or above average intelligence, no history of drug or alcohol abuse in the past 6 months; neurological or personality disorders.

**20. \* Intervention(s), exposure(s).**

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Patients diagnosed with schizophrenia, under any validated diagnostic criteria (DSM-III, DSM-IV, DSM-IV-TR, DSM-V, ICD-9, ICD-10, ICD-11).

**21. \* Comparator(s)/control.**

Where relevant, give details of the alternatives against which the intervention/exposure will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Inclusion: Healthy subjects, with 16 years of age and above and under 65 years of age, with normal or above average intelligence; no history of drug abuse in the past 6 months; neurological disorders. Visual disorders.

**22. \* Types of study to be included.**

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

In the absence of experimental studies on this subject, this review will be restricted to observational studies:

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews



cohort, case-control, case series, cross-sectional diagnostic studies.

**23. Context.**

Give summary details of the setting or other relevant characteristics, which help define the inclusion or exclusion criteria.

Studies that compare different subtypes and phases of schizophrenia, as well positive and negative syndromes, will be included.

**24. \* Main outcome(s).**

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

Changes in the perception of visual illusions, documented using any test. That is, either increased or decreased susceptibility to illusions

**Measures of effect**

Please specify the effect measure(s) for you main outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

Discrepancy of the Point of Subjective Equality (PSE) among patients with schizophrenia and controls

**25. \* Additional outcome(s).**

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

Abberant perception of illusions not measurable as degrees in the visual tests, influenced by other variables, such as: age, sex, psychotropic drug use, type of schizophrenia, duration of disease, magnitude of positive, negative and cognitive symptoms.

**Measures of effect**

Please specify the effect measure(s) for you additional outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

Discrepancy of the Point of Subjective Equality (PSE) among patients with schizophrenia and controls

**26. \* Data extraction (selection and coding).**

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

The studies will be independently reviewed by two researchers. The final inclusion and exclusion criteria will be defined based on a checklist of selection criteria. The data extraction from articles published in other languages (other than English) will be done independently by another reviewer and translation will be performed when necessary. Disagreements on data extraction will initially be resolved by consensus, and where data is the topic (study design, location, geographical region, year of sample design, number of patients by group, patient selection, and other characteristics), outcomes, and characteristics of participants in these studies (age, gender, number of participants) will be extracted by means of a standardized form.

### 27. \* Risk of bias (quality) assessment.

State which characteristics of the studies will be assessed and/or any formal risk of bias/quality assessment tools that will be used.

The methodological quality of the studies will be evaluated using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

### 28. \* Strategy for data synthesis.

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This **must not be generic text** but should be **specific to your review** and describe how the proposed approach will be applied to your data. If meta-analysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

For the meta-analysis, the data will be grouped by the random effects model if heterogeneity occurs, and the heterogeneity quantified by  $t^2$ , Cochran's Q statistic, and the inconsistency presented by  $I^2$ , which describes the percentage of variability that is due to heterogeneity rather than chance. Continuous variables will be analyzed with mean differences and dichotomous variables with odds ratio. The meta-analysis will be developed in software R 3.4.2 (Comprehensive R Archive Network, <http://cran.r-project.org/>) and the graphical representation of the results using forest plots.

### 29. \* Analysis of subgroups or subsets.

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach.

In case of heterogeneity, sensitivity analyzes will be performed to identify the associated cofactors (Continent, Sex and Age) and potential cofactors will also be analyzed using meta-regression (year of publication, duration of illness for example).

### 30. \* Type and method of review.

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

#### Type of review

Cost effectiveness

No

Diagnostic

No

Epidemiologic

No

Individual patient data (IPD) meta-analysis

No

Intervention

No

Living systematic review

No

Meta-analysis

No

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

Methodology  
No

Narrative synthesis  
No

Network meta-analysis  
No

Pre-clinical  
No

Prevention  
No

Prognostic  
No

Prospective meta-analysis (PMA)  
No

Review of reviews  
No

Service delivery  
No

Synthesis of qualitative studies  
No

Systematic review  
Yes

Other  
No

**Health area of the review**

Alcohol/substance misuse/abuse  
No

Blood and immune system  
No

Cancer  
No

Cardiovascular  
No

Care of the elderly  
No

Child health  
No

Complementary therapies  
No

COVID-19  
No

Crime and justice

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

No

Dental  
No

Digestive system  
No

Ear, nose and throat  
No

Education  
No

Endocrine and metabolic disorders  
No

Eye disorders  
No

General interest  
No

Genetics  
No

Health inequalities/health equity  
No

Infections and infestations  
No

International development  
No

Mental health and behavioural conditions  
Yes

Musculoskeletal  
No

Neurological  
No

Nursing  
No

Obstetrics and gynaecology  
No

Oral health  
No

Palliative care  
No

Perioperative care  
No

Physiotherapy  
No

Pregnancy and childbirth  
No

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews



Public health (including social determinants of health)  
No

Rehabilitation  
No

Respiratory disorders  
No

Service delivery  
No

Skin disorders  
No

Social care  
No

Surgery  
No

Tropical Medicine  
No

Urological  
No

Wounds, injuries and accidents  
No

Violence and abuse  
No

### 31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.  
English

There is not an English language summary

### 32. \* Country.

Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil

### 33. Other registration details.

Name any other organisation where the systematic review title or protocol is registered (e.g. Campbell, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned by them. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

### 34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format)

Add web link to the published protocol.

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews



Or, upload your published protocol here in pdf format. Note that the upload will be publicly accessible.

**No I do not make this file publicly available until the review is complete**

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

**35. Dissemination plans.**

Do you intend to publish the review on completion?

**Yes**

Give brief details of plans for communicating review findings.?

**36. Keywords.**

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

polydipsia

visual illusions

visual processing

Muller-Lyer

Brentano

**37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.**

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

**38. \* Current review status.**

Update review status when the review is completed and when it is published. New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission.

Please provide anticipated publication date

Review\_Completed\_not\_published

**39. Any additional information.**

Provide any other information relevant to the registration of this review.

**40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.**

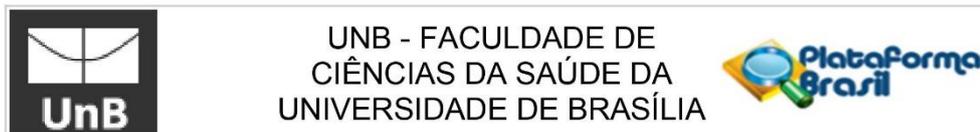
Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission). List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

Give the link to the published review or preprint.

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

  
National Institute for  
Health Research

## ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO CEP/UNB



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação das alterações do processamento sensorial da esquizofrenia por meio de ilusões visuais

**Pesquisador:** ANA LUISA LAMOUNIER COSTA

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 96510318.3.0000.0030

**Instituição Proponente:** FACULDADE DE SAÚDE - FS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.103.485

#### Apresentação do Projeto:

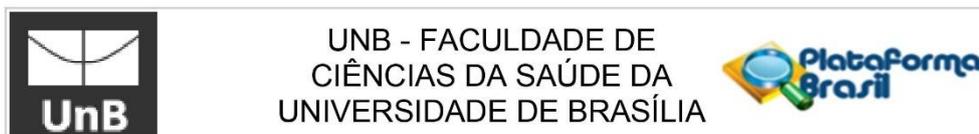
Centro Coparticipante: Hospital São Vicente de Paulo/SES/DF.

Patrocinador principal: Financiamento próprio.

