



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ERMILO BETTIO JUNIOR

**AVALIAÇÃO DE VARIÁVEIS NEUROBIOLÓGICAS, PSICOPATOLÓGICAS E
NEUROPSICOLÓGICAS EM PACIENTES COM ANOREXIA NERVOSA EM
TRATAMENTO ESPECIALIZADO.**

CAMPINAS

2023

ERMILO BETTIO JUNIOR

**AVALIAÇÃO DE VARIÁVEIS NEUROBIOLÓGICAS, PSICOPATOLÓGICAS E
NEUROPSICOLÓGICAS EM PACIENTES COM ANOREXIA NERVOSA EM
TRATAMENTO ESPECIALIZADO.**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências, Área de concentração em Saúde Mental.

ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO DALGALARRONDO
COORIENTADOR: PROF. DR. AMILTON DOS SANTOS JUNIOR

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO ERMILO BETTIO JUNIOR, E ORIENTADA PELO
PROF. DR. PAULO DALGALARRONDO

CAMPINAS

2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

B466a Bettio Junior, Ermilo, 1986-
Avaliação de variáveis neurobiológicas, psicopatológicas e neuropsicológicas em pacientes com anorexia nervosa em tratamento especializado / Ermilo Bettio Junior. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Paulo Dalgarrondo.

Coorientadores: Amilton dos Santos Junior e 1983.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Transtornos da alimentação e da ingestão de alimentos. 2. Biomarcadores. 3. Anorexia nervosa. I. Dalgarrondo, Paulo, 1960-. II. Santos Junior, Amilton dos. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Evaluation of neurobiological, psychopathological and neuropsychological variables in patients with anorexia nervosa in specialized treatment

Palavras-chave em inglês:

Eating and eating disorders Biomarkers

Anorexia nervosa

Área de concentração: Saúde Mental

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Paulo Dalgarrondo [Orientador] Karina Diniz Oliveira

Lucas Pereira de Melo

Data de defesa: 30-06-2023

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0009-0005-7963-4579>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5958709390222803>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ERMILO BETTIO JUNIOR

ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO DALGALARRONDO

COORIENTADOR: PROF. DR. AMILTON DOS SANTOS JUNIOR

MEMBROS TITULARES:

1. PROF. DR. PAULO DALGALARRONDO

2. PROFA. DRA. KARINA DINIZ OLIVEIRA

3. PROF. DR. LUCAS PEREIRA DE MELO

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 30/06/2023

RESUMO

O comportamento alimentar é um fenômeno complexo, que reúne dimensões fisiológico-nutritiva, afetiva, relacional, social e cultural. Desde a relação com aspectos metabólicos, endócrinos, neuronais que regulam os mecanismos de fome e saciedade, esse comportamento tem uma implicação vinculada à satisfação e ao prazer, podendo ser associado aos sentimentos de construções de vínculos afetivos humanos. São definidos como padrões de comportamentos alimentares desviantes, ou Transtornos Alimentares (TA), aqueles que afetam de maneira negativa a saúde física e/ou mental do indivíduo e podem ser relacionados a diversos transtornos, tais como ansiedade, depressão e abuso de substâncias. Entre os TA destaca-se a Anorexia Nervosa (AN), em função de sua potencial gravidade clínica. Apesar dos avanços no conhecimento, ainda se encontram em aberto respostas no que diz respeito a estágios, tratamento, prognóstico e marcadores de auxílio clínico. Esse trabalho objetivou relacionar as alterações neuropsicológicas com a avaliação clínica, antropométrica e laboratorial e identificar potenciais biomarcadores em pacientes com Anorexia Nervosa. Trata-se de um estudo transversal quantitativo, realizado com pacientes do Ambulatório de Transtornos Alimentares, do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), em comparação com grupo controle. Foi realizada uma revisão sistemática, com recorte de tempo de 5 anos, utilizando as bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Embase, PubMed e Psycinfo e apresentada nas temáticas: aspectos genéticos dos TA, avaliações de biomarcadores, parâmetros imunológicos e endócrinos e estudos que tinham a proposta de compreender os estágios, tratamento e prognóstico dos TA. Foram avaliados 41 participantes (23 com AN e 18 controles). Os resultados das aplicações de escalas psicométricas (BIS-11, EAT-26, EAR, BAQ e BSQ) apontaram que indivíduos com Anorexia Nervosa apresentaram mais comportamento compulsivo, impulsividade, distorção da auto imagem, maior insatisfação com o corpo e maior risco de desenvolverem transtornos alimentares. Paradoxalmente, não houve diferenças significativas com relação à autoestima entre os grupos. A avaliação dos fatores inflamatórios, clínicos e laboratoriais utilizou o Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes, que apontou correlação positiva para leptina, índice de massa corporal e circunferência abdominal, alvos para potenciais marcadores biológicos. O Teste de Spearman apresentou correlações entre IL-1 e prolactina; Estradiol e LH; TNF alfa e IL-6 e a escala de impulsividade, indicando correlações importantes entre impulsividade e inflamação.

Palavras-chave: Transtornos da Alimentação e da Ingestão de Alimentos; Transtorno da Compulsão Alimentar; Anorexia Nervosa; Anorexia; Bulimia; Biomarcadores; Bulimia Nervosa.

ABSTRACT

Eating behavior is a complex phenomenon, with physiological-nutritive, affective, relational, social and cultural dimensions. From the relationship with metabolic, endocrine, neuronal aspects that regulate the interruption of hunger and satiety, this behavior has an implication linked to satisfaction and pleasure, and can be associated with feelings of construction of human affective bonds. It is defined by deviant eating behavior patterns, or Eating Disorders (ED), those that have a negative effect on the physical and/or mental health of the individual and may be related to various disorders, such as anxiety, depression and substance abuse. Among the ATs, Anorexia Nervosa (AN) stands out, due to its potential clinical severity. The search for answers regarding admission, treatment, prognosis and markers of clinical assistance is still open. This work aimed to relate the change neuropsychological alterations with clinical, anthropometric and laboratory evaluation and to identify potential biomarkers in patients with Anorexia Nervosa. This is a quantitative cross-sectional study, carried out with patients from the Eating Disorders Outpatient Clinic of the Hospital de Clínicas of the State University of Campinas (UNICAMP) in comparison with a control group. A systematic review was carried out, using a 5-year time frame, using the Virtual Health Library (VHL), Embase, PubMed and Psycinfo databases and presented in the themes: genetic aspects of ED, biomarker estimates, immunological and endocrine parameters and studies that had the proposal to understand the happy, the treatments and the prognosis of the ED. The conclusion of the application of psychometric scales (BIS-11, EAT-26, EAR, BAQ, e BSQ) allowed us to state that individuals with anorexia had greater compulsive behavior, impulsivity, interruption of self-image, greater dissatisfaction with the body and a greater risk of developing eating disorders, paradoxically there was no difference in relation to self-esteem between the groups . The evaluation of inflammatory, clinical and laboratory factors used the Mann-Whitney U Test of independent tests, which helped positively for leptin, body mass index and abdominal receptors, targets for biological markers. The Spearman Test showed correlations between IL-1 and prolactin; Estradiol and LH; TNF alpha and IL-6 and the impulsivity scale respectively, showing important correlations between impulsivity and inflammation.

Keywords: Eating and Eating Disorders; Binge Eating Disorder; Anorexia Nervosa; Anorexia; Bulimia; Biomarkers; Nervous bulimia.

SUMÁRIO

| | |
|--|-----|
| 1- INTRODUÇÃO | 09 |
| 2- OBJETIVOS | 13 |
| 2.1 Objetivo Geral | 12 |
| 2.2 Objetivos específicos | 13 |
| 3- PARTICIPANTES DA PESQUISA E MÉTODO | 14 |
| 3.1 Tipo de estudo | 14 |
| 3.2 Local de estudo | 14 |
| 3.3 Tamanho amostral | 14 |
| 3.4 Seleção de participantes | 14 |
| 3.4.1 Critérios de inclusão | 14 |
| 3.4.2 Critérios de descontinuação..... | 15 |
| 3.5 Instrumentos para coleta de dados..... | 15 |
| 3.6 Coleta de dados | 18 |
| 3.7 Controle de qualidade..... | 20 |
| 3.9 Processamento e análise dos dados..... | 20 |
| 3.10 Aspectos éticos..... | 20 |
| 4- CRONOGRAMA SEMESTRAL | 23 |
| 5- RESULTADOS..... | 24 |
| 5.1- REVISÃO DE LITERATURA..... | 24 |
| 5.2- RESULTADOS ANTROPOMÉTICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS..... | 43 |
| 6-DISCUSSÃO..... | 53 |
| 7- CONCLUSÕES..... | 59 |
| 8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 60 |
| 9- ANEXOS..... | 64 |
| 9.1- Parecer CEP..... | 64 |
| 9.2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... | 96 |
| 9.3- Escala BES..... | 106 |
| 9.4- Escala EAT-26..... | 111 |
| 9.5- Escala EAR..... | 114 |

| | |
|--------------------------|-----|
| 9.6- Escala BSQ..... | 115 |
| 9.7- Escala BISS 11..... | 119 |
| 9.8- Escala BAQ..... | 121 |

1. INTRODUÇÃO

O comportamento alimentar é um fenômeno complexo nas sociedades humanas e na experiência subjetiva das pessoas, capaz de reunir dimensões fisiológico-nutritiva, afetiva, relacional, social e cultural. Desde a relação com aspectos metabólicos, endócrinos e neuronais que regulam os mecanismos de fome e saciedade, esse comportamento tem uma implicação vinculada à satisfação e ao prazer, podendo ser associado aos sentimentos de construções de vínculos afetivos humanos. As sociedades, ao decorrer de sua história, estabeleceram regras, tabus e rituais alimentares demarcados por refeições em grupos, jantares em família, funerais, casamentos, marcando momentos importantes na vida das pessoas. As mudanças sociais relacionadas aos padrões de beleza, sobretudo a feminina, têm sido responsáveis por influenciar a prevalência e o curso das síndromes e transtornos de comportamento alimentar. Neste contexto, estudos epidemiológicos, revelam risco expressivo para transtornos alimentares entre adolescentes e jovens adultas. ⁽¹⁾

Os sistemas classificatórios e critérios diagnósticos apresentados na Classificação Internacional de Doenças (CID-11), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS), contém descrições de Transtornos Alimentares (TA), contemplando: Anorexia Nervosa (AN); Bulimia Nervosa (BN); Transtorno Alimentar Restritivo/Evitativo; Pica; Transtorno de ruminação e alguns autores classificam ainda subgrupos, tais como coprofagia e potomania, por exemplo. ⁽¹⁾ Eles se caracterizam por padrões de comportamentos alimentares desviantes que afetam de maneira negativa a saúde física e/ou mental do indivíduo e podem ser associados a diversos transtornos, tais como ansiedade, depressão e abuso de substâncias. ^(1,2)

Os critérios estabelecidos pelo DSM-5 para diagnóstico de Anorexia Nervosa incluem:

a) restrição da ingesta calórica em relação às necessidades, levando a um peso corporal significativamente baixo no contexto de idade, gênero, trajetória do desenvolvimento e saúde física;

b) medo intenso de ganhar peso ou de engordar, ou comportamento persistente que interfere no ganho de peso, mesmo estando com peso significativamente baixo;

c) perturbação no modo como o próprio peso ou a forma corporal são vivenciados, influência indevida do peso ou da forma corporal na autoavaliação ou ausência persistente de reconhecimento da gravidade do baixo peso corporal atual.

Ele pode ser detalhado em subtipo restritivo e subtipo compulsão alimentar purgativa. Além disso, a gravidade deve considerar o Índice de Massa Corporal (IMC), graduado em: leve (IMC $\geq 17 \text{ kg/m}^2$), moderada (IMC 16-16,99 kg/m^2), grave (IMC 15-15,99 kg/m^2) e extrema (IMC $< 15 \text{ kg/m}^2$).

A perda de peso acontece pela privação de alimentos que engordam ou pela prática de atividades físicas excessivas, comportamentos purgativos como vômito, uso de anorexígenos ou laxantes e diuréticos. A incidência é maior em mulheres (proporção mulheres: homens de 10:1).^(1,2)

Estudos afirmam ainda que, apesar da AN não ter etiologia bem definida, seus principais sinais e sintomas são bem estabelecidos, descritos pela imagem corporal perturbada, negligência ego-sintônica, ambivalência, perda de peso, pensamentos obsessivos, padrões ritualísticos de ingestão de alimentos, atividade física elevada, depressão, ansiedade, rigidez emocional, distúrbios endocrinológicos múltiplos e por vezes graves.^(3,4)

Apesar da literatura trazer diversas definições acerca da doença, suas causas não são bem claras e definidas, porém é possível afirmar que existem fatores biológicos e ambientais que contribuem para o seu desenvolvimento.^(2,3) Os sintomas, de difícil previsão, geralmente são identificados quando já instalados.⁽⁴⁾ Os anseios por respostas no que diz respeito a gravidade da doença, a duração, a resistência ao tratamento, sua associação com comorbidades tanto físicas quanto psiquiátricas, a neuro progressão e neuro adaptação psicológica, a neuro proteção, plasticidade cerebral, a recuperação e sua remissão são tópicos ainda em aberto, existindo muitos esforços na tentativa de identificar o mapeamento do curso da doença, bem como a responsividade ao tratamento e seu prognóstico. Portanto, a heurística do estadiamento ainda está em construção.^(3,4)

Alguns indícios já foram levantados, tais como alterações nos níveis de vitamina D na infância, complicações obstétricas, características referentes a problemas sociais, espectros compulsivos e obsessivos, perfeccionismo e comportamentos impulsivos.⁽³⁾

Em relação ao curso, as descrições iniciais aludindo ao conceito de estágios, incluem um estágio prodromal caracterizado por desconforto com plenitude e leve restrição alimentar que progride para restrição alimentar mais severa, aumento dos níveis de atividade física e o início da perda de peso. Há também interesse em todo o campo na cronicidade da AN, bem como sua recuperação. ^(3,4) Os estágios mais aceitos conforme alguns autores são: subsindrômico e síndrome completa (precoce e primeiro episódio, persistente, remissão parcial, remissão e episódio de repetição). ⁽³⁾ Cabe destacar uma característica do doente que é sua adaptação ao regime de “semi-fome”, que permite sua sobrevivência, mesmo com o extremo emagrecimento. ^(3,5)