#### Resumo:

“A esquizofrenia é um transtorno mental com prevalência de cerca de 1% em toda a população mundial. Suas causas ainda são pouco conhecidas, mas envolvem provavelmente componentes genéticos e ambientais. Ocorrem várias alterações neurológicas nessa doença, dentre as quais as alterações de processamento de informações visuais, relacionadas principalmente à organização de estímulos visuais. Pacientes esquizofrênicos possuem um desempenho alterado na percepção das ilusões de Müller-Lyer e de inversão de profundidade, mas o valor desses achados como biomarcadores da doença ainda não está bem estabelecido. Nesse trabalho, serão avaliados cinco grupos com vinte participantes: pacientes em primeira crise com menos de 72h de uso de antipsicótico, pacientes na fase ativa da doença, pacientes crônicos, familiares de primeiro grau de pacientes crônicos e um grupo controle. Os pacientes e familiares serão localizados no Hospital São Vicente de Paulo (BrasíliaDF), com a devida permissão da instituição e dos voluntários. Os procedimentos principais envolvem testes das ilusões de MüllerLyer e de inversão de profundidade. Os resultados obtidos serão analisados utilizando procedimentos estatísticos inferenciais, principalmente comparações de média e correlações. Espera-se que os resultados

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.103.485

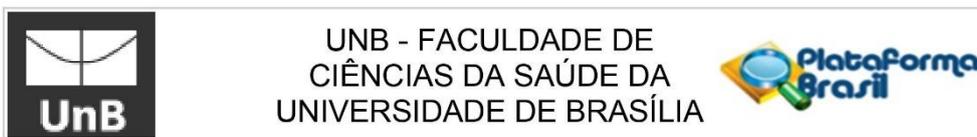
encontrados corroborem e ampliem os dados já disponíveis na literatura e permitam o desenvolvimento desses testes como biomarcadores da doença. ”

**Metodologia Proposta:**

“O projeto será dividido em três fases. A primeira fase compreenderá a elaboração e os ajustes do protocolo de testes; na segunda fase, serão realizados os experimentos com os participantes; e, finalmente, na terceira fase, será feita a análise estatística dos resultados obtidos.

Primeira fase – o software que executa as ilusões de Müller-Lyer e de inversão de profundidade será adaptado de uma versão utilizada anteriormente com primatas não-humanos. Será utilizado um novo software para montar a tarefa de ilusão (E-prime, Psychology Software Tools, Inc - EUA). Uma vez calibradas as etapas do teste, procederemos com um teste piloto, envolvendo integrantes do nosso próprio laboratório. Segunda fase – Serão realizados os testes de ilusão de Müller-Lyer e de inversão de profundidade com pacientes do sexo masculino diagnosticados com esquizofrenia em diferentes fases da doença, e com familiares com esse diagnóstico. Os participantes serão divididos em 5 grupos: pacientes em primeira crise com menos de 72h de uso de antipsicótico; pacientes na fase ativa da doença; pacientes crônicos; familiares de primeiro grau de pacientes crônicos; e grupo controle. Os pacientes e familiares serão recrutados no Hospital São Vicente de Paulo. Para participar nos testes, eles e/ou seus representantes legais deverão assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Cada grupo experimental consistirá de 20 participantes, totalizando 100 participantes no total. Estes deverão apresentar dispersão não significativa ( $<$  que 2 desvios-padrão) nos seguintes critérios de inclusão: faixa etária, nível educacional, estrato sócio econômico. Serão aplicados os seguintes critérios de exclusão: idade menor que 18 anos ou maior que 65 anos, história de uso abusivo de álcool e drogas ilícitas nos últimos 6 meses, história de TCE ou doença neurológica. O grupo controle consistirá em 20 participantes que atendam aos mesmos critérios de inclusão e exclusão observado nos grupos experimentais. Todos os pacientes serão submetidos à aplicação da PANSS. No primeiro teste, os participantes serão posicionados em um apoio de cabeça de dois pontos, de frente para uma tela de computador. Serão realizadas 20 tentativas consecutivas com a IML na versão de Brentano. Cada tentativa será iniciada por um ponto de fixação no centro do monitor (duração de 2 s) seguida da apresentação de uma reta central com setas congruentes nas extremidades e uma seta móvel no centro. O participante será requerido a mover a seta móvel até dividir a reta central em dois segmentos iguais. A duração de cada tentativa não será fixa, variando com o tempo de reposta de cada participante. Haverá um intervalo de 5 s entre cada tentativa. No segundo teste, os participantes também serão

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.103.485

posicionados em um apoio de cabeça de dois pontos e instruídos a olhar através de um estereoscópio. Serão apresentadas 20 imagens estereoscópicas normais e 20 imagens estereoscópicas invertidas. Três segundos antes da apresentação da imagem, será emitido um bipe sinalizador ao participante, bem como um ponto de fixação na tela. Cada par estereoscópico será exibido durante 5 segundos, com um intervalo de 5 segundos entre cada estímulo. Os participantes serão instruídos a identificar a imagem como convexa ou côncava. Estima-se que o tempo total para a realização de ambos os testes seja entre 10 e 15 minutos corridos.

Terceira fase – A partir dos resultados obtidos nos testes da fase anterior, serão estabelecidos os pontos de igualdade subjetiva (PIS) para a ilusão em cada um dos grupos. O PIS refere-se à diferença mínima de comprimento dos segmentos com setas opostas que o participante percebe como iguais (i.e. de igual comprimento). Esse valor será calculado com base nas duas tarefas da segunda fase. Como a ilusão de inversão de face admite apenas respostas binárias (sim/não), os dados de análise serão a quantidade de participantes que apresenta cada tipo de resposta possível.”

**“Critério de Inclusão:**

Os participantes da pesquisa deverão ser do sexo masculino, ter diagnóstico de esquizofrenia baseado nos critérios do DSM-V e apresentar dispersão não significativa ( $<$  que 2 desvios-padrão) nos critérios faixa etária, nível educacional, estrato sócio econômico. Os participantes alocados para o grupo controle devem atender aos mesmos critérios de inclusão observados nos demais grupos experimentais, com exceção do diagnóstico de esquizofrenia.

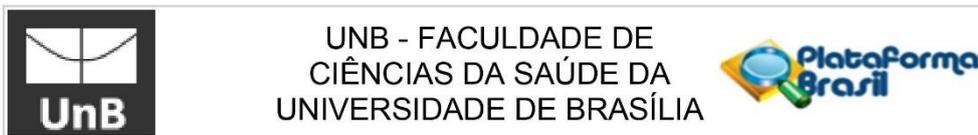
**Critério de Exclusão:**

Serão aplicados os seguintes critérios de exclusão para todos os grupos de participantes: idade menor que 18 anos ou maior que 65 anos, história de uso abusivo de álcool e drogas ilícitas nos últimos 6 meses, história de TCE ou doença neurológica. ”

**Metodologia de Análise de Dados:**

“Inicialmente os bancos de dados serão avaliados utilizando estatísticas descritivas exploratórias, verificando quantidade de casos ausentes, valores discrepantes e a distribuição dos dados. Após realizar a limpeza do banco será avaliado se os dados obtidos respeitam os pressupostos estatísticos básicos para uso de análises inferenciais. Os desempenhos no teste de ilusão de

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.103.485

Müller-Lyer serão analisados através do ponto de igualdade subjetiva (PIS), que se refere à diferença mínima de comprimento dos segmentos com setas opostas que o participante percebe como iguais (i.e. de igual comprimento). Serão comparadas as médias de PIS entre os cinco grupos do estudo: pacientes em primeira crise com menos de 72h de uso de antipsicótico; pacientes na fase ativa da doença; pacientes crônicos; familiares de primeiro grau de pacientes crônicos; e grupo controle. No caso do teste da ilusão de inversão de profundidade, as respostas são binárias (sim/não). Será comparado o quantitativo de respostas entre os cinco grupos do estudo. Ambas análises serão efetuadas através de ANOVAs e ANCOVAS, com o intuito de testar a hipótese de desempenhos diferenciados entre os grupos testados”

“Tamanho da Amostra no Brasil: 100”

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro:

- Familiares de pacientes com esquizofrenia - Aplicação do teste de IML, IIP e entrevista estruturada para a escala PANSS – 20;
- Pacientes de primeira crise - Aplicação do teste de IML, IIP e entrevista estruturada para a escala PANSS – 20;
- Pacientes com doença residual - Aplicação do teste de IML, IIP e entrevista estruturada para a escala PANSS – 20;
- Pacientes em fase ativa - Aplicação do teste de IML, IIP e entrevista estruturada para a escala PANSS – 20;
- Grupo controle - Aplicação do teste de IML e IIP – 20.