Outro fator importante a ser considerado é a mortalidade associada a Anorexia nervosa, sendo esta a mais alta dentre todas as demais patologias psiquiátricas. Quanto maior a gravidade do transtorno, geralmente compreendida na fase aguda da doença, maiores os índices de mortalidade. ⁽³⁾ Além disso, o risco de suicídio aumenta consideravelmente conforme a cronicidade da doença, em função das dificuldades sociais pré-estabelecidas e do retraimento social, entre outros fatores. ^(5,6)

A Bulimia Nervosa (BN) caracteriza-se por sua vez, por uma preocupação persistente com o comer e o desejo irresistível de se alimentar, sendo acompanhado por repetidos episódios de “*binge eating*” (“ataques” à geladeira, seguidos por sensação de perda de controle sobre o comer).⁽¹⁾ A preocupação excessiva com o controle do peso corporal leva o paciente a provocar vômitos, a adotar comportamentos purgativos, realizar enemas e ingerir diuréticos, na tentativa de diminuir os efeitos do aumento do peso devido a ingesta descontrolada de alimentos. ⁽¹⁾ Esses indivíduos, podem ou não, estar na faixa de peso normal e as principais consequências da purgação são as alterações hidroeletrólíticas, acidose ou alcalose metabólica (devido autoindução dos vômitos ou diarreia pelo uso de laxantes), perda significativa do esmalte dos dentes e de forma semelhante à AN, a BN aparece em 90% dos casos em mulheres, iniciando-se no final da adolescência e início da vida adulta. A prevalência global em jovens do sexo feminino é de 1 a 1,5%. ⁽¹⁾

O Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA), é caracterizado por episódios frequentes e recorrentes de comer compulsivo, apresenta a mesma percepção de perda de controle em comer, porém, apesar de se sentir culpado e de legitimar a

repulsa de seu comportamento, não existe associação de comportamento purgativo após os episódios de compulsão alimentar, tampouco existe qualquer engajamento excessivo em atividades físicas, uso de laxantes, diuréticos ou enemas. ⁽¹⁾

Diante da complexidade, gravidade e dificuldades no manejo dos Transtornos Alimentares e, particularmente da Anorexia Nervosa, muitas perguntas emergem, entre elas: que tipo de transtorno é a AN? É episódica, como distúrbios do humor podem ser? É progressiva, como algumas formas de esquizofrenia? Ou é persistente, mais semelhante a algumas formas de transtornos por uso de substâncias?⁽³⁾

Entre as diversas áreas de interesse no campo do Transtornos Alimentares e, notadamente da Anorexia Nervosa, destacam-se tentativas de encontrar biomarcadores para auxiliar a responder perguntas ainda em aberto. Um marcador biológico é algo que pode ser utilizado para indicar e medir um estado fisiológico ou de doença dentro de um organismo, podendo sugerir uma alteração na expressão ou no estado de uma proteína, que se correlaciona com o risco, progressão ou suscetibilidade a alguma doença, podendo ser células específicas, moléculas, ou genes, produtos de genes, enzimas ou hormônios. ⁽³⁾

Tanto na literatura, quanto na prática clínica, tem-se buscado ampliar a compreensão psíquica e correlatos físicos dos pacientes com Transtornos Alimentares. Neste sentido, esse trabalho propõe-se a discutir relações entre alterações neuropsicológicas, clínicas, antropométricas e laboratoriais e identificar potenciais neuro marcadores biológicos em pacientes com Anorexia Nervosa.

2. OBJETIVOS

2.1- Objetivo geral

Avaliar variáveis neurobiológicas, psicopatológicas e neuropsicológicas em pacientes com Anorexia Nervosa em tratamento ambulatorial em relação a grupo controle.

2.2- Objetivos específicos

2.2.1- Descrever o perfil antropométrico, clínico e laboratorial das pacientes acompanhadas por AN e do grupo comparativo;

2.2.2 - Relacionar as alterações neuropsicológicas com a avaliação clínica, antropométrica e laboratorial entre pacientes e grupo controle;

2.2.3- Identificar potenciais neuro marcadores biológicos em pacientes com transtornos alimentares.

3. PARTICIPANTES DA PESQUISA E MÉTODO

3.1- Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal quantitativo, que avaliou pacientes com Anorexia Nervosa que fazem seguimento ambulatorial regular e grupo controle.

3.2 - Local do estudo

O estudo foi realizado com pacientes do Ambulatório de Transtornos Alimentares, situado no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Fundado em 2006, este ambulatório atende pacientes com diversos tipos de transtornos relacionados à alimentação, com diagnóstico predominante de Anorexia Nervosa seguido por Bulimia Nervosa, pacientes predominantemente do sexo feminino e jovens. Atualmente realiza uma média de 140 consultas mensais, sendo composto por uma equipe multidisciplinar formada por médicos, enfermeiros, técnico de enfermagem, psicólogos, terapeutas ocupacionais, arte terapeutas, entre outros.

3.3 - Tamanho amostral

Não foi realizado cálculo amostral por se tratar de amostra de conveniência, delimitada pelo período de coleta, que foi iniciado no segundo semestre de 2019 e finalizado no primeiro semestre de 2022, totalizando 30 meses.

3.4 - Seleção dos participantes

Os participantes foram pacientes com Anorexia Nervosa, com base na definição do DSM-5, já inseridos no Ambulatório de Transtornos Alimentares do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). O grupo controle foi composto pelo recrutamento aleatório de alunos de uma Escola de Curso Técnico em Enfermagem da cidade de Campinas e por trabalhadores e/ou alunos do Campus da Universidade Estadual de Campinas, pareados por idade e sexo e medidas antropométricas.

3.4.1 - Critérios de inclusão

Pacientes com Anorexia Nervosa previamente definidos conforme DSM-5, com qualquer idade ou gênero, com capacidade cognitiva que permitisse

compreender os objetivos da pesquisa e ter decisão autônoma sobre aceitar participar, que assinaram o Termo de Consentimento livre e Esclarecido (TCLE-Anexo 1 e TALE).

3.4.2 - Critérios de descontinuação

Foram excluídos do estudo pacientes que mesmo após respeitados os critérios de inclusão, apresentaram em qualquer momento da pesquisa algum quadro psiquiátrico grave que limitasse sua autonomia ou trouxesse dificuldade em sua compreensão ou qualquer quadro clínico que impossibilitasse a coleta dos dados. A presença de antecedente de transtorno mental que não comprometesse a capacidade da participante de compreender a pesquisa e o TCLE e aceitar autonomamente participar da pesquisa não representou razão de exclusão. Reiteramos que foi claramente explicitado que a recusa em participar, em qualquer momento, não traria qualquer prejuízo em seu tratamento atual ou futuro no Hospital de Clínicas da Unicamp.

3.5 Instrumentos para coleta de dados

3.5.1- Coleta de dados de prontuário físico e eletrônico

Informações sociodemográficas, antropométricas e de saúde mental foram coletadas presencialmente e através da pesquisa em Prontuário Eletrônico (POL) através de consulta do Sistema AghUSE, sistema operacional utilizado no Hospital de Clínicas da Unicamp, sendo elas: idade, sexo, data de nascimento, exames laboratoriais, peso, altura, IMC, hipótese diagnóstica primária e secundária. As unidades de medidas utilizadas como referência foram: peso (massa em quilogramas); altura da estatura em pé (metros); circunferência abdominal (centímetros, na cicatriz umbilical com os indivíduos em posição ortostática e abdome relaxado); cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC): kg/m^2 . Para este último, o participante foi classificado para o seu estado nutricional como abaixo do normal (IMC < 18,5 kg/m^2), eutrófico (IMC de 18,5 até 24,9 kg/m^2), sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 kg/m^2) ou obeso (IMC > 30 kg/m^2).

Os diagnósticos obtidos estão de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, Décima Revisão (CID-10), da Organização Mundial de Saúde (OMS), e com o Manual Diagnóstico e

Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição, da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-5) ⁽²⁾

3.5.2 - Escala de Compulsão Alimentar Periódica (BES) ⁽⁷⁾

A Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP) traduzida para o português, adaptada e validada, consiste em um questionário autoaplicável que avalia a gravidade da compulsão alimentar em 3 níveis: sem compulsão, com compulsão moderada e com compulsão grave; com pontos de corte entre 16 e 47. Observa-se que das 16 questões que compõem a escala, as questões 3,7,10 e 15 incluem comportamentos de falta de controle no impulso para comer; a questão 6 refere-se ao sentimento de culpa ou raiva contra si mesmo em função do comportamento alimentar; as questões 8 e 11 referem-se ao comportamento de comer até sentir-se incomodamente repleto; as questões 5, 13, 14 e 18 referem-se ao comportamento de comer excessivamente mesmo sem estar com fome; a questão 2 refere-se ao comer muito rapidamente; a questão 12 trata do constrangimento de comer demais frente a outros. Os itens desta Escala apontam para determinantes psíquicos do ato do comer compulsivo e consequente aumento de peso. ⁽⁷⁾ (Anexo 2).

3.5.3- Teste de Atitudes Alimentares (EAT-26) ⁽⁸⁾

Sua primeira versão foi composta por 40 itens, em escala *Likert* de pontos, de 1 (sempre) a 6 (nunca). No entanto, em função do tempo gasto em seu preenchimento, uma versão abreviada com 26 itens foi criada. ⁽⁸⁾ Essa versão simplificada foi estruturada em três fatores: 1) dieta - reflete restrição dietética para alimentos com altos valores calóricos, evitação de comida e preocupação excessiva com magreza; 2) bulimia e preocupação com alimentos - diz respeito a episódios de ingestão exagerada de alimentos, seguidos por métodos patológicos de controle de peso corporal; 3) autocontrole oral - representa o autocontrole em relação à comida e avalia a influência que o ambiente pode exercer sobre os hábitos alimentares. ⁽⁸⁾

A *Eating Attitudes Test* (EAT-26) é um questionário de autopreenchimento, composto por 26 questões na forma de escala *Likert* de pontos (sempre = 3; muitas vezes = 2; frequentemente = 1; poucas vezes, quase nunca e nunca = 0). A questão 25 apresenta pontuação invertida, ou seja, as alternativas *sempre*, *muitas vezes* e *frequentemente* são avaliadas com peso 0, a resposta poucas vezes apresenta

peso 1, quase nunca peso 2 e nunca valor 3. O escore é calculado a partir da soma das respostas de cada item, variando de 0 a 78 pontos, sendo que quanto maior o escore, maior o risco de desenvolvimento de TA. Considera-se que escores maiores que 21 são indicativos de comportamento alimentar de risco para TA.⁽⁸⁾ O questionário é composto por três subescalas, cada qual avaliando fatores distintos do comportamento alimentar: dieta (13 itens), bulimia e preocupação com alimentos (seis itens) e autocontrole oral (sete itens). (Anexo 3)

3.5.4- Escala de Autoestima de Rosenberg (EAR)⁽⁹⁾

O estudo da autoestima gerou uma vasta literatura internacional nas últimas décadas e a Escala de Autoestima de Rosenberg tem sido um dos instrumentos mais utilizados.⁽⁹⁾ No Brasil, esse instrumento foi originalmente adaptado e validado para pesquisa e essa versão tem sido utilizada por vários pesquisadores, pois é uma medida unidimensional constituída por dez afirmações relacionadas a um conjunto de sentimentos de autoestima e autoaceitação que avalia a autoestima global.⁽⁹⁾ Os itens são respondidos em uma escala tipo *Likert* de quatro pontos variando entre concordo totalmente, concordo, discordo e discordo totalmente. Uma pontuação abaixo de 15 indica baixa autoestima e valores entre 15 e 25 autoestima normal. (Anexo 4)

3.5.5- Body Shape Questionnaire (BSQ)⁽¹⁰⁾

O *Body Shape Questionnaire* (BSQ) avalia o grau de insatisfação corporal com base em 34 itens em escala *Likert* de pontos, com suas respostas podendo variar de 1 (Nunca) a 6 (Sempre). Esse instrumento foi desenvolvido e validado para adolescentes brasileiros por Conti et al.⁽¹⁰⁾ A pontuação varia de 34 a 204 pontos, sendo que quanto maior o escore obtido maior a insatisfação com o corpo.⁽¹⁰⁾ (Anexo 5)

3.5.6 Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11)⁽¹¹⁾

A BIS-11 é uma escala de autopreenchimento composta por 30 itens relacionados às manifestações da impulsividade, tendo como base o modelo teórico proposto por Ernst Barratt.⁽¹¹⁾ Deve-se analisar cada um dos itens considerando seu comportamento e classificá-los de acordo com uma escala do tipo *Likert* de quatro pontos, a saber: 1 = raramente ou nunca; 2 = de vez em quando; 3 = com

frequência; 4 = quase sempre/sempre. A pontuação da escala varia de 30 a 120 pontos, e altos escores indicam a presença de comportamentos impulsivos. Além de um escore global, a BIS-11 permite o cálculo de escores parciais referentes a três subdomínios da impulsividade, sendo eles a impulsividade motora (itens 2, 3, 4, 16, 17, 19, 21, 22, 23, 25 e 30*), atencional (itens 6, 5, 9*, 11, 20*, 24, 26, 28) e por não planejamento (itens 1*, 7*, 8*, 10*, 12*, 13*, 14, 15*, 18, 27, 29*).⁽¹¹⁾(Anexo 6)

3.5.7 Body Attitudes Questionnaire (BAQ)⁽¹⁰⁾

O *Body Attitudes Questionnaire* (BAQ), validado para a população adulta feminina brasileira, foi utilizado para avaliar alguns aspectos das atitudes corporais das gestantes.⁽¹⁰⁾ Esse questionário de autorrelato é composto por 44 itens em escala do tipo *Likert* com cinco opções de resposta (“Concordo totalmente” até “Discordo totalmente”). Para o cálculo do escore total do BAQ é realizada a soma das pontuações de cada um dos itens. Esse valor pode variar de 44 a 220 pontos, sendo que quanto maior o escore obtido, maiores os sentimentos sobre: atração física, autodepreciação, gordura total, saliência do corpo, percepção da gordura da porção inferior do corpo e força.⁽¹⁰⁾ (Anexo 7)

3.6- Coleta de dados

A coleta de dados dos casos foi realizada no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), pelo próprio pesquisador no período do segundo semestre de 2019 ao primeiro semestre de 2022, no ambulatório de Transtornos Alimentares. O pesquisador verificou a lista de pacientes agendados que compareceram às consultas de retorno da equipe multiprofissional, para verificação da existência de diagnóstico confirmado de transtorno alimentar, através das informações contidas em prontuário.

Os pacientes selecionados foram convidados a participar do estudo pelo pesquisador responsável em uma sala privativa, após sua consulta, para que não houvesse interferências na dinâmica dos atendimentos no ambulatório de psiquiatria. Os pacientes receberam explicação sobre os objetivos do projeto, orientações de que sua identidade será mantida em sigilo, que as informações coletadas seriam utilizadas apenas para fins científicos e que a recusa em participar não traria nenhum prejuízo ao seu acompanhamento atual ou futuro no Hospital de Clínicas.

A coleta de dados foi realizada somente após leitura conjunta, esclarecimentos e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Após a inclusão do participante, o primeiro passo realizado foi a consulta de informações presenciais ou em prontuário físico e eletrônico, com o objetivo de coletar informações sociodemográficas, de saúde mental e medidas antropométricas. Em seguida foram distribuídas as escalas autoaplicáveis aos indivíduos, com tempo estimado de 1 hora para preenchimento, cujas perguntas permitiram a compreensão de fatores tais como impulsividade, percepção/imagem corporal, satisfação corporal, autoestima, compulsão alimentar e risco para desenvolver transtorno alimentar.

Posteriormente, foi realizada coleta de sangue venoso no próprio ambulatório de psiquiatria, pela manhã, precedida por jejum de 12h. Após a coleta de sangue, parte deste material biológico, centrifugado e separado em soro e plasma sanguíneo foi armazenado no Hospital de Clínicas da Unicamp em freezer -80 graus, e posteriormente encaminhado para o Centro de Pesquisa em Obesidade e Comorbidades – CEPID OCRC para futuras análises de potenciais marcadores biológicos. As demais amostras coletadas (exames laboratoriais clínicos: ureia, creatinina, tireotrofina, tirotofina livre, transaminase oxalacética, transaminase pirúvica, fosfatase alcalina, amilase, sódio, potássio, magnésio, cálcio, fósforo, vitamina D, B12, ácido fólico, cobre, ácido úrico, zinco, hemoglobina glicosada, perfil lipídico, ferro, ferritina, velocidade de hemossedimentação, BHCG, prolactina, estradiol, testosterona livre e total, proteína C reativa, insulina e hemograma) foram encaminhadas e processadas no Laboratório de Patologia Clínica do HC – UNICAMP.

Para as coletas do grupo controle, foram respeitados os mesmos passos, diferenciando-se apenas pelo fato de que as amostras de sangue, coletas dos dados antropométricos e aplicação das escalas de avaliação neuropsicológica foram feitas em dois locais distintos, sendo uma delas em uma Escola de Enfermagem localizada no centro da cidade de Campinas-SP e a outra no próprio Campus da Universidade Estadual de Campinas. A análise de fatores inflamatórios contemplou: dosagem de Interleucinas (IL-1, IL-6, IL-10), Adiponectina, Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), Insulina, Leptina e Peptídeo Semelhante ao Glucagon (GLP-1).

3.7- Controle de qualidade

Os dados coletados, assim como os resultados dos exames laboratoriais foram inseridos em Banco de dados construído especificamente para este estudo pelo pesquisador e revisto duas vezes com o objetivo de verificar possíveis erros de digitação. Foram mantidos em sigilo a identidade dos participantes e todas as informações coletadas a partir do banco de dados foram manuseadas somente pelos pesquisadores. Após a confecção do banco de dados da pesquisa, foram retirados todos os dados de identificação dos sujeitos. A coleta de dados e a análise das informações obtidas estão sob responsabilidade do pesquisador responsável pelo estudo e seu orientador. Os dados da pesquisa foram e permanecerão mantidos em arquivo digital sob responsabilidade do pesquisador responsável e pelo orientador pelo período de 05 anos.

3.9- Processamento e análise dos dados

Os dados foram inseridos no *software Statistical Package for Social Science for Windows* - Pacote Estatístico para as Ciências Sociais (SPSS), versão 22.0. Foram feitas análises descritivas e estatísticas dos dados, apresentados na forma de tabelas. Foi inicialmente realizada estatística descritiva de frequência, posteriormente, para a avaliação de possível associação entre as variáveis categóricas não-paramétricas de amostras independentes, foi utilizado o Teste de Mann-Whitney; para verificar a correlação entre variáveis quantitativas não-paramétricas, utilizou-se o Coeficiente de Correlação de Postos de Spearman e o teste de Tabulação Cruzada (Teste estatístico não paramétrico Qui-quadrado), utilizado para avaliar a diferença de dois dados categóricos entre si. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% (valor-p <0,05).

3.10 - Aspectos éticos

O presente estudo faz parte de um projeto maior denominado "Avaliação de variáveis neurobiológicas, psicopatológicas e neuropsicológicas em pacientes com transtornos mentais graves em tratamento no HC-Unicamp", coordenado pelo Prof. Dr. Amilton dos Santos Junior, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual de Campinas, na data de 26 de março de 2018, sob número do parecer 2.563.355. O presente recorte foi possível a partir da inclusão do

autor deste estudo, ocorrida em 11 de julho de 2019, sob número do parecer 3.449.863, ementa apresentada ao CEP. (Anexo 8)

Os participantes que atenderam os critérios de inclusão foram convidados a participarem do estudo, em uma sala privativa na própria instituição, onde foi lido com uma linguagem clara e acessível o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), elaborado de acordo com as orientações da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, a fim de que as informações e objetivos da pesquisa fossem compreendidos pelo participante. A participação no estudo foi possível somente após a aceitação e assinatura do TCLE, em duas vias, uma para o participante e outra para o pesquisador. O pesquisador esclareceu que a identidade do participante seria preservada e que as informações coletadas seriam mantidas em sigilo, utilizadas apenas para fins científicos. Os participantes que expressaram o desejo de não participarem da pesquisa em qualquer momento foram excluídas da mesma, sem nenhum prejuízo ao acompanhamento que estivessem recebendo. Todos os pacientes que preencheram os termos de consentimento seguiram na pesquisa, todavia o preenchimento completo das escalas psicométricas e a coleta de todos os exames laboratoriais dependeram do preenchimento adequado dos impressos, das condições do acesso venoso periférico, entre outros.

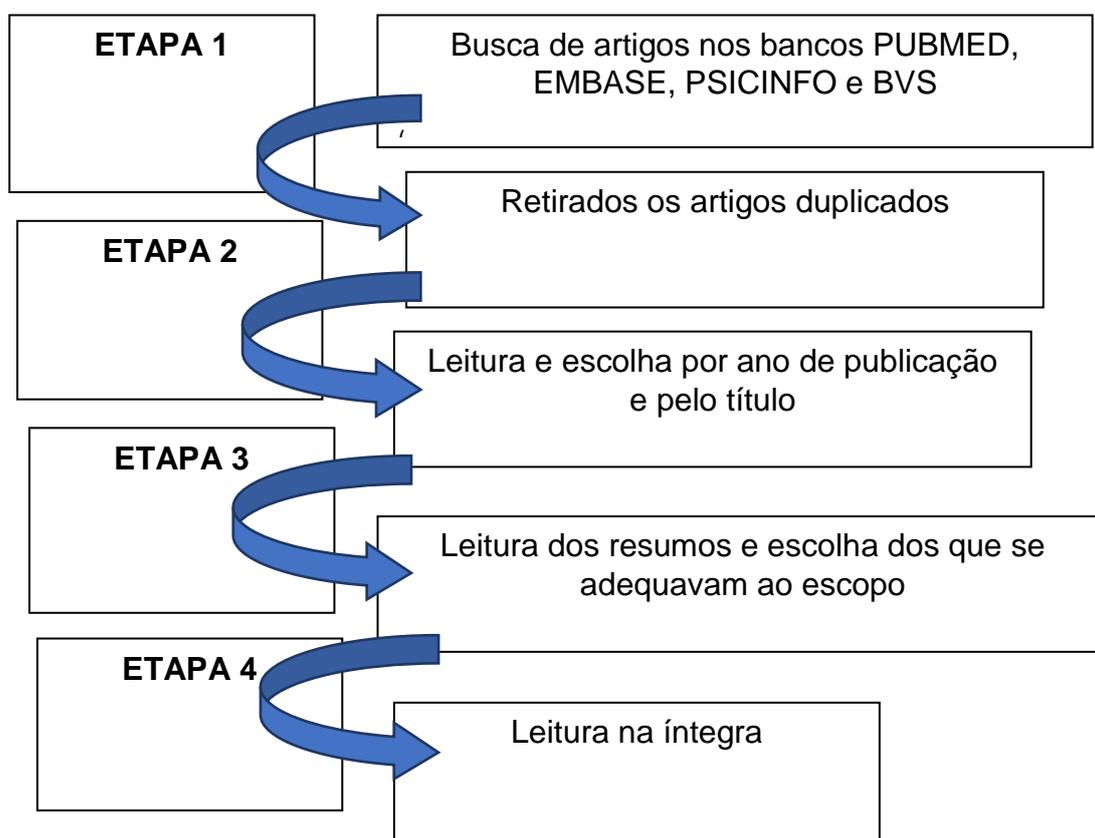
Para fundamentar a discussão deste trabalho, foi realizada uma revisão sistemática utilizando o sistema PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*), idealizado como um modelo de pesquisa feito para responder uma pergunta feita de forma clara, com uma sistematização que permite uma avaliação dos artigos de forma mais confiável.⁽¹²⁾

A pesquisa foi feita nas bases de dados PUBMED^R, Embase, Psycinfo e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) utilizando os descritores: Transtornos da Alimentação e da Ingestão de Alimentos; Transtorno da Compulsão Alimentar; Anorexia Nervosa; Anorexia; Bulimia; Biomarcadores; Bulimia Nervosa, em português e inglês, com o operador booleano AND. O período de tempo delimitado na busca do material bibliográfico foi de 5 anos, sendo, portanto, incluídos artigos publicados entre janeiro de 2017 e dezembro de 2021, nos idiomas inglês e português.

Os artigos selecionados para inclusão nesse trabalho se enquadraram nos critérios de busca citada no parágrafo anterior, e apresentaram em seu texto foco em transtornos alimentares e biomarcadores.

Para a escolha dos artigos que entrariam na revisão, a pesquisa foi realizada em quatro etapas, sendo a primeira através da seleção por título dos trabalhos encontrados através da pesquisa das palavras-chave, seguida então pela segunda etapa, que avaliou o ano da publicação, posteriormente os trabalhos foram selecionados através da leitura dos resumos, e por último a leitura na íntegra do artigo (Fluxograma 1).

FLUXOGRAMA 1 – Etapas da revisão de literatura



4- CRONOGRAMA SEMESTRAL

| ETAPA | 1º/19 | 2º/19 | 1º/20 | 2º/20 | 1º/21 | 2º/21 | 1º/22 | 2º/22 | 1º/23 | 2º/23 |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Revisão de literatura | X* | | | | | | | | | |
| Redação do projeto | X* | | | | | | | | | |
| Submissão Plataforma Brasil /CEP | X* | | | | | | | | | |
| Ingresso na PG | | X* | | | | | | | | |
| Coleta de dados pré pandemia | | X* | X* | | | | | | | |
| Coleta de dados pós pandemia | | | | X* | X* | | | | | |
| Inserção no banco de dados | | | | X* | X* | X* | | | | |
| Análise e Processamento das amostras | | | | | | | X* | X* | | |
| Qualificação | | | | | | | | X* | | |
| Análise final dos resultados | | | | | | | | X* | | |
| Redação da versão final e artigos | | | | | | | | | X* | |
| Defesa da dissertação | | | | | | | | | | X* |

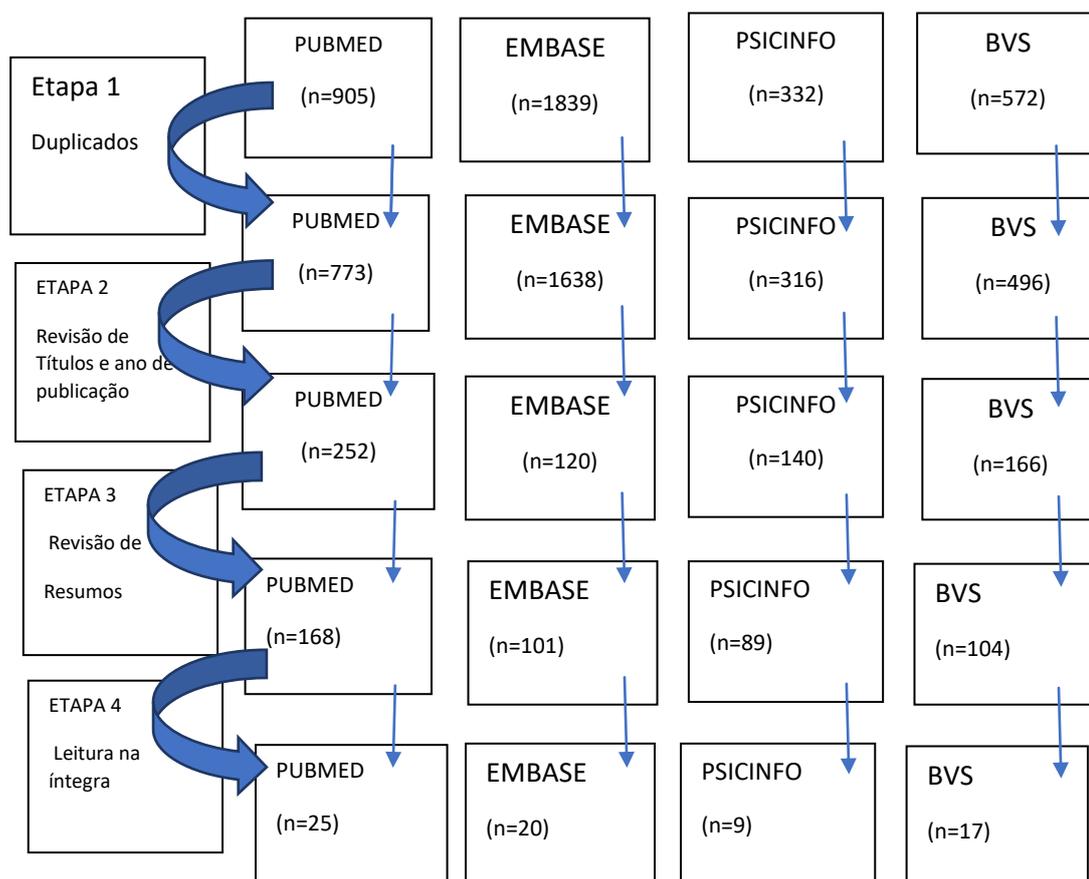
Nota: *Etapas já concluídas

5- RESULTADOS

5.1- REVISÃO DE LITERATURA

Foi realizado levantamento bibliográfico através de uma revisão, utilizando recorte de tempo de 5 anos, utilizando o software gerenciador de referências Endnote Basic. As bases utilizadas foram: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Embase, PubMed e Psycinfo. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: Transtornos da Alimentação e da Ingestão de Alimentos; Transtorno da Compulsão Alimentar; Anorexia Nervosa; Anorexia; Bulimia; Biomarcadores; Bulimia Nervosa, em português e em inglês.