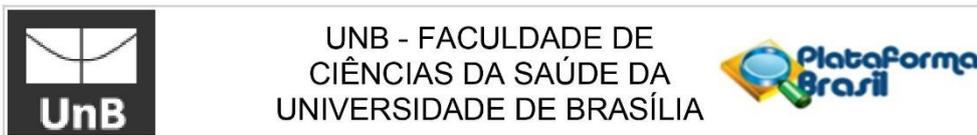
#### **Objetivo da Pesquisa:**

“Objetivo Primário:

O objetivo geral deste projeto é investigar, utilizando ilusões visuais, de que forma o processamento de informações visuais é afetado em indivíduos com esquizofrenia, analisando possíveis diferenças entre quadros iniciais e avançados da doença. Espera-se identificar se determinadas alterações no processamento de informação visual podem ser preditoras da esquizofrenia, possibilitando a elaboração de protocolos de identificação precoce desse transtorno psiquiátrico.

Objetivo Secundário:

<b>Endereço:</b> Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
<b>Bairro:</b> Asa Norte <b>CEP:</b> 70.910-900
<b>UF:</b> DF <b>Município:</b> BRASILIA
<b>Telefone:</b> (61)3107-1947 <b>E-mail:</b> cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.103.485

São objetivos secundários do projeto:

- (1) Avaliar e comparar o desempenho de pacientes esquizofrênicos em primeira crise, pacientes crônicos, pacientes residuais e parentes de 1º grau de pacientes crônicos nos testes de ilusão de Müller-Lyer e de inversão de profundidade;
- (2) Comparar o desempenho dos pacientes nos testes de ilusão com a pontuação obtida com a escala PANSS;
- (3) Comparar o desempenho dos pacientes crônicos sob diferentes regimes de medicação em ambos testes;
- (4) estabelecimento de níveis de desempenho no teste de Müller-Lyer e inversão de profundidade por grupo;
- (5) elaboração de procedimentos para diagnóstico por ilusão visual de Müller-Lyer para aplicação no Sistema Único de Saúde (SUS);
- (6) estabelecimento da sensibilidade, especificidade e valores preditivos do diagnóstico por ilusão de Müller-Lyer e inversão de profundidade, comparado à Escala PANSS.”

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

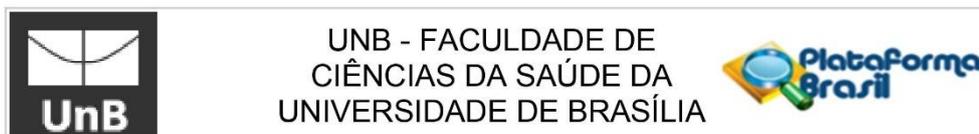
“Riscos:

Possíveis riscos no grupo com pacientes esquizofrênicos dizem respeito à manifestação de sintomas durante o procedimento. Em função disso foram planejadas tarefas não invasivas, optando-se por procedimentos simples e de fácil execução, de forma que os pacientes se sintam confortáveis durante todo o processo. Todos os experimentadores envolvidos no projeto serão treinados por profissionais que lidam diretamente com esses pacientes, visando maximizar a prevenção de riscos. Por fim todos os procedimentos serão realizados em ambientes familiares aos pacientes, com a presença de profissionais diretamente responsáveis pelos seus cuidados.

Benefícios:

Não são previstos benefícios diretos aos participantes do projeto, porém os resultados obtidos contribuirão para o esclarecimento das bases neurais da esquizofrenia. Especificamente, a consolidação dos testes de ilusões visuais como biomarcadores da esquizofrenia oferece um método pouco dispendioso e de fácil aplicação para o diagnóstico diferencial e a identificação precoce da doença em pessoas com risco aumentado, como familiares de primeiro grau de pacientes. Ao fim do projeto, serão apresentados aos participantes os resultados e conclusões depreendidos no estudo e como estes podem auxiliar futuramente no tratamento de pessoas em

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.103.485

situação semelhante à deles. Nesta oportunidade, havendo interesse de cada participante, também serão apresentados os seus resultados individuais.”

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de projeto de pesquisa de Ana Luisa Lamounier Costa, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/FS/UnB, Doutorado, sob a Orientação do Prof. Rafael Plakoudi Souto Maior.

As atividades da Pesquisa se desenvolverão no Centro Coparticipante Hospital São Vicente de Paulo/SES/DF.

No cronograma de atividades consta a Primeira Fase, como descrito na Metodologia da Pesquisa, de 01 ago 2018 a 31 dez 2018. O Término da Terceira Fase tem previsão para 31 dez 2019.

O orçamento financeiro é de R\$ 16.520,00, com financiamento próprio.

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

Foram verificados os seguintes documentos:

PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1179476.pdf, postado em 07/12/2018 - documento com informações básicas do projeto de pesquisa “Avaliação das alterações do processamento sensorial da esquizofrenia por meio de ilusões visuais” da Pesquisadora principal Ana Luisa Lamounier Costa, tendo como Instituição Proponente a Faculdade de Ciências da Saúde da UnB.

Cartaresposta3.docx, postado em 07/12/2018 – Carta Resposta à Pendência apontadas pelo Parecer Consubstanciado nº 3.066.114, de 07/12/2018, sob a Versão 3 do Projeto de Pesquisa, datada em 07/12/2018 e assinada pela Pesquisadora.

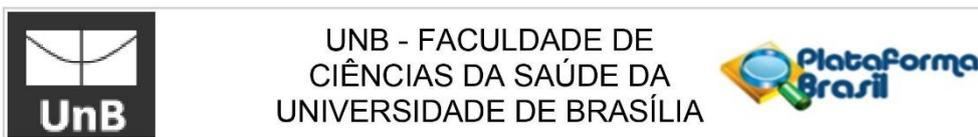
TCLEpiloto3.doc, postado em 07/12/2018 – TCLE para os participantes da Pesquisa.

TCLEpacientes3.doc, postado em 07/12/2018 - TCLE para os participantes da Pesquisa.

TCLEfamiliares3.doc, postado em 07/12/2018 - TCLE para os participantes da Pesquisa.

TCLEcontrole3.doc, postado em 07/12/2018 - TCLE para os participantes da Pesquisa.

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.103.485

**Recomendações:**

Não se aplicam.

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

Análise das respostas às pendências emitidas pelos pareceres consubstanciados nº 2.915.696, 2.986.949 e 3.066.114:

1. Revisar os CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO, com a modificação nos documentos PB\_INFORMACOES\_BASICAS\_DO\_PROJETO\_1179476.pdf e ProjetoPesquisa.docx, com a inclusão:

1.1 Critérios para a formação do grupo "teste piloto";

1.2 Informação de onde será a captação do "grupo controle" - recrutamento.

(Res. CNS 466/2012, II.17, VII.4; Norma Operacional 001/2013, 3.4.11)

RESPOSTAS: ProjetoPesquisa.docx (Página 8, parágrafo 2):

O grupo controle será recrutado nas vizinhanças do Hospital São Vicente de Paulo, em Taguatinga, por pareamento socioeconômico, sendo todos maiores de 18 anos e saudáveis."

ANÁLISE: Foi informado o solicitado com a inclusão nos documentos citados. PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Revisão da AVALIAÇÃO DE RISCOS E BENEFÍCIOS para os grupos de Participantes da Pesquisa, com a descrição dos procedimentos para prevenir, reduzir ou "tratar" os casos e condições descritas, em especial em caso de "manifestação de sintomas durante o procedimento", com descreve a Pesquisadora:

2.1 Participantes do "teste piloto";

2.2 Participantes portadores de esquizofrenia;

2.3 Participantes familiares;

2.4 Devem ser reavaliados os BENEFÍCIOS para os Participantes da Pesquisa em contraponto a afirmativa da Pesquisadora: "Não são previstos benefícios diretos aos participantes do projeto";

2.5 Segundo a Res. CNS 466/2012 "Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e graus variados." e ainda "risco da pesquisa - possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente". As modificações devem ser inseridas nos documentos PB\_INFORMACOES\_BASICAS\_DO\_PROJETO\_1179476.pdf, ProjetoPesquisa.docx e TCLE para cada grupo de Participante da Pesquisa.