Quadro 1 – Etapas na escolha dos artigos que compuseram a revisão



Inicialmente foram selecionados 3648 artigos, sendo classificados na primeira triagem 3323 artigos por exclusão automática de duplicata (496 artigos na BVS, 1638 artigos na Embase, 316 artigos na Psycinfo e 773 artigos no PubMed).

Na segunda triagem, utilizando critério de exclusão de artigos publicados nos últimos 5 anos, foram selecionados 678 artigos (166 artigos na BVS, 120 artigos na Embase, 140 artigos na Psycinfo e 252 artigos no PubMed).

Na terceira triagem, utilizando como critérios a seleção de artigos por interesse na pesquisa em questão, através da leitura dos resumos e eliminação manual de artigos duplicados, foram selecionados 17 artigos na BVS, 20 artigos na Embase, 9 artigos na Psycinfo e 25 artigos no PubMed, totalizando 71 artigos.

Os 71 trabalhos que restaram foram lidos e separados conforme relevantes para o escopo da pesquisa, portanto destes, restaram 14 trabalhos que finalmente foram divididos entre as temáticas mais prevalentes nos últimos cinco anos, sendo elas: **aspectos genéticos dos transtornos alimentares, avaliações de biomarcadores e parâmetros imunológicos e endócrinos e por último, estudos que tinham a proposta de compreender os estágios, tratamento e prognóstico dos TA.** O Quadro 1 apresenta uma sumarização dos artigos selecionados.

Quadro 1. DESCRIÇÃO DOS ARTIGOS SELECIONADOS

| Autor/Ano | Objetivo | Tipo de estudo | Principais Resultados |
|-----------------------|--|------------------------------------|--|
| Dalton B et al., 2019 | Avaliar uma gama de citocinas ao longo do tempo em pessoas submetidas ao tratamento para anorexia. | Ensaio Clínico Longitudinal | Os sintomas alimentares e o IMC melhoraram ao longo do tempo. Houve diminuição da IL-6 iniciais. Após 12 semanas de tratamento, os níveis de IL-6 foram normais quando comparados com indivíduos saudáveis. IL-6 tem potencial para ser um biomarcador biológico em AN. |
| Shih, 2017 | Compreender a patogênese da doença, para desenvolver melhores tratamentos e resultados na AN. | Revisão sistemática da literatura. | As variações genéticas da EPHX2 foram associadas ao risco de desenvolvimento de AN e a epóxido hidrolase (SEH) foi elevada em AN em comparação com indivíduos controles. A via do citocromo P450 estava implicada na AN. Fatores dietéticos podem contribuir para a carga de EPHX2, aumentando a suscetibilidade para AN e afetar o resultado da doença. |
| Caso J R et al., 2019 | Estudar as diferenças nos parâmetros imunológicos | Estudo transversal | TNF-a e IL-1B aumentados em pacientes com AN. Prostaglandinas PGE2 (pró-inflamatórias) e 15d-PGJ2 (anti-inflamatórias) foram menores em comparação com grupo |

| | | | |
|-----------------------|--|---------------------|--|
| | envolvidos na regulação da resposta inflamatória em adolescentes do sexo feminino com AN e adolescentes saudáveis. | | controle. Expressão proteica de COX-2 e as formas ativadas de proteínas quinases ativadas por mitógenos p38 e ERK foram aumentadas no grupo controle. PPAR γ esteve diminuído nos pacientes. Correlação significativas entre os scores das medidas de impulsividade nos questionários de BARRAT, EDI e BITE com as respostas inflamatórias bioquímicas. Conclusão: existe disfunção da inflamação intra e intercelular de vias respiratórias caracterizada por níveis mais elevados de parâmetros pró-inflamatórios no plasma. Há maior gravidade da doença correlacionada com níveis mais altos de marcadores inflamatórios. |
| Sascha H et al., 2018 | O papel do IL-6 induzida pela supressão do apetite após exercício de alta intensidade, com e sem inibidor de inflamação (Ibuprofeno) | Estudo transversal | A ingestão alimentar não foi alterada pelo exercício de alta intensidade ou pelo Ibuprofeno. Porém, o apetite aumentou ao longo do tempo e foi menor com os indivíduos expostos ao exercício de alta intensidade e sem efeito de ibuprofeno. O exercício de alta intensidade resultou em níveis mais altos de IL-6 e cortisol e diminuiu a grelina ativa. Um papel independente para IL-6 na supressão do apetite não foi encontrado. No entanto, foi associado IL-6 com a grelina e o cortisol ativos. |
| Graell et al., 2018 | Avaliar biomarcadores em adolescentes com AN | Estudo longitudinal | A média de idade foi de 15,11 anos, a duração média dos sintomas foi de 10 meses, o IMC médio foi de 16,1, o diagnóstico de AN restritiva foi de 69,6%, 17,4 % para anorexia purgativa e 24,3% para outro transtorno mental especificado. Aos 12 meses, 19,4% estavam em remissão parcial enquanto aos 24 meses, 13,8% se recuperaram totalmente e 29,2% se recuperaram parcialmente. Conclusão: houve melhora física e psicopatológica durante o primeiro ano de tratamento, sendo a recuperação mais evidente dentro dos primeiros 6 |

| | | | |
|-----------------------|---|-----------------------------------|---|
| | | | meses. |
| Stoving R K, 2019 | Fornecer uma visão geral das muitas alterações endócrinas em AN numa perspectiva clínica, visto a importância de identificar marcadores biológicos associados a diferentes estágios de perda de peso e renutrição, combinados com dados psicométricos | Revisão Sistemática da Literatura | Descrição do metabolismo da glicose, do eixo HPA, do eixo Hipófise-pituitária-tireoide, do eixo hipotalâmico pituitário gonadal, do GH, da grelina, do sistema endocanabinóide, da vasopressina, ocitocina, de peptídeos intestinais, das adiponectinas e das miocinas. |
| Baker JH, 2017 | Revisar fatores genéticos que contribuem para a etiologia da AN e discutir implicações clínicas | Revisão Sistemática da Literatura | Metanálises indicam que os genes de serotonina podem estar envolvidos na etiologia da AN. Análises de transtornos cruzados sugerem risco genético compartilhado entre AN e vários fenótipos psiquiátricos. Para entender a arquitetura genética, é necessário considerar todos os aspectos, incluindo variação comum, análise de desordem cruzada, variação rara, variação do número de cópias e interação entre gene-ambiente. |
| Neto LML et al., 2018 | Descrever as possíveis diferenças nas concentrações de cortisol em adolescentes com transtornos alimentares. | Revisão Sistemática da Literatura | Os níveis de cortisol foram maiores no grupo com AN do que no controle e ocorreu redução dos níveis de cortisol dos adolescentes após serem submetidos à recuperação nutricional. Pacientes com TA podem ter várias consequências clínicas, como alterações na distribuição de gordura corporal, alterações na densidade mineral óssea, piora da capacidade neurocognitiva e alterações endócrinas (por exemplo hipercortisolemia), que |

| | | | |
|------------------------------|---|--|--|
| | | | por sua vez pode levar a hiperglicemia, resistência à insulina, hipertensão e aumento do risco de infecções. |
| Prado M C L et al., 2016 | Investigar a associação entre biomarcadores fisiológicos não tradicionais nos transtornos alimentares e seus sintomas entre estudantes universitárias | Estudo transversal | Sintomas de TA foram medidos através de questionários de autorrelato e foram dosados os níveis circulantes de IL-6, IL-10, leptina, grelina, PYY e adiponectina. Encontrada correlação positiva entre níveis de leptina e bulimia nervosa; entre níveis de leptina e compulsão alimentar; e IL-6 e compulsão alimentar. IL-6 e leptina explicam melhores os sintomas alimentares mesmo quando os índices de IMC estão normais. Conclusão: Peptídeos periféricos (leptina e IL-6) estão associados a disfunção erétil em estudantes universitárias. |
| Estour B, et al., 2017 | Comparar os marcadores biológicos, antropométricos e psicológicos dos indivíduos com transtornos compulsivos, AN e controle | Estudo transversal descritivo | Para os indivíduos com transtornos compulsivos e grupo controle não houveram diferenças para a maioria dos parâmetros utilizados. Houve diferença drástica para indivíduos com AN e controles na aplicação na Escala de Restrição Alimentar, sendo este o único parâmetro psicológico utilizado para teste. T3 livre e leptina mostraram-se marcadores poderosos para diferenciar as populações de AN e TC. Conclusão: o uso de exclusivo de testes psicológicos nem sempre é suficiente para diferenciar pacientes com TA e TC. Deve ser feitos testes adicionais de T3 livre que são baratos e acessíveis, evitando a estigmatização da doença diagnosticada erroneamente. |
| Steinglass, J E et al., 2019 | Compreender os estágios da doença para levar a um melhor entendimento da fisiopatologia e esclarecimento | Abordagem Delphi para obtenção de um painel de 31 indivíduos de várias disciplinas com experiência em AN | Conclusão: acordo geral em que existe uma progressão longitudinal incluindo sindrômica, síndrome completa, doença persistente e remissão parcial e completa. A alimentação restritiva é central para as características comportamentais de todos os indivíduos da AN e sua ausência é essencial para qualquer estágio de saúde. Pouco consenso |

| | | | |
|--------------------------|---|---------------------------------|--|
| | o do prognóstico e das necessidades de tratamento | | sobre marcadores biológicos e IMC. Nenhum consenso sobre os índices de qualidade de vida associados aos diferentes estágios. |
| Dalton B et al., 2018 | Medir as concentrações séricas de 40 marcadores inflamatórios (incluindo citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão) e BDNF em pessoas com AN e controles saudáveis. Avaliar sintomas gerais de psicopatologia. | Estudo transversal exploratório | IL-6, IL-15, (VCAM)-1 foram significativamente elevadas e concentrações de BDNF, (TNF)-B e VEGF foram significativamente menores nos participantes com AN em comparação com grupo controle. Idade, IMC e percentual de massa corporal gorda foram identificados como potenciais variáveis de confusão para vários marcadores inflamatórios. A maior parte dos marcadores inflamatórios permaneceu inalterada em pessoas com AN, apesar de estarem gravemente abaixo do peso, com evidente perda de gordura corporal e apresentarem sintomas clínicos significativos de disfunção erétil e sintomas graves de depressão e ansiedade. Pesquisas futuras devem considerar variáveis confusionais tais como tabagismo, atividade física, na relação entre AN e inflamação. |
| Brambilla F et al., 2017 | Avaliar as correlações entre alguns distúrbios hormonais e os aspectos psicopatológicos dos transtornos alimentares. | Estudo transversal descritivo | Foi medido as concentrações de GH e do IGF-1, em pacientes com várias formas de disfunção erétil, AN restritiva, AN purgativa- compulsiva, com Bulimia Nervosa, com AN, com TA sem outra especificação tipo anoréxico, com TA sem outra especificação tipo bulímico, e controles saudáveis. A avaliação psicológica foi avaliada pela aplicação de duas escalas: EDI-2 e SCL-90. Foram observadas correlações positivas e negativas entre as concentrações de GH e IGF-1 e deficiências em várias subescalas do EDI-2 (desejo de magreza, insatisfação corporal, sensação de ineficácia, desconfiança interpessoal, medo de maturidade) e nos subitens da SCL- |

| | | | |
|------------------------|--|---|---|
| | | | 90 (depressão, hostilidade, obsessividade, compulsividade, ansiedade) sugerindo efeito modelador hormonal em aspectos específicos da psicopatologia do TA. |
| Caroleo M et al., 2019 | Comparar citocinas de fatores de crescimento em extremos opostos das faixas de IMC, em comórbidos depressivos e concentrações séricas de IL-1a, IL-1B, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 e IL-10, IFN- γ , TNF-a, MCP-1, VEGF e EGF. | Estudo transversal exploratório. Análise por Biochip (Randox Lab) e análise de regressão. | IL-10, IL-1a, EGF e IFN- γ estava alterado em indivíduos com AN e nos transtornos de compulsão alimentar periódica. Jantar estava associado com IL-8 e níveis de EGF. Concentrações de IL-10 associadas com comer após jantar e negativamente associado com comer doces. Jejum prolongado esteve associado com níveis mais altos de IFN- γ . O aumento de IL-2 não foi associado com TA, mas à interação de depressão e IMC. IL-1a, IL-10, EGF e IFN- γ mostraram ser diferentes entre AN e grupo controle e entre AN e indivíduos com obesidade ou com ou sem transtorno de compulsão alimentar. Apenas IL-2 foi influenciada pela depressão. Comportamentos disfuncionais alimentares predisseram concentrações anormais de IL-10, EGF, IL-8 e IFN- γ . |

Nota. Artigos selecionados a partir de um recorte das publicações dos últimos cinco anos (2016 a 2020)

Na temática referente à **aspectos genéticos dos transtornos alimentares**, foram encontrados dois artigos (Shih, 2017; Baker JH, 2017). O primeiro deles discute as variações genéticas da expressão do gene EPHX2, responsável pela codificação da hepóxido hidrolase solúvel (sEH), cuja associação é intrínseca à clínica de doenças cardiovasculares, da resistência à insulina, acidentes vasculares, funções renais, metabolismo lipídico e síntese de colesterol.⁽¹³⁾ Essas variações foram associadas ao risco de desenvolvimento de AN e a epóxido hidrolase (SEH) foi elevada em AN em comparação com indivíduos controles. A via do citocromo P450 estava implicada na AN devido metabolismo pós prandial desregulado. Segundo os mesmos estudos, fatores dietéticos podem contribuir para a carga de EPHX2, aumentando a suscetibilidade para AN e afetando o resultado da doença. Isso acontece, em termos gerais, porque a codificação de sEH através do gene EPHX-2, que regula os Metabólitos Bioativos de Ácidos Graxos (PUFAS), promove

um efeito pró inflamatório, cujos processos fisiológicos e funções catalíticas afetam a sinalização lipídica, que por sua vez altera a conversão e o balanço dos ácidos graxos e dos lipídeos bioativos (ex: prostaglandinas – espectro eicosanoide), podendo estar associados com sintomas ansiosos.⁽¹³⁾ Este sistema multi-ômico (EPHX-2 + sEH = eicosanoide/marcador metabolômico dinâmico) é questionado no presente trabalho por ser ou não responsável por esses sintomas, visto que é pontuada a dificuldade de controlar os fatores ambientais, nutricionais, genéticos, clínicos, gênero, idade, atividades físicas e medicações nos experimentos.⁽¹³⁾