RESPOSTAS: piloto, como no controle, como nos familiares, como no experimental, a pesquisadora principal, que é médica psiquiatra, irá interromper o experimento, tomar as primeiras medidas

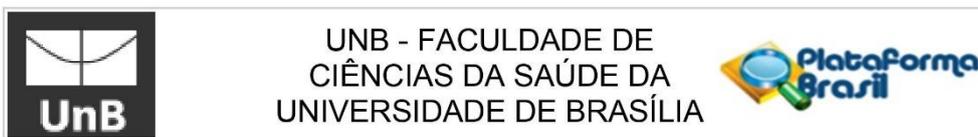
**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900

**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3107-1947

**E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.103.485

clínicas de cuidado e encaminhar para o tratamento adequado.

TCLepiloto.docx (pagina 1, paragrafo 7): Os riscos possiveis da sua participacao sao inerentes a exposicao a telas, como sensacao de cansaco visual, vermelhidao nos olhos e dor de cabeca.

2.2 Projetodepesquisa.docx (Pagina 9, paragrafos 2 e 3): Possiveis riscos no grupo com pacientes esquizofrenicos dizem respeito a manifestacao de sintomas durante o procedimento. Possiveis riscos aos demais grupos sao inerentes a exposicao a telas, como sensacao de fadiga visual, hiperemia conjuntival e cefaleia. Em funcao disso foram planejadas tarefas nao invasivas, optando-se por procedimentos simples, de facil execucao e rapidos, de forma que os participantes se sintam confortaveis durante todo o processo. Todos os experimentadores envolvidos no projeto serao treinados por profissionais que lidam diretamente com esses pacientes, visando maximizar a prevencao de riscos. Por fim todos os procedimentos serao realizados em ambientes familiares aos pacientes, com a presenca de profissionais diretamente responsaveis pelos seus cuidados.

Caso algum sintoma se manifeste, tanto no grupo piloto, como no controle, como nos familiares, como no experimental, a pesquisadora principal, que e medica psiquiatra, ira interromper o experimento, tomar as primeiras medidas clinicas de cuidado e encaminhar para o tratamento adequado. Ressalta-se que o HSVP e um hospital psiquiatrico com atendimento de emergencia 24h/dia. Dessa forma, em caso de manifestacoes graves, nao passiveis de manejo no ambiente ambulatorial, esses pacientes serao encaminhados ao Pronto Socorro, onde poderao ser atendidos e medicados conforme sua necessidade. TCLepacientes.docx (pagina 1, paragrafo 7):

Os riscos possiveis da sua participacao sao uma possivel manifestacao de sintomas durante o procedimento. Para evitar isso, planejamos tarefas nao invasivas, e optamos por procedimentos simples e faceis. Todos os procedimentos serao realizados em ambientes familiares para o(a) senhor(a), com a presenca dos profissionais diretamente responsaveis pelos seus cuidados. Caso os sintomas sejam muito graves, o(a) senhor(a) podera ser encaminhado a emergencia do hospital, onde sera atendido e medicado conforme a necessidade.

2.3 Participantes familiares: Projetodepesquisa.docx (Pagina 9, paragrafo 2):

Possiveis riscos aos demais grupos sao inerentes a exposicao a telas, como sensacao de fadiga visual, hiperemia conjuntival e cefaleia. Em funcao disso foram planejadas tarefas nao invasivas, optando-se por procedimentos simples, de facil execucao e rapidos, de forma que os participantes se sintam confortaveis durante todo o processo. Todos os experimentadores envolvidos no projeto serao treinados por profissionais que lidam diretamente com esses pacientes, visando maximizar a

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **E-mail:** ceptsunb@gmail.com



UNB - FACULDADE DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.103.485

prevenção de riscos. Por fim todos os procedimentos serão realizados em ambientes familiares aos pacientes, com a presença de profissionais diretamente responsáveis pelos seus cuidados. TCLEfamiliares.docx (pagina 1, paragrafo 7): Os riscos possiveis da sua participacao sao inerentes a exposicao a telas, como sensacao de cansaco visual, vermelhidao nos olhos e dor de cabeca

2.4 Devem ser reavaliados os BENEFICIOS para os Participantes da pesquisa em contraponto a afirmativa da Pesquisadora: "Nao sao previstos beneficios diretos aos participantes do projeto".

Projetodepesquisa.docx (Pagina 10, paragrafo 1): Ao fim do projeto, a pesquisadora principal realizara uma palestra sobre esquizofrenia e seu tratamento, dirigida especificamente aos pacientes e demais participantes do estudo. Nessa ocasio, serao apresentados os resultados e conclusoes depreendidos no estudo e como estes podem auxiliar futuramente o tratamento de pessoas com esquizofrenia. Havendo interesse, tambem serao apresentados os resultados individuais. Ademais, os resultados obtidos contribuirao para o esclarecimento das bases neurais da esquizofrenia. Especificamente, a consolidacao dos testes de ilusoes visuais como biomarcadores da esquizofrenia oferece um metodo pouco dispendioso e de facil aplicacao para o diagnostico diferencial e a identificacao precoce da doenca em pessoas com risco aumentado, como familiares de primeiro grau de pacientes.

2.5 Res. CNS 466/2012 "Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradacoes variados." e ainda "risco da pesquisa - possibilidade de danos a dimensao fisica, psiquica,moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente"..

2.5 As modificacoes devem ser inseridas nos documentos PB\_INFORMACOES\_BASICAS\_DO\_PROJETO\_1179476.pdf, Projetodepesquisa.docx e TCLE para cada grupo de Participante da Pesquisa.

Alem das indicacoes acima, todas as modificacoes estao grifadas em amarelo, tanto no Projetodepesquisa.docx como nos TCLEs, para facilitar a localizacao pelos avaliadores do CEP."

ANALISE: forma realizadas as inclusoes e modificacoes citadas, bem como estao de acordo os documentos citados. PENDENCIA ATENDIDA.

3. Quanto ao TCLE:

3.1 Elaborar e anexar na Plataforma Brasil, para posterior avaliacao pelo CEP, com a descricao dos procedimentos a realizar, riscos, beneficios, dentre outras informacoes:

- a) TCLE para Participantes do "teste piloto";
- b) TCLE para Participantes portadores de esquizofrenia;
- c) TCLE para Participantes familiares;

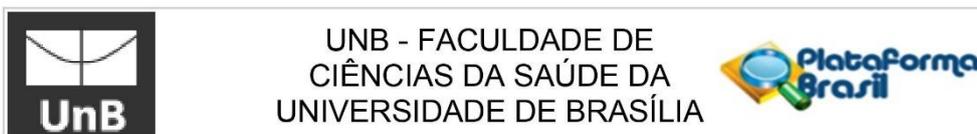
**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900

**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3107-1947

**E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.103.485

3.2 Revisar o documento TCLEcorrigido.doc. O TCLE deve não conter expressões ou termos técnicos que dificultem a compreensão e possam gerar dúvidas, como “processos de percepção visual”, “processamento de informações visuais”, “óculos de realidade virtual”, dentre outras;

3.3 Incluir a informação de que o Participante da Pesquisa pode se recusar a responder questões que lhe tragam constrangimentos e que o mesmo pode desistir de participar da pesquisa sem riscos de ser penalizado no programa ou na instituição local de estudo (no caso de pacientes/beneficiários) ou no âmbito da profissão (para funcionários/ servidores/prestadores de serviço);

3.4 Incluir a informação de que a participação é voluntária e que não haverá pagamento ou recompensa pela participação;

3.5 Incluir um número de telefone da Pesquisadora Principal para ligações a cobrar.

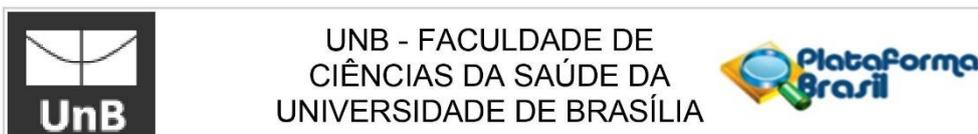
**RESPOSTAS:**

3.1 Revisar o documento TCLEcorrigido.doc. O TCLE deve não conter expressões ou termos técnicos que dificultem a compreensão e possam gerar dúvidas, como “processos de percepção visual”, “processamento de informações visuais”, “óculos de realidade virtual”, dentre outras: TCLEpiloto, TCLEfamiliares, TCLEpacientes (página 1, parágrafo 1): Convidamos o(a) Senhor(a) a participar voluntariamente do projeto de pesquisa “Avaliação das Alterações de Processamento Sensorial da Esquizofrenia por meio de Ilusões Visuais”, que trata de ilusões visuais na esquizofrenia, sob responsabilidade dos pesquisadores Ana Luisa Lamounier Costa e Rafael S. Maior. TCLEpiloto, TCLEfamiliares, TCLEpacientes (página 1, parágrafo 2): O objetivo da pesquisa é investigar, utilizando ilusões visuais, como a visão é afetada em indivíduos com esquizofrenia, analisando possíveis diferenças entre quadros iniciais e avançados da doença.