O segundo artigo encontrado descreve uma etiologia indefinida e poligênica para TAs, sendo que os aspectos genéticos possuem grandes lacunas, sendo possível afirmar que existam implicações clínicas associadas à doença, bem como genes de serotonina associados, risco genético compartilhado, considerando a herdabilidade entre 48% a 74% entre familiares e gêmeos.⁽⁶⁾ Foram descritos progressos em estudos com polimorfismo, BDNF (Vallgomet), COMT (Vall58met), receptores de serotonina e genes transportadores (HTR2A e 5HTT e seus respectivos alelos A (1438G/A e HTTLRR) que são mais comumente encontrados em pacientes com AN ou que possam aumentar o risco para desenvolverem a doença.⁽⁶⁾ Na GWAs/associação gênica e análises cruzadas de doenças, descreveram envolvimento de 5OX2OT e PPP3CA e sua associação entre AN e o Transtorno Afetivo Bipolar. Trabalhos apresentam descobertas em alterações do Cromossomo 12 (IKZFA, RPS26, ERBB3, PA2G4, PL 41 e ZC3H10). Todavia, estes poucos estudos apresentam metodologias heterogêneas, amostragens pequenas, problemas com modelos de validação e falta de replicação. Pode-se dizer que a origem genética da AN tem ligação direta com a variação do IMC, desregulação do apetite e características relacionadas ao peso, correlação com características metabólicas bem como regulação da insulina, glicose e de lipídeos, e certamente possui relação gene-ambiente.⁽⁶⁾

Na temática **avaliações de biomarcadores e parâmetros imunológicos e endócrinos** foram encontrados dez artigos (Dalton B et al, 2019; Caso J R et al, 2019; Sascha H et al, 2018; Stoving R K, 2019; Neto LML et al, 2018; Prado M C L et al, 2016; Estour B, et al 2017; Dalton B et al, 2018; Brambilla F et al, 2017; Caroleo M et al, 2019).

As alterações clínicas na AN permeiam o estado de fome crônica e acontecem simultaneamente. As principais alterações encontradas são

endocrinológicas, sendo elas múltiplas, adaptativas, reativas e etiológicas. Seguem abaixo alguns achados importantes encontrados na literatura acerca da clínica dos transtornos alimentares, com a finalidade posterior de discutir os resultados. ⁽⁴⁾

A fome crônica, encontrada nos quadros de AN, aumenta a liberação de cortisol, sendo este um hormônio corticosteroide da família dos esteroides, produzido pela parte superior da glândula suprarrenal e está diretamente envolvido na resposta ao estresse do indivíduo. Este hormônio estimula a quebra de proteínas, gorduras, promove a metabolização da glicose no fígado, ativa respostas físicas do corpo em situações de emergência, aumentando a pressão arterial e a disponibilidade de açúcar no sangue, propiciando energia muscular. Ao mesmo tempo, todas as funções anabólicas de recuperação, renovação e criação de tecidos são paralisadas e o organismo se concentra na sua função catabólica para a obtenção de energia. Imediatamente após a cessação da situação de emergência, os níveis hormonais e o processo fisiológico voltam à normalidade, porém quando este se prolonga, os níveis de cortisol no organismo disparam. ^(4,14,15)

Para que ocorra secreção de cortisol é necessário estímulos que iniciam no hipotálamo, transmitindo sinal para a Hipófise, gerando sua secreção na glândula Adrenal, formando assim o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA). Mudanças no padrão de secreção de cortisol foram associadas a níveis anormais de ACTH, depressão, stress psicológico, em situações de stress fisiológico, como hipoglicemia, febre, trauma, cirurgias, medo, dor, exercícios físicos e temperaturas extremas. ^(14,15)

A corticotrofina (ACTH), hormônio produzido na adeno-hipófise, atua sobre as células da camada cortical da glândula adrenal, estimulando-as a sintetizar e liberar seus hormônios, principalmente o cortisol descrito. ⁽¹⁵⁾

O cortisol, por sua vez, também inibe a secreção do Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH), sintetizado no hipotálamo, resultando em *feedback* negativo da secreção do ACTH. Este feedback normal pode ser prejudicado quando os indivíduos são expostos ao estresse crônico. A hipersecretividade do hormônio liberador de corticotrofina, em resposta à fome, pode intensificar o quadro de AN, causando hiperatividade física e amenorreia. ^(14,15)

O cortisol age como um antagonista fisiológico da insulina nesses casos, por promover a quebra das moléculas de carboidratos, lipídeos e proteínas, desta maneira, mobilizando as reservas energéticas, como já dito anteriormente.

Adicionalmente, as células inflamatórias e do sistema imune têm suas ações atenuadas, levando a uma diminuição da atividade do sistema imune como um todo. A osteogênese, também é diminuída por esse processo de liberação intensificada de Cortisol. ^(14,15)

Essas funções endógenas são a base das consequências fisiológicas do stress crônico encontrada nos TA. A secreção crônica de cortisol causa perda muscular e hiperglicemia, além de suprimir as respostas inflamatórias e imunes. Além disso, a exposição de longo prazo ao cortisol resulta na danificação das células do hipocampo. Este dano leva à diminuição da capacidade de aprendizagem. ⁽¹⁴⁾

O Hormônio do Crescimento (GH), também conhecido como Somatotropina, é uma pequena proteína, produzida e secretada pela glândula hipófise anterior, que por sua vez estimula produção de Fator de Crescimento do Tipo insulina I e II (IGF-I e IGF-II). O feedback da produção deste eixo também é regulado pela região hipotalâmica. O controle da secreção hipofisária de GH é exercida no hipotálamo através do GHRH (hormônio liberador do GH), somatostatina e em menor intensidade pela grelina. ^(14,15)

Durante a fase de crescimento, sob ação desse hormônio (GH), quase todas as células aumentam em volume e em número, propiciando um crescimento dos tecidos, dos órgãos e, conseqüentemente, o crescimento corporal, sendo seu principal alvo, o fígado. Devido aos efeitos acima citados, observa-se um importante aumento na quantidade de proteínas em nossos tecidos. Em consequência do aumento das proteínas e de um maior armazenamento de glicogênio no interior das células, estas aumentam em volume e em número. Portanto, observamos um aumento no tamanho de quase todos os tecidos e órgãos do nosso corpo. ^(15,16)

Uma característica importante desse processo é o efeito proporcionado, portanto, pela facilitação do transporte de aminoácidos adentrando as membranas celulares, que acaba por sua vez poupando a utilização de glicose na produção de energia do indivíduo, reduzindo o consumo de glicose pelo fígado, reduzindo a quantidade de glicose e proteínas nesse processo de geração de energia, protegendo a perda de massa magra pelo tropismo do catabolismo lipídico. Uma consequência disso é a redução dos depósitos de gordura nos tecidos adiposos. ^(4,16)

Embora o balanço de alguns peptídeos estimulantes e inibidores determinem a emissão do GH, este mesmo balanço é por outro lado afetado por muitos outros fatores. Dentre os estimulantes da liberação do GH pode-se citar o sono, o exercício físico, a hipoglicemia, as proteínas consumidas na dieta e o estradiol. Os inibidores da liberação do GH incluem os carboidratos consumidos na dieta e os glicocorticoides. Cargas sensivelmente acima do normal deste hormônio tem diversos efeitos nos tecidos e respondem de maneiras diferentes (respostas descompassadas, desequilibradas, desproporcionais) e problemas podem surgir. (3,8)

Na Anorexia Nervosa, este hormônio está aumentado e exerce sua ação sobre o crescimento mediante regulação do sistema IGF. Os IGFs (IGF-I e IGF-II) são fatores de crescimento produzidos na maioria dos órgãos e tecidos do organismo, como já dito, possuindo ações autócrinas, parácrinas e endócrinas sobre o metabolismo intermediário, proliferação, crescimento e diferenciação celular. (16)

Na AN os níveis de ultrafiltrado e bioativo de IGF-1 também diminuem. Esse processo se dá pelo jejum prolongado, na tentativa de otimizar e poupar o catabolismo de glicose circulante, que aumenta por sua vez os níveis de fibroblastos 21 (FGF21), inibindo transcrição 5 que é um mediador do efeito de GH, aumentando os níveis de GH e por consequência, diminuindo os níveis de IGF-1. (16)

A amenorreia caracteriza-se por ausência de menstruação em mulheres em idade fértil, assumindo a ausência de gestação e amamentação, assim como a não realização de terapêutica hormonal. A amenorreia pode ser classificada em primária ou secundária. A amenorreia primária é definida como ausência de menarca aos 15 anos ou 3 anos após a telarca. A amenorreia secundária, caracteriza-se por ausência de menstruação, por mais de 3 ciclos menstruais, em mulheres que menstruam regularmente, ou por mais de 6 meses, em mulheres previamente menstruadas, mas com ciclos irregulares. (3) Uma das principais alterações encontrada na AN é a amenorreia hipotalâmica funcional (AHF), que consiste em um comprometimento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal não decorrente de alterações orgânicas identificáveis, mas frequentemente associada com estresse, perda de peso ou atividade física excessiva. A AHF pode ser persistente mesmo após a normalização do peso e da atividade do indivíduo. A alteração está na secreção pulsátil do Hormônio Liberador de Gonadotrofinas (GnRH), que altera a secreção das gonadotrofinas. Estas alterações resultam num profundo

hipoestrogenismo, que para além da amenorreia, anovulação e infertilidade, a longo prazo pode associar-se a patologia óssea, metabólica e cardiovascular. ⁽³⁾

Na hipófise o GnRH é responsável pela estimulação da biossíntese e libertação de hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH). A libertação de GnRH é regulada pelos níveis séricos de estrogénios e por vários neurotransmissores, incluindo dopamina, opioides endógenos, norepinefrina, ácido gama aminobutírico (GABA) e hormônio liberador de corticotrofina (CRH). Outros neurotransmissores como, a serotonina, o neuropeptídeo Y e a neurotensina estão também envolvidos na regulação da secreção de GnRH. O GABA, as beta-endorfinas e a CRH têm uma ação inibitória sobre a libertação de GnRH. ⁽³⁾

Como descrito anteriormente, a AHF é causada por uma supressão do eixo HPO, a partir da puberdade a GnRH é libertada pelo hipotálamo de forma pulsátil estimulando deste modo a síntese e a secreção de LH e FSH. Em pacientes com AHF, a secreção de GnRH está suprimida, sendo que a libertação pulsátil de LH fica comprometida e os níveis totais de LH e FSH diminuídos ⁽⁴⁾

Os fatores descritos não só suprimem a libertação de GnRH e o eixo reprodutivo, como também levam à ativação ou inibição de áreas hipotalâmicas e extra hipotalâmicas. Um dos eventos-chave desta ação modulatória é realizado por neurotransmissores e neuropeptídeos produzidos no sistema nervoso central (SNC). O SNC é sensível a mudanças ambientais externas e internas, como alterações de temperatura, a eventos cognitivos, sociais e emocionais. Deste modo, a AHF representa um mecanismo adaptativo ao stress, no qual a atividade do eixo HPO é reduzida ou mesmo bloqueada. ⁽³⁾

Existem ainda duas hipóteses principais para explicar o mecanismo pelo qual o balanço energético negativo causa AHF. A primeira hipótese, a hipótese das reservas metabólicas, defende que vias aferentes dos tecidos periféricos, como o fígado, o pâncreas, o estômago, o tecido adiposo, o duodeno e especialmente o rombencéfalo detectam níveis reduzidos de ácidos gordos, glicose disponível ou corpos cetônicos, modulando os mecanismos hormonais neuronais em resposta a estas alterações. A segunda hipótese, da gordura corporal crítica, defende que existe uma quantidade basal de tecido adiposo necessária para que ocorra o início da puberdade e manutenção da função reprodutiva. O tecido adiposo provavelmente participa da patogênese da AHF por meio de adipocinas, como a leptina e a adiponectina. A recuperação da AHF resultou na redução da secreção

noturna de cortisol e no aumento de leptina e do TSH, sem que se tivesse verificado aumento significativo de peso, sugerindo que a redução do stress altera positivamente a resposta neuroendócrina e metabólica independente do ganho de peso em si. ^(3,4)

A amenorreia deixou de ser critério de diagnóstico em AN, porém a retomada da menstruação é marca clínica de recuperação, segundo alguns estudos. Apenas 35% dos pacientes voltam à normalidade após o ganho de peso e normalização de IMC em 1 ano. A reposição de estrogênio, testosterona e estradiol apresentam evidências insuficientes. ⁽¹⁷⁾

Ainda referente ao eixo Hipotálamo-pituitário-gonadal, a fome e o estresse na AN, diminuem o ganho de peso, alterando diretamente o sistema reprodutivo, sendo possível descrever a diminuição de LH, da gonadotrofina, estradiol, leptina e dos hormônios sexuais. A diminuição da gonadotrofina, por sua vez, promove aumento de grelina e cortisol. É descrita também uma relação direta entre a diminuição de estradiol com uma alteração do processo de regulação da saciedade e peptídeos orexígenos. A diminuição de leptina também promove diminuição de gonadotrofina. ^(3,17,18)

É descrito na literatura a reposição de estradiol em meninas com melhora da ansiedade, porém não afetou as atitudes com relação a alimentação, forma corporal e comportamento alimentar. ⁽³⁾

Outros achados permitem dizer que AN tem relação com aumento de gravidez indesejada, aborto espontâneo, cesárias, parto prematuro e letalidade perinatal. ⁽³⁾

A glicose, glucose ou dextrose, é um monossacarídeo na qual é utilizada pelas células como fonte de energia e intermediário metabólico. ⁽¹⁵⁾ A respeito do metabolismo da glicose na AN, os níveis de glicose diminuem durante o jejum e estado de fome prolongada, provocando hipoglicemia, são atos repetitivos e refratários, acompanhados de hipotensão, autofagia celular, desidratação, isquemia tecidual, anemia, esgotamento de glicogênio e que por consequência podem levar o surgimento de lesões hepáticas decorrentes do catabolismo de proteínas, bem como resistência à insulina e diabetes temporária por stress metabólico. ^(4,13,15,16)