TCLEpiloto, TCLEfamiliares, TCLEpacientes (página 1, parágrafo 5): Na segunda etapa, o(a) senhor(a) deverá observar uma imagem de um rosto mostrada através de óculos de visão 3D, o mesmo tipo usado para jogos 3D em celular. O(a) senhor(a) deverá dizer a pesquisadora se o rosto parece estar saltado na sua direção, se parece escavado na parede de projeção, ou apenas plano. Serão mostradas 40 imagens ao todo.

3.2 Incluir a informação de que o Participante da Pesquisa pode se recusar a responder questões que lhe tragam constrangimentos e que o mesmo pode desistir de participar da pesquisa sem riscos de ser penalizado no programa ou na instituição local de estudo (no caso de pacientes/beneficiários) ou no âmbito da profissão (para funcionários/ servidores/prestadores de serviço): TCLEpacientes (página 1, parágrafo 9): Informamos que o(a) senhor(a) pode se recusar a participar de qualquer procedimento ou responder qualquer questão que lhe traga

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.103.485

constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). O seu acompanhamento no serviço, não será, de maneira alguma, afetado. Sua participação é inteiramente voluntária, isto é, não há pagamento ou recompensa pela participação. TCLEpiloto (página 1, parágrafo 9): Informamos que o(a) senhor(a) pode se recusar a participar de qualquer procedimento ou responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). A sua atividade acadêmica ou de trabalho, não será, de maneira alguma, afetada. TCLEcontrole (página 1, parágrafo 9): Informamos que o(a) senhor(a) pode se recusar a participar de qualquer procedimento ou responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). O(a) senhor(a) não sofrerá qualquer sanção caso decida não participar. Sua participação é inteiramente voluntária, isto é, não há pagamento pela participação. TCLEfamiliares (página 1, parágrafo 9): Informamos que o(a) senhor(a) pode se recusar a participar de qualquer procedimento ou responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). O acompanhamento do seu familiar no serviço não será, de maneira alguma, afetado. Sua participação é inteiramente voluntária, isto é, não há pagamento pela participação.

3.3 Incluir a informação de que a participação é voluntária e que não haverá pagamento ou recompensa pela participação: TCLEpiloto, TCLEcontrole, TCLEfamiliares, TCLEpacientes (página 1, parágrafo 9): Sua participação é inteiramente voluntária, isto é, não há pagamento ou recompensa pela participação.

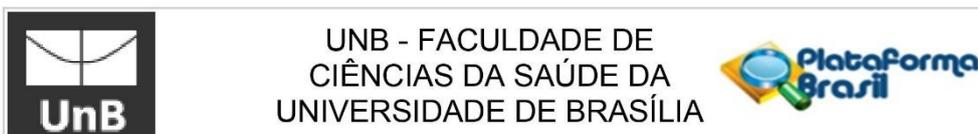
3.4 Incluir um número de telefone da Pesquisadora Principal para ligações a cobrar.

TCLEpiloto, TCLEcontrole, TCLEfamiliares, TCLEpacientes (página 2, parágrafo 3): Se o(a) senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor entre em contato com Ana Luisa Lamounier Costa, telefone (61) 3563-6111, e-mail [allamouniercosta@gmail.com](mailto:allamouniercosta@gmail.com) ou Prof. Rafael S. Maior, telefone (61) 98130-1012, e-mail [rsmajor@unb.br](mailto:rsmajor@unb.br). Esses telefones estão disponíveis inclusive para ligações a cobrar.”

ANÁLISE: Foram feitas as modificações e inclusões citadas nos documentos relacionados. PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Informar em que momento, condição e local será o Participante da Pesquisa convidado a participar, considerando a privacidade, o esclarecimento de dúvidas e questionamentos por parte

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **E-mail:** [cepfsunb@gmail.com](mailto:cepfsunb@gmail.com)



Continuação do Parecer: 3.103.485

dos pacientes/participantes recrutados no Hospital Sao Vicente de Paulo/SES/DF. Estas informacoes devem ser inseridas nos documentos PB\_INFORMACOES\_BASICAS\_DO\_PROJETO\_ 1179476.pdf e Projotodepesquisa.docx.

RESPOSTA/ANALISE: Projotodepesquisa.docx (pagina 8, paragrafo 2): O recrutamento dos pacientes e dos familiares sera feito pelo clinico responsavel pelo atendimento do paciente ao fim das consultas regulares. Ressalta-se que nenhum paciente ou familiar de paciente da pesquisadora principal sera convidado a participar da pesquisa, para evitar um possivel constrangimento da sua autonomia. Os participantes do teste piloto serao recrutados dentro do grupo de pesquisa, por conveniencia, sendo todos maiores de 18 anos e saudaveis. O grupo controle sera recrutado nas vizinhancas do Hospital Sao Vicente de Paulo, em Taguatinga, por pareamento socioeconomico, sendo todos maiores de 18 anos e saudaveis. Em todos os grupos, o convite sera feito de forma privativa e todas a duvidas e questionamentos serao respondidos pela pesquisadora principal. ". O questionamento da pendencia foi atendido e os documentos citados alterados. PENDENCIA ATENDIDA.

5. Revisar o Cronograma da Pesquisa, considerando que a etapa de realizacao do "teste piloto" faz parte do Projeto de Pesquisa e somente podera ser realizada apos a aprovacao do CEP.

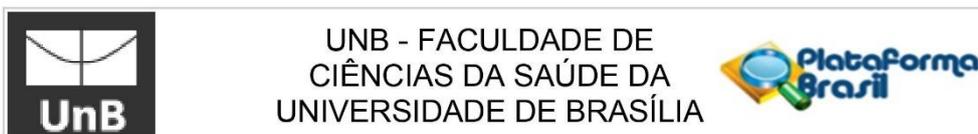
RESPOSTA/ANALISE: "Cronograma corrigido na Plataforma Brasil". Cronograma foi modificado.  
PENDENCIA ATENDIDA.

6. Informar se sera ou nao utilizado dado ou informacao dos Prontuarios dos Pacientes Participantes da Pesquisa. Caso ocorra a utilizacao de Prontuario do Paciente a informacao devera estar contida dos documentos PB\_INFORMACOES\_BASICAS\_DO\_PROJETO\_ 1179476.pdf e Projotodepesquisa.docx e TCLE.

RESPOSTA/ANALISE: Foi informado o solicitado e realizado a inclusao nos documentos citados.  
PENDENCIA ATENDIDA.

7. Considerando que a Pesquisadora informa que "Por fim todos os procedimentos serao realizados em ambientes familiares aos pacientes, com a presenca de profissionais diretamente responsaveis pelos seus cuidados" (Riscos) e na Planilha de Orcamento – "Treinamento para aplicacao da escala PANSS", incluir no Projeto de Pesquisa os demais membros da equipe, em especial aqueles que realizaram atividades com os participantes da Pesquisa, sobretudo do

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.103.485

Hospital Sao Vicente de Paulo/SES/DF, com a devida inclusao de curriculo, experiencia profissional e as atividades a realizar. A Informacao devera estar contida dos documentos PB\_INFORMACOES\_BASICAS\_DO\_PROJETO\_1179476.pdf e Projetodepesquisa.docx. Ainda, a pesquisadora responsavel nao deve participar ou mesmo recrutar os participantes de pesquisa, visto que pode ser fator de coacao.