Os principais hormônios peptídicos gastrointestinais envolvidos nesta clínica são: secretina, gastrina colecistoquinina (CCK), peptídeo insulínico dependente de glicose e grelina. A secretina é produzida pelas glândulas das criptas de

Lieberkuhn duodenais quando o conteúdo gástrico chega ao duodeno, sua principal função é estimular a secreção de bicarbonato de sódio no pâncreas, ajudando a neutralizar o ácido gástrico, processo essencial para a digestão das gorduras. ⁽⁴⁾

A CCK é um hormônio gastrointestinal que estimula a contração da vesícula biliar e secreção de enzimas do pâncreas, com digestão de carboidrato, gordura e proteínas. Está relacionado com a digestão e com a sensação de saciedade, sendo também sintetizada no sistema nervoso central por neurônios do córtex cerebral, onde parece estar envolvida nos mecanismos reguladores da ansiedade e do apetite. A grelina, também conhecida como o "hormônio da fome", é um hormônio peptídeo produzida principalmente pelas células épsilon do estômago e do pâncreas quando o estômago está vazio e atuam no hipotálamo lateral e no núcleo arqueado gerando a sensação de fome. ^(3,19)

Quando o estômago fica vazio, a secreção da grelina aumenta, o hormônio atua no cérebro dando a sensação de fome; quanto mais elevada for a produção, maior será a sensação de fome. Quando o estômago está cheio, a secreção da grelina diminui e a secreção de leptina aumenta gerando saciedade. ^(3,19)

A grelina também é produzida em quantidades substancialmente menores pelo intestino, rim, hipófise, placenta e hipotálamo. A grelina também participa do equilíbrio energético, aumentando o armazenamento de gordura e possui um papel importante na via de recompensa dopaminérgica por reforço positivo, na memória e na adaptação a novos ambientes, sendo um dos responsáveis pela adicção a comidas gordurosas e açucaradas e a bebidas alcoólicas. Ela também tem relação com a produção de GH e possui efeito de estimulação de ingesta alimentar, através da ativação das vias orexígenas (neuropeptídeos). A grelina é acilada pela enzima GOAT (obestatina) que por sua vez estimula o apetite. ^(4,15,16)

No quadro de AN, ocorre um aumento dos níveis de grelina, que aumentam os níveis de obestatina e GH. O ganho de peso na AN diminui os níveis de grelina acilada. Dessa forma, o aumento de peso promove diminuição do nível de grelina, de GH, diminui a necessidade de ingesta de alimentos e regula o apetite, diminuindo também os peptídeos orexígenos (AGRP e NPY). Por outro lado, a diminuição de peso tem efeito contrário, aumentando os níveis de grelina, GH, aumenta apetite e necessidade de ingesta alimentar, bem como aumenta os níveis de AGRP e NYP. Na fome crônica, existe uma resposta estimulante de apetite, aumentando os níveis de grelina, aumentando o apetite, aumentando GH e glicogênese. Nesta fase

crônica é observável gastroparesia, náusea e desconforto gástrico. O tratamento com agonista de grelina ainda é insuficiente, segundo estudos. ^(4,14,16,19,20)

O peptídeo semelhante a glucagon 1 (*Glucagon-like peptide-1*, GLP-1) é secretado por células enteroendócrinas do íleo e depende da presença de nutrientes no lúmen do intestino delgado. Ele é um potente hormônio anti-hiperglicêmico. O GLP-1 possui diversas propriedades fisiológicas, sendo elas: aumento da secreção de insulina do pâncreas de maneira dependente de glicose; diminuição da secreção de glucagon no pâncreas; aumento da sensibilidade à insulina; aumento da expressão do gene para insulina; inibição da secreção de ácido gástrico e esvaziamento gástrico no estômago e diminuição no consumo alimentar através do aumento da saciedade no cérebro. ^(15,16)

A leptina, produzida pelos adipócitos em sua maior quantidade, tem seu efeito relacionado ao controle do apetite/ingestão alimentar, estando envolvida no controle de massa corporal, reprodução, angiogênese, imunidade, cicatrização e função cardiovascular. Também é produzida em menor escala pelo estômago, tecido adiposo marrom, músculo esquelético e glândulas mamárias. Seu pico de liberação acontece nas primeiras horas da manhã e durante a noite, sua meia vida plasmática é de 30 minutos e seu gene é localizado no cromossomo 7q31. Sua expressão é controlada por diversas substâncias, sendo elas, insulina, citocinas pró-inflamatórias e os glicocorticoides. A concentração plasmática da leptina é parcialmente relacionada ao tamanho da massa do tecido adiposo e algumas situações de estresse diminuem sua produção, tais como jejum prolongado, exercício físico moderado ou intenso, exposição ao frio e fumo. Também existem fatores que aumentam a expressão gênica de leptina, sendo elas alimentação após jejum, os glicocorticoides, a insulina e estados infecciosos. Em geral, as mulheres apresentam maior concentração plasmática desse hormônio peptídico do que os homens. A leptina age a partir da ativação de dois receptores específicos presentes nos órgãos alvos, sendo eles o hipotálamo e o pâncreas. Em modos gerais, sua ação no hipotálamo reduz a ingestão alimentar, aumenta o gasto energético e regula a função neuroendócrina, bem como o metabolismo de glicose e de gorduras, informando ao cérebro que o estoque energia em forma de gordura está adequado. ^(4,16)

A adiponectina é um hormônio proteico que modula vários processos metabólicos, incluindo a regulação da glicemia e o catabolismo dos ácidos graxos,

sendo secretada no tecido adiposo, seus níveis plasmáticos sanguíneos são inversamente relacionados com o percentual de gordura corporal nos indivíduos adultos, sendo que a perda de peso corporal aumenta significativamente a concentração desse hormônio no plasma. Sua ação é similar a da leptina, porém são complementares e tem efeitos aditivos. Seus efeitos metabólicos são no fluxo de glicose (gliconeogênese e captação de glicose), catabolismo de lipídeo, proteção contra disfunção endotelial, sensibilidade à insulina, perda de peso e controle de metabolismo energético. ^(3,4,15)

A dinâmica da produção, liberação e metabolização desses hormônios está em evidência na clínica dos TA, sendo fundamental sua compreensão e distinção conforme as fases da doenças se instalam, tornando possível investigá-los como potenciais marcadores biológicos futuros. ^(5,17)

A Insulina é um hormônio responsável pela redução da glicemia no organismo, promovendo a entrada de glicose nas células. Esta é também essencial no metabolismo sendo responsável pela síntese de proteínas e no armazenamento de lipídeos (gorduras). É produzida nas células beta das ilhotas de Langerhans, do pâncreas. Atua em grande parte das células do organismo, como nas células presentes no fígado, em músculos e no tecido adiposo. ^(4,15) Sua ação no metabolismo de carboidratos compreende o aumento da permeabilidade celular à glicose, exceto nas células nervosas, através do consumo de ácidos graxos na produção de energia, e o aumento da síntese de glicogênio, na qual a insulina induz à armazenagem de glicose nas células, principalmente do fígado e dos músculos, na forma de glicogênio (glicogênese), bem como sua diminuição ocasiona a conversão do glicogênio de volta a glicose pelas células do fígado e a excreção da substância no sangue (glicogenólise). Esse hormônio também é responsável por aumentar a replicação de DNA e de síntese de proteínas via o controle de fornecimento de aminoácidos; aumentar a síntese de ácidos graxos, induzindo à transformação de glicose em triglicerídeos pelas células adiposas; redução da proteólise que estimula a diminuição da degradação proteica; redução da lipólise, que estimula a diminuição da conversão de suprimento de lipídeos contido nas células adiposas em ácidos graxos sanguíneos; aumento do consumo de aminoácidos e potássio; indução da musculatura das paredes arteriais ao relaxamento, o que aumenta o fluxo sanguíneo especialmente em micro artérias. ^(3,4,14,16,20)

Glucagon é um hormônio produzido no pâncreas e nas células do trato gastrointestinal. Tem um papel muito importante no metabolismo dos carboidratos, aumentando a glicemia (nível de glicose no sangue), contrapondo-se aos efeitos da insulina. O glucagon atua na conversão da ATP (trifosfato de adenosina) a AMP-cíclico, composto importante na iniciação da glicogenólise, com imediata produção e liberação de glicose pelo fígado. É sintetizado e secretado a partir das células alfa (células- α) das ilhotas de Langherans, que estão localizadas na porção endócrina do pâncreas. Sua secreção aumenta a resposta a baixa concentração plasmática de glicose, na qual é monitorada pelas células alfa. ^(4,15)

Dessa forma, o glucagon ajuda a manter os níveis de glicose no sangue ao se ligar aos receptores do glucagon nos hepatócitos (células do fígado), fazendo com que o fígado libere glicose - armazenada na forma de glicogênio - através de um processo chamado glicogenólise. Assim que estas reservas acabam, o glucagon faz com que o fígado sintetize glicose adicional através da gliconeogênese. Esta glicose é então lançada na corrente sanguínea. Estes dois mecanismos levam à liberação de glicose pelo fígado, prevenindo o desenvolvimento do quadro de hipoglicemia. ^(4,15)

Além da glicose, diversos neurotransmissores e hormônios atuam no centro de saciedade, como serotonina, catecolaminas, colecistoquinina, polipeptídeo pancreático, hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e insulina. Dopamina, endorfinas e secretina também influenciam a atividade do centro alimentar, no entanto o mecanismo fisiopatológico pelo qual uma ampla variedade de condições produz anorexia ainda é mal compreendido. ^(4,6,13)

T3 e T4 são hormônios produzidos pela glândula tireoide, sob estímulo do hormônio TSH, que é produzido pela hipófise, e que participam de diversos processos no organismo, principalmente relacionados com o metabolismo e fornecimento de energia para o bom funcionamento celular. ^(4,15) A diminuição de T3 na AN por conta do jejum e da perda de peso ocasiona diminuição da reserva energética por conta da relação consumo x gasto, diminuindo a TGB (globulina de ligação na tireoide), causando atrofia da tireoide. Esses distúrbios possuem relação com quadros depressivos na AN e existem fatores genético envolvidos já descritos. O tratamento com reposição de TSH, TRH e tiroxina ainda não é bem descrito e comprovado, tendo ainda riscos associados, tais como riscos cardiovasculares,

bradicardia adaptativa e aumento da frequência cardíaca, além do risco do uso abusivo associado. ^(5,13,18)

Síndrome de renutrição antecipada (RFS) pode causar distúrbio eletrolítico e diminuição de íons intracelulares (fosfato, Mg e K) e picos de insulina devido à alta oferta imediata do aporte nutricional. A diminuição de potássio intracelular pode desencadear insuficiência cardíaca, anemia hemolítica, delirium, convulsões, coma e morte súbita. A diminuição de potássio intracelular pode desencadear insuficiência cardíaca, anemia hemolítica, delirium, convulsões, coma e morte súbita. ⁽⁴⁾ Portanto, em decorrência de suas principais consequências clínicas, é recomendado: monitorização de eletrólitos e necessidade de ganho de peso, baixa ingesta calórica no início e avanço lento, evitar atos purgativos e atividades físicas exacerbadas. ⁽⁴⁾

Concentrações alteradas de marcadores inflamatórios foram observadas em pacientes com Anorexia. Citocinas são moléculas de sinalização celular produzidas por uma variedade de células (por exemplo, micróglia, astrócitos, etc.), no cérebro e na periferia (por exemplo, macrófagos e linfócitos T) e são essenciais para a coordenação das respostas à infecção. Sugere-se que a inflamação desempenha um papel fisiopatológico na AN, dessa forma, estudos mediram concentrações séricas de marcadores (quimiocinas, citocinas e moléculas de adesão) e fator neurotrófico cerebral (BDNF) em pacientes com AN numa interface com sintomas de psicopatologia em geral, desordem alimentar e índice de massa corporal (IMC). As concentrações de IL-6, IL-15 e das moléculas de adesão celular vascular (VCAM)-1 foram significativamente elevadas, enquanto as concentrações de BDNE, fator de necrose tumoral (TNF)-B e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)-A foram significativamente menores. A idade, o IMC e o percentual de gordura corporal foram variáveis potenciais que causaram confusão na dosagem desses marcadores. Outros fatores devem também considerar a replicabilidade destes resultados, tais como tabagismo e grau de atividade física e sua relação entre AN e inflamação. ⁽²¹⁾

Outros estudos descrevem essas alterações nas citocinas associadas a uma alteração na resposta ao estresse em pacientes com AN. A avaliação de parâmetros imunológicos na regulação da resposta inflamatória em adolescentes do sexo feminino foi estudada e observou-se que os níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias TNF-A e IL-1B estavam significativamente aumentadas, enquanto os níveis de prostaglandinas PGE2 (pro-inflamatória) e 15d-PGJ2 (anti-inflamatórios)

estavam menores do que os observados nos grupos controles. A expressão da proteína em PBMCs da ciclooxigenase-2 (COX-2) e as formas ativadas de proteína quinases p38 e ERK ativadoras de mitógenos também estavam aumentadas. A expressão dos níveis de PPAR γ (Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama) estavam significativamente diminuídos nesses pacientes. ⁽²²⁾

Os componentes da bioquímica das respostas inflamatórias (COX-2, PGE₂, TBARS, 15d-PGJ₂, ERK, p65 NF κ B), a expressão dos receptores de glicocorticoides e a medidas dos escores da escala de impulsividade de BARRATT, EDI e o questionário de BITE mostraram uma correlação significativa entre os pacientes do grupo de AN. Desse modo, é possível afirmar que os resultados indicam uma disfunção intra e intercelular das vias inflamatórias caracterizado por níveis mais elevados de parâmetros pró-inflamatórios no plasma e uma diminuição em uma das vias de controle citoplasmático-nuclear implicando na sua modulação no estágio inicial da doença. Notadamente, quanto maior a gravidade da doença (comportamento restritivo e/ou purgativo) maior a correlação com os níveis dos marcadores inflamatórios. ⁽²²⁾

Outros trabalhos também apresentaram resultados descrevendo alterações em IL-1A, IL-10, EGE e IFN γ em indivíduos com AN e transtorno de compulsão alimentar periódica. O comer noturno foi associado com aumento dos níveis de IL-8 e EGF, concentrações de IL-10 foram associadas com pós jantar e negativamente com ingestão de doces, e o jejum longo foi correlacionado com níveis mais altos de IFN γ . IL-2 não foi associada com transtornos alimentares neste estudo, mas sim ao quadro de depressão e ao IMC. Resumidamente, o comer disfuncional foi associado com alterações das concentrações de IL-10, EGE, IL-8 e IFN γ . ⁽²³⁾

E por fim, alguns trabalhos apresentaram uma normalização da concentração de IL-6 durante os primeiros três meses de tratamento acompanhado por melhora dos sintomas alimentares, visto que seus níveis estavam elevados inicialmente, portanto, mostrando ser também um possível potencial marcador biológico para AN. ⁽²⁴⁾

Uma possível limitação na pesquisa neurobiológica atual em AN é que, sem definições claras de estágios, a heterogeneidade pode ofuscar a detecção de marcadores biológicos. Biomarcadores de doença precoce podem diferir de doenças persistentes. ⁽²³⁻²⁵⁾

Na temática **que tinha a proposta de compreender os estágios, tratamento e prognóstico dos TAs**, foram selecionados dois artigos (Graell et al, 2018; Steinglass, JE et al, 2019). O primeiro trabalho trata-se de um estudo longitudinal, com 114 adolescentes com TAs, cujo objetivo foi avaliar variáveis clínicas, psicológicas, familiares, bioquímicas e imunológicas e descreveu as características gerais da amostra. A média de idade foi de 15,11 anos, a duração média dos sintomas foi de 10 meses, o IMC médio foi de 16,1, o diagnóstico de AN restritiva foi de 69,6%, 17,4 % para anorexia purgativa e 24,3% para outro transtorno mental especificado. Aos 12 meses, 19,4% estavam em remissão parcial enquanto que aos 24 meses, 13,8% se recuperaram totalmente e 29,2% se recuperaram parcialmente. A conclusão do trabalho permite afirmar que houve melhora física e psicopatológica durante o primeiro ano de tratamento, sendo a recuperação mais evidente dentro dos primeiros 6 meses. ⁽¹⁸⁾

O segundo estudo teve como objetivo compreender os estágios da doença para levar a um melhor entendimento da fisiopatologia e esclarecimento do prognóstico e das necessidades de tratamento. O acordo geral consiste em afirmar a existência de uma progressão longitudinal da doença, incluindo uma fase sindrômica, a síndrome completa, a doença persistente e a remissão parcial e completa. A alimentação restritiva é central para as características comportamentais de todos os indivíduos da AN e sua ausência é essencial para qualquer estágio de saúde. Existe pouco consenso sobre marcadores biológicos e IMC entre os autores devido a heterogeneidade e ausência de definições claras dos estágios da doença; foi não definido um consenso sobre os índices de qualidade de vida associados aos diferentes estágios. Neste estudo foi utilizado uma abordagem Delphi para obtenção de um painel de 31 indivíduos de várias disciplinas com experiência em AN, na obtenção dos resultados. ⁽³⁾

5.2- RESULTADOS ANTROPOMÉTRICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS

A amostra final de casos foi composta por 23 pacientes com diagnóstico de Anorexia Nervosa, sendo 21 mulheres (91,3%), jovens, com média de idade de 24 anos, média de IMC de 17 kg/m², mediana 16,6 kg/m e média da circunferência abdominal 68,4cm, conforme dados antropométricos apresentados na Tabela 1.

Do total dessa amostra, 7 indivíduos (30,4%) tinham como diagnóstico secundário Transtorno de Personalidade, 10 indivíduos (43,5%) tinham Episódio Depressivo e 3 indivíduos (13%) tinham abuso de substâncias e sintomas ansiosos associados.

Tabela 1 - Dados dos 23 participantes com Anorexia Nervosa

| | | IMC# | Circunferência Abdominal** | Idade* |
|--|-------------------|------|----------------------------|--------|
| Média | | 17,0 | 68,4 | 24,0 |
| Mediana | | 16,6 | 69,5 | 21,0 |
| Desvio Padrão | | 2,5 | 10,0 | 9,6 |
| 95% intervalo de confiança para a média | (Limite inferior) | 15,9 | 64,0 | 19,9 |
| | (Limite superior) | 18,1 | 72,8 | 28,2 |

* Idade em anos completos; ** Circunferência abdominal em centímetros; # Índice de massa corporal em kg/m².

O grupo controle foi composto por 18 indivíduos, cuja mediana do IMC foi 22,7 kg/m² e a média 23,3 kg/m². A média de idade foi de 27,6 anos, também com predomínio do sexo feminino (88,8%). A mediana da circunferência abdominal foi de 75,3cm. (Tabela 2)

Tabela 2 - Amostra total de 18 indivíduos do grupo controle

| | | IMC# | Circunferência Abdominal ** | Idade* |
|--|-------------------|------|-----------------------------|--------|
| Média | | 23,3 | 77,5 | 27,6 |
| Mediana | | 22,7 | 75,3 | 27,0 |
| Desvio Padrão | | 2,1 | 7,9 | 6,6 |
| 95% intervalo de confiança para a média | (Limite superior) | 22,2 | 73,6 | 24,3 |
| | (Limite Inferior) | 24,3 | 81,4 | 30,9 |

* Idade em anos completos; ** Circunferência abdominal em centímetros; # Índice de massa corporal em kg/m².

Na avaliação psicométrica dos pacientes com diagnóstico de AN foram aplicadas as escalas: compulsão alimentar (BES), risco para desenvolver transtornos alimentares (EAT-26), insatisfação corporal (BSQ), autoestima (EAR), preocupação com imagem corporal (BAQ) e impulsividade (BIS-11).

Não apresentaram compulsão alimentar 76,9% dos anoréxicos; 84,2% apresentaram *score* para risco para desenvolver algum transtorno alimentar; 47,1% dos indivíduos com AN relataram ausência de insatisfação corporal e 23,5% dos mesmos relataram insatisfação corporal grave. 84,2% dos AN tiveram autoestima baixa. (Tabelas 3,4,5 e 6).

Tabela 3 - Escala BES (Amostra de 13 pacientes com anorexia)

| | |
|------------------------------------|-------|
| Abaixo de 17 – sem compulsão | 76,9% |
| Entre 18 e 26 – moderada compulsão | 23,1% |
| Acima de 27 – grave compulsão | 0,0% |

* Nota. % percentagem. Missing: 10 casos

Tabela 4 - Escala EAT-26 (Amostra de 19 pacientes com Anorexia)

| | |
|----------------------------------|-------|
| Abaixo de 21 – sem risco para TA | 15,8% |
| Acima de 21 – com risco para TA | 84,2% |

* Nota. % percentagem. Missing: 4 casos

Tabela 5 - Escala BSQ (Amostra de 17 pacientes com Anorexia)

| | |
|--|-------|
| Até 110 – ausência de insatisfação | 47,1% |
| Entre 111 e 138 -insatisfação leve | 17,6% |
| Entre 139 e 167– insatisfação moderada | 11,8% |
| Acima de 168 – insatisfação grave | 23,5% |

* Nota. % percentagem. Missing: 6 casos

Tabela 6 - Escala EAR (Amostra de 19 pacientes com Anorexia)

| | |
|----------------------------|-------|
| Até 15 – Baixo autoestima | 84,2% |
| Entre 16 e 25 - Saudável | 15,8% |
| Acima de 26 - Complacentes | 0,0% |

* Nota. % percentagem. Missing: 4 casos

A despeito da preocupação com a imagem corporal, no grupo de anoréxicos 61,9% relatou ter nenhuma ou leve preocupação e apenas 4,8% relataram ter preocupação grave. 47,4% destes relataram ser altamente impulsivos. (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7 - Escala BAQ (Amostra de 21 pacientes com anorexia)

| | |
|---|-------|
| Até 110 - Nenhuma preocupação com imagem corporal | 23,8% |
| Entre 111 e 138 – preocupação leve | 38,1% |
| Entre 139 e 167 – preocupação moderada | 33,3% |
| Acima de 168 – preocupação grave | 4,8% |

* Nota. % percentagem.

Tabela 8 - Escala BIS-16 (Amostra de 19 pacientes com anorexia)

| | |
|---------------------------------------|-------|
| Até 52 – indivíduos muito controlados | 10,5% |
| Entre 53 e 71 – limites normais | 42,1% |
| Acima de 72 – altamente impulsivos | 47,4% |

* Nota. % percentagem. Missing: 2 casos

Para avaliação psicométrica do grupo controle foram aplicadas as mesmas escalas: compulsão alimentar (BES), risco para desenvolver transtornos alimentares (EAT-26), insatisfação corporal (BSQ), autoestima (EAR), preocupação com imagem corporal (BAQ) e impulsividade (BIS-11). 100% dos indivíduos do grupo controle não apresentaram comportamentos compulsivos e/ou percepção de risco para desenvolverem algum tipo de transtorno alimentar (Tabelas 9 e 10).

Tabela 9 - Escala BES (Amostra total de 17 indivíduos do grupo controle)

| | |
|------------------------------------|------|
| Abaixo de 17 – sem compulsão | 100% |
| Entre 18 e 26 – moderada compulsão | 0% |
| Acima de 27 – grave compulsão | 0% |

* Nota. % percentagem. Missing: 3 casos

Tabela 10 - Escala EAT-26 (Amostra de 17 indivíduos do grupo controle)

| | |
|----------------------------------|------|
| Abaixo de 21 – sem risco para TA | 100% |
| Acima de 21 – com risco para TA | 0,0% |

* Nota. % percentagem. Missing: 3 casos

O Grupo controle apresentou 100% de indivíduos que tinham leve ou nenhum grau de insatisfação corporal, todavia 58,8% dessa amostra apresentaram baixa autoestima (Tabelas 11 e 12).

Tabela 11 - Escala BSQ (Amostra de 16 indivíduos do grupo controle)

| | |
|---|-------|
| Até 110 – ausência de insatisfação | 93,8% |
| Entre 111 e 138 – insatisfação leve | 6,3% |
| Entre 139 e 167 – insatisfação moderada | 0,0% |
| Acima de 168 – insatisfação grave | 0,0% |

* Nota. % percentagem. Missing: 4 casos

Tabela 12 - Escala EAR (Amostra de 17 indivíduos do grupo controle)

| | |
|----------------------------|--------|
| Até 15 – Baixo autoestima | 58,8% |
| Entre 16 e 25 - Saudável | 41,2% |
| Acima de 26 - Complacentes | 0,0(%) |

* Nota. % percentagem. Missing: 3 casos

Com relação à preocupação corporal, 100% do grupo controle apresentou algum tipo de preocupação com a imagem corporal, sendo 70,6% preocupação moderada e 23,5% preocupação leve.

Tabela 13 - Escala BAQ (Amostra de 17 indivíduos do grupo controle)

| | |
|---|--------|
| Até 110 - Nenhuma preocupação com imagem corporal | 0,0% |
| Entre 111 e 138 – preocupação leve | 23,5 % |
| Entre 139 e 167 – preocupação moderada | 70,6% |
| Acima de 168 – preocupação grave | 5,9% |

* Nota. % percentagem. Missing: 3 casos

Na avaliação do comportamento impulsivo dessa amostra, 94,1% foi composta de indivíduos complacentes e/ou não impulsivos.

Tabela 14 - Escala BIS-16 (Amostra de 17 indivíduos do grupo controle)

| | |
|---------------------------------------|-------|
| Até 52 – indivíduos muito controlados | 29,4% |
| Entre 53 e 71 – limites normais | 64,7% |
| Acima de 72 – altamente impulsivos | 5,9% |

* Nota. % percentagem. Missing: 3 casos

Foi realizado Teste Man Whitney para comparar, entre os casos e controles, a significância estatística acerca das escalas que avaliaram insatisfação corporal, autoestima, impulsividade, risco para desenvolver TA, percepção corporal e compulsão alimentar. Os dados da Tabela 15 ilustram os valores estatisticamente significativos descritos para todos os campos.

Tabela 15 - Comparação entre casos com Anorexia e controles quanto a avaliação de insatisfação corporal, auto estima, impulsividade, risco para desenvolver TA, percepção corporal e compulsão alimentar.

| Variáveis (n respondedores) | Classificação de média (n controle) | Classificação de média (n casos) | Mann- Whitney | p-valor |
|-----------------------------------|---|-------------------------------------|------------------|---------|
| Auto estima (36) | 14,55 (19) | 22,91 (17) | 236,500 | 0,016 |
| Percepção corporal (38) | 14,81 (21) | 25,29 (17) | 277,000 | 0,003 |
| Compulsão alimentar (30) | 20,73 (13) | 11,5 (17) | 42,500 | 0,003 |
| Risco para TA (36) | 20,05 (19) | 10,06 (17) | 18,000 | <0,001 |
| Insatisfação corporal (33) | 21,91 (17) | 11,78 (16) | 52,500 | 0,002 |
| Impulsividade (36) | 22,63 (19) | 13,88 (17) | 83,000 | 0,012 |

Teste de Mann-Whitney de amostras independentes. *Nota.* *Escala EAR; **Escala BAQ; ***Escala BES, ****Escala EAT-26, *****Escala BSQ, *****Escala BIS 1; n=número.

Após isso, através do teste de Referência Cruzada, foram analisadas as correlações não paramétricas existentes entre as variáveis estudadas, apresentadas na Tabela 16. A porcentagem entre indivíduos considerados controlados e saudáveis no grupo controle (94%) foi maior do que a observada nos casos de anorexia (52%) e a porcentagem entre indivíduos impulsivos no grupo controle (6%) foi significativamente menor do que a encontrada nos casos de anorexia (48%) ($p < 0,006$). Na avaliação de preocupação com imagem corporal, 62% dos casos de anorexia tiveram nenhuma ou leve preocupação e o grupo controle 23%. Preocupação moderada e grave com a imagem corporal foi representada por 38% dos casos de AN e 77% do grupo controle. A baixa autoestima foi alta, paradoxalmente, em ambos os grupos, não apresentando relevância estatística. Na avaliação da insatisfação corporal, 94% do grupo controle não apresentou algum grau de insatisfação e 47% do grupo caso de AN, apresentando diferença estatística significativa ($p < 0,004$). A porcentagem para risco de desenvolvimento de transtornos alimentares no grupo controle foi nula, enquanto que a apresentada nos casos foi de 100%. (Tabela 16)

Tabela 16- Tabela de Referência Cruzada entre grupo AN e grupo controle.

| Escalas psicométricas | Casos (% na coluna) | Controles (% na coluna) | p-valor |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|----------------|
| Escala BIS 11 (n=36) | | | |
| Controlados e saudáveis | 10 (52%) | 16 (94%) | 0,006 |
| Impulsivos | 9 (48%) | 1 (6%) | |
| Escala BAQ (n=38) | | | |
| Nenhuma ou leve preocupação | 13(62%) | 4 (23%) | 0,018 |
| Moderada ou grave preocupação | 8(38%) | 13 (77%) | |
| Escala EAR (n=36) | | | |
| Saudável/complacente | 16 (84%) | 10 (59%) | |
| Baixa autoestima | 3 (16%) | 7 (41%) | 0,090 |
| Escala BSQ (n=33) | | | |
| Ausência de insatisfação | 8 (47%) | 15 (94%) | |
| Algum grau de insatisfação | 9 (53%) | 1 (6%) | 0,004 |
| Escala EAT (n=36) | | | |
| Sem risco de TA | 3 (16%) | 17 (100%) | |
| Com risco de TA | 16 (84%) | 0 (0%) | 0,000 |
| Escala BES (n=30) | | | |
| Sem compulsão | 10 (77%) | 17 (100%) | |
| Compulsivos | 3 (23%) | 0 (0%) | 0,037 |

* Nota. % percentagem.; n=número

Para análise dos fatores inflamatórios entre os pacientes e grupo controle, foi realizado dosagem plasmática de insulina, IL-1 beta, IL-6, IL-10, TNFy, leptina, adiponectina e GLP-1 e feita a análise descritiva através do Resumo do Teste de Hipótese (Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes). A correlação de leptina ($p=4,574E-4$) foi estatisticamente relevante (Tabela 17). O mesmo aconteceu para IMC ($p=0,000$) e circunferência abdominal ($p=0,003$).