RESPOSTA/ANALISE: As informacoes foram prestadas e os documentos modificados. PENDENCIA ATENDIDA.

8. Incluir na Plataforma Brasil FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida e com data e assinatura do Diretor da Faculdade de Ciências da Saúde/UnB, ou seu substituto, que é a Instituição Proponente a qual está vinculada o Programa de Pós-Graduação a qual pertence a Pesquisadora na UnB, conforme consta no documento CartaEncamAna Luisa.pdf. Solicita-se atenção à resolução da imagem digitalizada.

RESPOSTA/ANALISE: "Vide arquivo FolhaderostoCEP.pdf". O documento apresenta como Instituição Proponente a Faculdade de Ciências da Saúde da UnB, a assinatura da Pesquisadora, datado em 29/10/2018 e do Prof. Laudimar Alves de Oliveira – Diretor da FS/UnB, datado em 31/10/2018. PENDÊNCIA ATENDIDA.

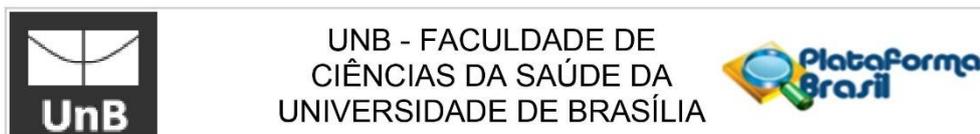
9. No documento PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1179476.pdf, Riscos, em no documento Projetodepesquisa.docx, Riscos e Benefícios, pág. 9, encontramos a afirmativa:

"Todos os experimentadores envolvidos no projeto serão treinados por profissionais que lidam diretamente com esses pacientes, visando maximizar a prevenção de riscos."

Desta forma, solicita-se o esclarecimento sobre esses "experimentadores envolvidos". São membros da equipe de pesquisa? São do Laboratório de Neurociência e Comportamento/IB/UnB e/ou do Hospital São Vicente de Paulo/SES/DF?

Deve ser esclarecido que os membros da equipe de pesquisa devem ser incluídos no documento da Plataforma Brasil, Equipe de Pesquisa ou Assistentes, com a devida inclusão de currículo na Plataforma Brasil. Da mesma forma, devem ser informados os membros da equipe no documento Projetodepesquisa.docx, com a descrição das atividades a serem realizadas por cada um. RESPOSTA/ANALISE: "A pesquisadora principal do projeto, que é doutoranda da FS/UnB e médica psiquiatra lotada no Hospital São Vicente de Paulo conduzirá toda a experimentação, incluindo a entrevista diagnóstica e a aplicação dos testes de ilusão visual. Apenas a análise de dados, de

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.103.485

forma anônima, envolverá os pesquisadores secundários Prof. Dr. Rafael S. Maior e Prof. Dr. Fábio Viegas Caixeta, professores do CFS/IB/UnB, já devidamente inclusos na documentação deste processo.". A modificação no texto foi executada e a informação foi prestada. PENDÊNCIA ATENDIDA.

10. Numerar as páginas dos TCLE, página 1 de 2 e 2 de 2, ou 1/2 e 2/2, com o objetivo de manter a integridade do documento.

RESPOSTA/ANÁLISE: "Vide arquivos TCLEpiloto2.docx, TCLEcontrole2.docx, TCLEfamiliares.docx, TCLEpacientes.docx". As modificações não foram executadas conforme solicitação e resposta da Pesquisadora. PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

RESPOSTA – "Vide arquivos TCLEcontrole3.docx, TCLEfamiliares3.docx, TCLEpacientes3.docx, TCLEpiloto.docx."

ANÁLISE – As modificações foram executadas conforme solicitação e resposta da Pesquisadora. Os documentos citados foram alterados. PENDENCIA ATENDIDA.

Todas as pendências foram atendidas.

Não há óbices éticos para a realização do presente protocolo de pesquisa.

#### Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme a Resolução CNS 466/2012, itens X.1-3.b e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1179476.pdf	07/12/2018 18:07:26		Aceito
Outros	Cartaresposta3.docx	07/12/2018 18:07:04	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEpiloto3.doc	07/12/2018 18:06:21	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLEpacientes3.doc	07/12/2018 18:06:09	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito

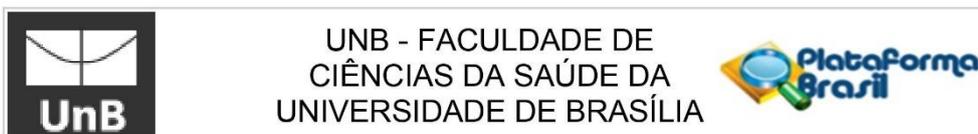
**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900

**UF:** DF **Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3107-1947

**E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.103.485

Justificativa de Ausência	TCLepacientes3.doc	07/12/2018 18:06:09	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEfamiliares3.doc	07/12/2018 18:06:00	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLControl3.doc	07/12/2018 18:05:48	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoCEP.pdf	31/10/2018 11:00:16	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodepesquisamodificado.docx	29/10/2018 17:10:01	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	TermoConcorAnaLuisa.doc	09/08/2018 16:27:45	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	TermoCoparticipacao.doc	09/08/2018 16:26:53	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	TermoResponAnaLuisa.doc	09/08/2018 16:20:30	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	CartaEncamAnaLuisa.docx	09/08/2018 16:19:39	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	CartaEncamAnaLuisa.pdf	01/08/2018 17:59:09	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	TermoResponAnaLuisa.pdf	26/07/2018 19:58:59	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	TermoConcorAnaLuisa.pdf	26/07/2018 19:57:51	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	TermoCoparticipacao.pdf	26/07/2018 19:53:52	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	CurriculoFabio.pdf	24/07/2018 17:14:32	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	CurriculoRafael.pdf	24/07/2018 17:14:09	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	CurriculoAnaLuisa.pdf	24/07/2018 17:13:50	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Orçamento	Planilhadeorcamento.doc	24/07/2018 17:13:14	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito

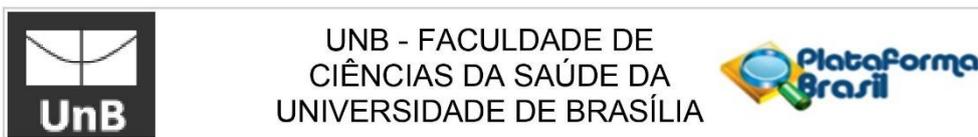
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.103.485

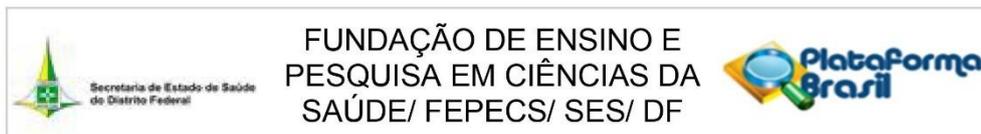
BRASILIA, 27 de Dezembro de 2018

---

**Assinado por:**  
**Marie Togashi**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1947 **E-mail:** ceptsunb@gmail.com

## ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO CEP/FEPECS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação das alterações do processamento sensorial da esquizofrenia por meio de ilusões visuais

**Pesquisador:** ANA LUISA LAMOUNIER COSTA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 96510318.3.3001.5553

**Instituição Proponente:** Hospital São Vicente de Paulo

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.186.807

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de coparticipação, do programa de pós graduação (doutorado) da Faculdade de Ciências da Saúde da UNB, já aprovado no CEP, correspondente e, descrito como: "A esquizofrenia é um transtorno mental com prevalência de cerca de 1% em toda a população mundial. Suas causas ainda são pouco conhecidas, mas envolvem provavelmente componentes genéticos e ambientais. Ocorrem várias alterações neurológicas nessa doença, dentre as quais as alterações de processamento de informações visuais, relacionadas principalmente à organização de estímulos visuais. Pacientes esquizofrênicos possuem um desempenho alterado na percepção das ilusões de Muller-Lyer e de inversão de profundidade, mas o valor desses achados como biomarcadores da doença ainda não está bem estabelecido. Nesse trabalho, serão avaliados cinco grupos com vinte participantes: pacientes em primeira crise com menos de 72h de uso de antipsicótico, pacientes na fase ativa da doença, pacientes crônicos, familiares de primeiro grau de pacientes crônicos e um grupo controle. Os pacientes e familiares serão localizados no Hospital São Vicente de Paulo (BrasíliaDF), com a devida permissão da instituição e dos voluntários. Os procedimentos principais envolvem testes das ilusões de MullerLyer e de inversão de profundidade.

Os resultados obtidos serão analisados utilizando procedimentos estatísticos inferenciais, principalmente comparações de média e correlações.

Espera-se que os resultados encontrados corroborem e ampliem os dados já disponíveis na

**Endereço:** SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

**Bairro:** ASA NORTE

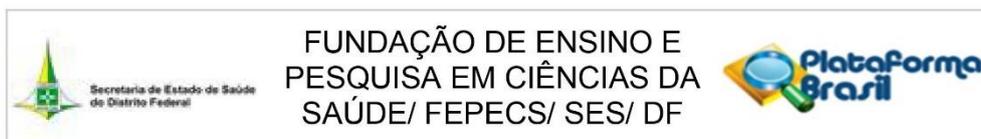
**CEP:** 70.710-904

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)2017-2127

**E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.186.807

literatura e permitam o desenvolvimento desses testes como biomarcadores da doença."

"Hipótese:

1. Existem diferenças na susceptibilidade à ilusão de Muller-Lyer e à ilusão de inversão de profundidade entre as diferentes fases de progressão da esquizofrenia; 2. As diferentes susceptibilidades podem ser utilizadas como instrumentos auxiliares de diagnóstico do transtorno."

**Objetivo da Pesquisa:**

"Objetivo Primário:

O objetivo geral deste projeto é investigar, utilizando ilusões visuais, de que forma o processamento de informações visuais é afetado em indivíduos com esquizofrenia, analisando possíveis diferenças entre quadros iniciais e avançados da doença. Espera-se identificar se determinadas alterações no processamento de informação visual podem ser preditoras da esquizofrenia, possibilitando a elaboração de protocolos de identificação precoce desse transtorno psiquiátrico.

Objetivo Secundário:

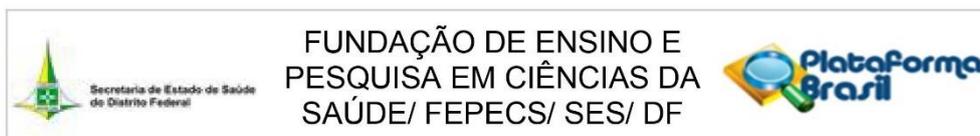
São objetivos secundários do projeto: (1) Avaliar e comparar o desempenho de pacientes esquizofrênicos em primeira crise, pacientes crônicos, pacientes residuais e parentes de 1º grau de pacientes crônicos nos testes de ilusão de Muller-Lyer e de inversão de profundidade; (2) Comparar o desempenho dos pacientes nos testes de ilusão com a pontuação obtida com a escala PANSS; (3) Comparar o desempenho dos pacientes crônicos sob diferentes regimes de medicação em ambos testes; (4) estabelecimento de níveis de desempenho no teste de MullerLyer e inversão de profundidade por grupo; (5) elaboração de procedimentos para diagnóstico por ilusão visual de MullerLyer para aplicação no Sistema Único de Saúde (SUS); (6) estabelecimento da sensibilidade, especificidade e valores preditivos do diagnóstico por ilusão de MullerLyer e inversão de profundidade, comparado à Escala PANSS."

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

"Riscos:

Considerando que toda pesquisa com seres humanos envolve riscos em tipos e gradações variadas, os pesquisadores e a instituição proponente envolvidos nesse estudo se responsabilizam em prestar assistência imediata e integral aos participantes da pesquisa, caso estes venham a

<b>Endereço:</b> SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS	<b>CEP:</b> 70.710-904
<b>Bairro:</b> ASA NORTE	
<b>UF:</b> DF	<b>Município:</b> BRASILIA
<b>Telefone:</b> (61)2017-2127	<b>E-mail:</b> comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.186.807

sofrer danos e/ou complicações decorrentes do estudo, tendo sido ou não previstos no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Comprometemo-nos ainda a garantir que os danos previsíveis serão evitados, e que os benefícios esperados sempre prevaleçam sobre os riscos e/ou desconfortos previsíveis. Possíveis riscos no grupo com pacientes esquizofrênicos dizem respeito à manifestação de sintomas durante o procedimento. Possíveis riscos aos demais grupos são inerentes à exposição a telas, como sensação de fadiga visual, hiperemia conjuntival e cefaleia. Em função disso foram planejadas tarefas não invasivas, optando-se por procedimentos simples, de fácil execução e rápidos, de forma que os participantes se sintam confortáveis durante todo o processo. A pesquisadora principal do projeto, que é doutoranda da FS/UnB e médica psiquiatra lotada no Hospital São Vicente de Paulo conduzirá toda a experimentação, incluindo a entrevista diagnóstica e a aplicação dos testes de ilusão visual. Apenas a análise de dados, de forma anônima, envolverá os pesquisadores secundários Prof.

Dr. Rafael S. Maior e Prof. Dr. Fábio Viegas Caixeta, professores do CFS/IB/UnB, já devidamente inclusos na documentação deste processo. Por fim todos os procedimentos serão realizados em ambientes familiares aos pacientes, com a presença de profissionais diretamente responsáveis pelos seus cuidados. Caso algum sintoma se manifeste, tanto no grupo piloto, como no controle, como nos familiares, como no experimental, a pesquisadora principal, que é médica psiquiatra, irá interromper o experimento, tomar as primeiras medidas clínicas de cuidado e encaminhar para o tratamento adequado.

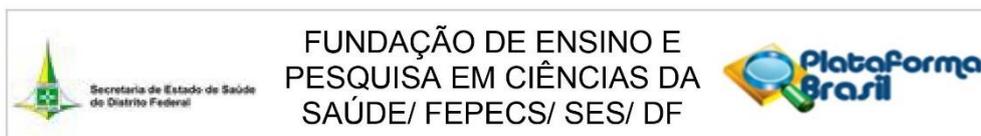
Ressalta-se que o HSVP é um hospital psiquiátrico com atendimento de emergência 24h/dia. Dessa forma, em caso de manifestações graves, não passíveis de manejo no ambiente ambulatorial, esses pacientes serão encaminhados ao Pronto Socorro, onde poderão ser atendidos e medicados conforme sua necessidade.

#### Benefícios:

Ao fim do projeto, a pesquisadora principal realizará uma palestra sobre esquizofrenia e seu tratamento, dirigida especificamente aos pacientes e demais participantes do estudo. Nessa ocasião, serão apresentados os resultados e conclusões depreendidos no estudo e como estes podem auxiliar futuramente o tratamento de pessoas com esquizofrenia. Havendo interesse, também serão apresentados os resultados individuais.

Ademais, os resultados obtidos contribuirão para o esclarecimento das bases neurais da

**Endereço:** SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-904  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.186.807

esquizofrenia. Especificamente, a consolidação dos testes de ilusões visuais como biomarcadores da esquizofrenia oferece um método pouco dispendioso e de fácil aplicação para o diagnóstico diferencial e a identificação precoce da doença em pessoas com risco aumentado, como familiares de primeiro grau de pacientes."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

"O projeto será dividido em três fases. A primeira fase compreenderá a elaboração e os ajustes do protocolo de testes; na segunda fase, serão realizados os experimentos com os participantes; e, finalmente, na terceira fase, será feita a análise estatística dos resultados obtidos. Primeira fase – o software que executa as ilusões de Muller-Lyer e de inversão de profundidade será adaptado de uma versão utilizada anteriormente com

primatas não-humanos. Será utilizado um novo software para montar a tarefa de ilusão (E-prime, Psychology Software Tools, Inc - EUA). Uma vez calibradas as etapas do teste, procederemos com um teste piloto, envolvendo integrantes do nosso próprio laboratório.

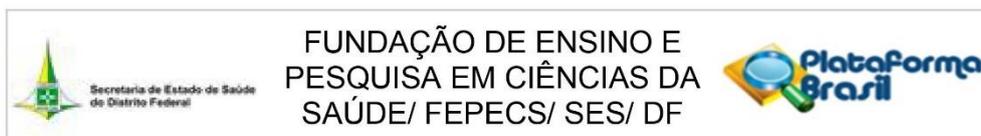
Segunda fase – Serão realizados os testes de ilusão de Muller-Lyer e de inversão de profundidade com pacientes do sexo masculino diagnosticados com esquizofrenia em diferentes fases da doença, e com familiares com esse diagnóstico. Os participantes serão divididos em 5 grupos: pacientes em primeira crise com menos de 72h de uso de antipsicótico; pacientes na fase ativa da doença; pacientes crônicos; familiares de primeiro grau de pacientes crônicos; e grupo controle. Os pacientes e familiares serão recrutados no Hospital São Vicente de Paulo. Para participar nos testes, eles e/ou seus

representantes legais deverão assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Cada grupo experimental consistirá de 20 participantes, totalizando 100 participantes no total. Estes deverão apresentar dispersão não significativa (< que 2 desvios-padrão) nos seguintes critérios de inclusão: faixa etária, nível educacional, estrato sócio econômico. Serão aplicados os seguintes critérios de exclusão: idade menor que 18 anos ou

maior que 65 anos, história de uso abusivo de álcool e drogas ilícitas nos últimos 6 meses, história de TCE ou doença neurológica. O grupo controle consistirá em 20 participantes que atendam aos mesmos critérios de inclusão e exclusão observado nos grupos experimentais. Todos os pacientes serão submetidos à aplicação da PANSS. No primeiro teste, os participantes serão posicionados em um apoio de cabeça de dois pontos, de frente

para uma tela de computador. Serão realizadas 20 tentativas consecutivas com a IML na versão de Brentano. Cada tentativa será iniciada por um ponto de fixação no centro do monitor (duração de

**Endereço:** SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-904  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.186.807

2 s) seguida da apresentação de uma reta central com setas congruentes nas extremidades e uma seta móvel no centro. O participante será requerido a mover a seta móvel até dividir a reta central em dois segmentos iguais. A duração de cada tentativa não será fixa, variando com o tempo de reposta de cada participante. Haverá um intervalo de 5 s entre cada tentativa. No segundo teste, os participantes também serão posicionados em um apoio de cabeça de dois pontos e instruídos a olhar através de um estereoscópio. Serão apresentadas 20 imagens estereoscópicas normais e 20 imagens estereoscópicas invertidas. Três segundos antes da apresentação da imagem, será emitido um bipe sinalizador ao participante, bem como um ponto de fixação na tela. Cada par estereoscópico será exibido durante 5 segundos, com um intervalo de 5 segundos entre cada estímulo. Os participantes serão instruídos a identificar a imagem como convexa ou côncava. Estima-se que o tempo total para a realização de ambos os testes seja entre 10 e 15 minutos corridos. Terceira fase – A partir dos resultados obtidos nos testes da fase anterior, serão estabelecidos os pontos de igualdade subjetiva (PIS) para a ilusão em cada um dos grupos. O PIS refere-se à diferença mínima de comprimento dos segmentos com setas opostas que o participante percebe como iguais (i.e. de igual comprimento). Esse valor será calculado com base nas duas tarefas da segunda fase. Como a ilusão de inversão de face admite apenas respostas binárias (sim/não), os dados de análise serão a quantidade de participantes que apresenta cada tipo de resposta possível."

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

Folha de Rosto: adequado

Termo de Anuência Institucional: adequado

Currículos: adequado

Riscos e Benefícios: adequado

TCLE: adequado

Cronograma e Financiamento: início da coleta: 01/01/19 a 28/02/19: inadequado / Financiamento: (R\$ 16.500,00): próprio

**Recomendações:**

1) Ajustar o Cronograma para início da pesquisa após a aprovação do CEP / FEPECS;

2) Relatar possíveis danos ou efeitos colaterais encontrados em pesquisas anteriores sobre o tema, com base na literatura internacional, afim de melhorar as medidas de prevenção ou tratamento em função da intervenção pretendida;

**Endereço:** SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

**Bairro:** ASA NORTE

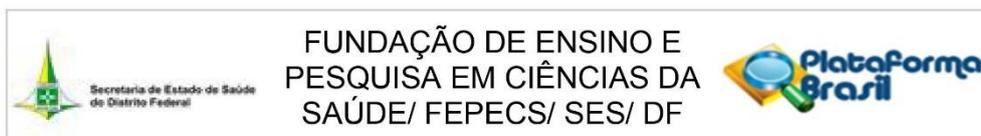
**CEP:** 70.710-904

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)2017-2127

**E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.186.807

3) Apresentar cálculo estatístico que demonstre a significância da amostra a ser estudada.

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

PROJETO APROVADO COM AS RECOMENDAÇÕES MENCIONADAS.

O pesquisador assume o compromisso de garantir o sigilo que assegure o anonimato e a privacidade dos participantes da pesquisa e a confidencialidade dos dados coletados. Os dados obtidos na pesquisa deverão ser utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo.

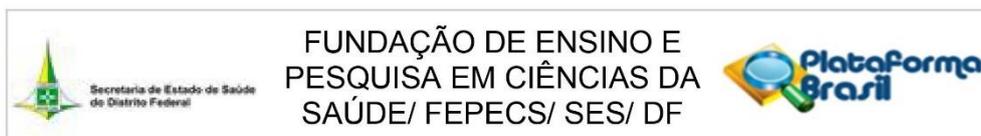
O pesquisador deverá encaminhar relatório parcial e final de acordo com o desenvolvimento do projeto da pesquisa, conforme Resolução CNS/MS nº 466 de 2012.

O presente Parecer de aprovação tem validade de até dois anos, mediante apresentação de relatórios parciais, e após decorrido esse prazo, caso necessário, deverá ser apresentada emenda para prorrogação do cronograma.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1281329.pdf	01/02/2019 16:02:20		Aceito
Outros	termcompromisso.pdf	01/02/2019 16:00:27	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	cartaencaminhamento.pdf	01/02/2019 16:00:05	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	Cartaresposta3.docx	07/12/2018 18:07:04	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEpiloto3.doc	07/12/2018 18:06:21	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEpacientes3.doc	07/12/2018 18:06:09	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLEfamiliares3.doc	07/12/2018 18:06:00	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito

**Endereço:** SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-904  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.186.807

Ausência	TCLFfamiliares3.doc	07/12/2018 18:06:00	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLFcontrole3.doc	07/12/2018 18:05:48	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodepesquisamodificado.docx	29/10/2018 17:10:01	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	TermoConcorAnaLuisa.doc	09/08/2018 16:27:45	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	TermoCoparticipacao.doc	09/08/2018 16:26:53	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	TermoResponAnaLuisa.doc	09/08/2018 16:20:30	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	CartaEncamAnaLuisa.docx	09/08/2018 16:19:39	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	CartaEncamAnaLuisa.pdf	01/08/2018 17:59:09	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	TermoResponAnaLuisa.pdf	26/07/2018 19:58:59	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	TermoConcorAnaLuisa.pdf	26/07/2018 19:57:51	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	TermoCoparticipacao.pdf	26/07/2018 19:53:52	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	CurriculoFabio.pdf	24/07/2018 17:14:32	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	CurriculoRafael.pdf	24/07/2018 17:14:09	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito
Outros	CurriculoAnaLuisa.pdf	24/07/2018 17:13:50	ANA LUISA LAMOUNIER COSTA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASILIA, 08 de Março de 2019

Assinado por:  
DILLIAN ADELAINÉ CESAR DA SILVA  
(Coordenador(a))

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS  
Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904  
UF: DF Município: BRASILIA  
Telefone: (61)2017-2127 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com