Tabela 17 - Comparação entre casos e controles quanto aos parâmetros clínicos e laboratoriais inflamatórios.

| Variáveis (n total) | Média dos Casos (n) | Média dos Controles (n) | U de Mann-Whitney | p-valor |
|------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------|---------|
| Insulina (36) | 15,35 (17) | 21,32 (19) | 215 | 0,093 |
| Leptina (36) | 12,24 (17) | 24,11 (19) | 268 | <0,001 |
| IMC (43) | 12,39 (23) | 33,05 (20) | 451 | 0,000 |
| Circ. Abd. (50) | 15,7 (22) | 26,36 (28) | 303,5 | 0,003 |
| TNF alfa (35) | 14,75 (16) | 20,74 (19) | 204 | 0,088 |
| IL-1 Beta (35) | 17,0 (16) | 18,84 (19) | 168 | 0,612 |
| IL-6 (35) | 18,62 (16) | 17,47 (19) | 142 | 0,756 |
| IL-10 (35) | 17,0 (16) | 18,84 (19) | 168 | 0,612 |
| GLP-1 (36) | 20 (17) | 17,16 (19) | 136 | 0,433 |
| Adiponectina (35) | 20,31 (16) | 16,05 (19) | 115 | 0,230 |

*Teste de Mann-Whitney de amostras independentes

Para dimensionar a correlação entre os achados anteriores, foi realizado o teste de Spearman, entre os fatores inflamatórios, testes psicométricos, exames clínicos e laboratoriais e as medidas antropométricas, verificamos, através do p-valor o grau de significância estatística e finalmente analisamos a força do coeficiente de correlação entre as variáveis dos pacientes com anorexia. (Tabela 18)

A percepção de risco para desenvolver algum transtorno alimentar foi relacionado à autodepreciação, gordura total, sentirem-se atraentes, percepção de saliência do corpo e da gordura da porção inferior do corpo, bem como o grau de insatisfação corporal. Houve correlações entre fatores inflamatórios (IL-1 beta, TNF alfa) com alterações laboratoriais, psicométricas e antropométricas (prolactina, comportamento impulsivo e IMC) respectivamente e dos fatores inflamatórios entre si (leptina, TNF alfa, IL1- beta, IL-6 e IL-10). Também foram observadas correlações entre as medidas antropométricas entre si (IMC e circunferência abdominal),

conforme apresentado na Tabela 18. Esses dados serão mais bem discutidos a seguir.

Tabela 18 - Teste de correlação das associações encontradas no grupo com Anorexia Nervosa

| Variáveis | Coeficiente de Correlação | p-valor |
|------------------------------|---------------------------|---------|
| EAT-26 x BSQ (n=17) | 0,694 | 0,002 |
| EAT -26 x BAQ (n=19) | -0,773 | 0,000 |
| BSQ x BAQ (n=17) | -0,789 | 0,000 |
| BIS-11 x TNF alfa (n=13) | 0,692 | 0,009 |
| EAR x insulina (n= 11) | 0,676 | 0,022 |
| Insulina x Glicose (n= 17) | 0,523 | 0,031 |
| Insulina x LH (n= 12) | -0,594 | 0,042 |
| Leptina x IL10 (n= 16) | 0,566 | 0,022 |
| IL1 beta x IL 6 (n= 16) | 0,535 | 0,033 |
| IL1 beta x IL 10 (n=16) | 0,556 | 0,025 |
| IL1 beta x prolactina (n=14) | -0,754 | 0,002 |
| IL-6 x TNF alfa (n=16) | 0,612 | 0,012 |
| TNF alfa x IMC (n=16) | -0,509 | 0,044 |
| IMC x cir abdominal (n=22) | 0,736 | 0,000 |
| Estradiol x LH (n=11) | 0,909 | 0,000 |
| Insulina x EAR (n=11) | 0,676 | 0,022 |

6- DISCUSSÃO

A amostra de 23 casos de Anorexia Nervosa, composta em sua maioria por mulheres jovens, é compatível com a literatura, que aponta predomínio de AN em mulheres nesta faixa etária e IMC abaixo de 18 kg/m².^(5,6,24)

Foi também composto por 30,4% com diagnóstico secundário de Transtorno de Personalidade, 43,5% apresentavam Episódio Depressivo e 13% tinham abuso de substâncias e sintomas ansiosos associados. A literatura mostra que as comorbidades psiquiátricas são muito comuns na AN, por exemplo, transtornos de humor, transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do espectro autista, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, transtornos de personalidade, abuso de substâncias, e também correlações genéticas positivas entre anorexia nervosa e esquizofrenia.⁽²⁶⁾

Outro trabalho mostrou que as pacientes com anorexia sofrem de doenças psiquiátricas, sendo as mais comuns: ansiedade (25,5%), transtornos afetivos (24%), transtornos de personalidade e abuso de substâncias (14,6%) e TOC (12%).⁽²⁷⁾ A anorexia, portanto, está associada à comorbidades psiquiátricas, tais como depressão, ansiedade, impulsividade, transtorno afetivo bipolar, traços de personalidade e uso de substâncias.^(3,5,6,11,15)

Os achados na literatura que descrevem alterações do eixo HPA em pacientes com AN (elevação dos níveis de ACTH, GH, cortisol, TSH, LH, FSH, T3, T4, entre outros) através das estruturas cerebrais (hipocampo, pericampo, amígdala e córtex), sugerem alterações na memória, na autoestima, autopercepção, cognição, no humor, nas emoções, no raciocínio espacial, na qualidade de vida do indivíduo, desencadeando sofrimento psicológico, angústia, ansiedade, impulsividade, sensibilidade interpessoal podendo danificar células do hipocampo levando à diminuição de aprendizagem.^(14,15) Mudanças do padrão de secreção de cortisol, oriundas da privação alimentar, estão associadas a níveis anormais de ACTH, depressão e stress psicológico tais como hipoglicemia, trauma, cirurgias, medo, dor, e podem justificar a hipótese dessa sintomatologia ego-sintônica, da distorção da autoimagem e do sentimento de ambivalência presentes no grupo de anoréticos deste estudo.^(1,2,3,4, 14,15)

Neste estudo, a comparação entre grupo de casos de AN e grupo controle apresentaram dados com relevância estatística como já expostos anteriormente e compatíveis com a literatura, sendo que o primeiro grupo mostrou maior

porcentagem de indivíduos com comportamentos compulsivos, impulsivos e maior risco para desenvolver transtornos alimentares. O maior grau de insatisfação com o corpo foi correlacionada com menor preocupação com a autoimagem no grupo caso de pacientes com AN, através da correlação positiva entre as escalas psicométricas EAT-26 (que avalia risco para transtorno alimentar) e BAQ (que avalia alteração da atração física, autodepreciação, saliência no corpo, percepção de gordura da porção inferior do corpo e força), sendo p -valor= 0,000. A baixa autoestima foi observada em ambos os grupos, paradoxalmente, porém sem relevância estatística. Em outros trabalhos com pacientes anoréticos houve associação com a baixa autoestima. ^(3,4)

Outro trabalho relatou que a diminuição de T3 na AN também possui relação com sintomas depressivos, apesar de não existir comprovação do tratamento de reposição de TSH e TRH e não ter sido avaliada pelo autor neste estudo. ⁽¹³⁾

Todavia, apesar de existirem explicações neurobiológicas que justificam a aparição destes sinais e sintomas, existe pouco consenso sobre essa relação de dependência entre as funções inflamatórias, dos fatores psicológicos (impulsividade, ansiedade, entre outros) e nutricionais. ^(2, 3,8,11,12,15)

A relação entre impulsividade e inflamação merece melhor atenção, uma vez que foi revelada pela análise estatística apresentada previamente. Números mais expressivos de pacientes impulsivos com diagnóstico de anorexia neste trabalho poderiam ser esperados, porém vale ressaltar que esses pacientes realizam seguimento/tratamento regular no ambulatório de Transtornos Alimentares estando estes em melhor estabilidade clínica e psiquiátrica.

Um trabalho estudou a relação entre impulsividade e inflamação em uma amostra inicial de 23 anoréticos e foi composta por indivíduos com diagnósticos secundários nos quais comportamentos impulsivos, ideação suicida, agressividade e sintomas depressivos eram bastante presentes, o que corrobora com os achados do presente estudo. ^(3,19, 22, 26)

Outro trabalho analisou o perfil inflamatório, impulsividade e risco para suicídio, através de uma revisão sistemática, associando marcadores inflamatórios (citocinas pró- inflamatórias) à impulsividade e ao comportamento suicida, tentando discutir essa relação. ⁽²⁶⁾ A maioria dos trabalhos dessa revisão relatou associação entre aumentos dos níveis de IL-1 beta, IL-6, TNF alfa, (TGF)B1, VEGF, ácido quinurênico e diminuições dos níveis de IL-2, IL-4 e IFNY. ⁽²⁸⁾ No presente trabalho, o grupo caso de pacientes com AN, TNF-alfa também foi correlacionado

positivamente à impulsividade (dado obtido através da aplicação da escala BIS-11), mostrando a mesma relação inflamatória associada ao comportamento impulsivo descrita na literatura. Para além da elevação dos níveis de TNF-alfa, também observamos níveis aumentados de outros fatores inflamatórios (IL-10, leptina, IL-6 e IL-1-beta) em pacientes com anorexia quando comparados ao grupo controle.

Para analisar a disfunção inflamatória e fatores psicológicos em mulheres adultas com transtornos alimentares, outro trabalho avaliou a ativação de respostas imunes, selecionando 34 indivíduos do sexo feminino com TA e 15 indivíduos controles saudáveis. ⁽²⁹⁾ Houve aumento de NF-κB, TNF-alfa, níveis de expressão de receptor de glicocorticoide. Também houve relação entre prostaglandina inflamatória e impulsividade, e prostaglandina anti-inflamatória e sintomas depressivos, ou seja, a mesma associação entre impulsividade e fatores inflamatórios foi encontrada. ⁽²⁹⁾

Um estudo analisou a relação entre IL-6 e impulsividade, determinando o papel dos endofenótipos nas tentativas de suicídio. ⁽³⁰⁾ Na relação entre inflamação, depressão e comportamento suicida a associação positiva entre IL-6 se deu entre: extroversão, escalas de personalidade (impulsividade), evitação da monotonia e na tentativa violenta de suicídio. ⁽³⁰⁾ A hipótese do trabalho é que a existência da neuroinflamação no comportamento suicida por aumento de IL-6 pode explicar a associação positiva entre IL-6 e impulsividade que é elemento chave do fenótipo suicida. ⁽³⁰⁾

No presente trabalho, IL-6 foi correlacionada com outros fatores inflamatórios (IL-1 beta e TNF-alfa), não diretamente com o comportamento impulsivo. Porém, vale destacar que indiretamente esteve associada com TNF-alfa, gerando a hipótese de que quando maior a resposta inflamatória sistêmica do organismo, maior a predisposição para presença de comportamento impulsivo.

Outros autores descreveram aumento de IL-6 em pacientes com AN, porém não houve associação com IL-1B, mas sim com leptina. ^(13,16,21)

A despeito desta última, níveis elevados de leptina foram encontrados em pacientes com anorexia. ^(11,13) A leptina, que tem seu efeito relacionado ao controle do apetite/ingestão alimentar, está envolvida no controle de massa corporal, reprodução, angiogênese, imunidade, cicatrização e função cardiovascular. Sua expressão, como já mencionada, é controlada por diversas substâncias, sendo elas, insulina, citocinas pró-inflamatórias e os glicocorticoides. Algumas situações de

estresse diminuem sua produção, tais como jejum prolongado, exercício físico moderado ou intenso, exposição ao frio e fumo, por exemplo. Sua ação no hipotálamo reduz a ingestão alimentar, aumenta o gasto energético e regula a função neuroendócrina, bem como o metabolismo de glicose e de gorduras, informando ao cérebro que o estoque energia em forma de gordura está adequado. (4,11,1316). Neste trabalho, também encontramos associação estatisticamente significativa com níveis mais altos de leptina no grupo com Anorexia Nervosa em relação ao grupo controle, indicando ser um potencial biomarcador. A leptina também teve correlação com IL-10 neste estudo (p-valor = 0,022), porém em outro estudo a IL-10 esteve apenas relacionada ao comer disfuncional. (24)

Para dircurtirmos a relação entre medidas antropométricas e inflamação, a literatura descreve que a origem genética da Anorexia tem ligação direta com a variação do IMC, promove desregulação do apetite e características relacionadas ao peso, correlação com características metabólicas bem como regulação da insulina, glicose e de lipídeos, e certamente possui relação gene-ambiente. (6)

Neste trabalho observamos correlação positiva entre IMC e circunferência abdominal, que apesar de óbvia, permite afirmar que quanto maior o estado de desnutrição e magreza, menores são as medidas da circunferência abdominal. Portanto, registrar e acompanhar essas medidas antropométricas pode contribuir para, objetivamente, avaliar o paciente durante seu tratamento, sendo, portanto, um importante marcador biológico.

Também houve correlação negativa entre IMC e TNF alfa (p-valor = 0,044), mostrando que quanto menor o valor do IMC (importante critério definidor de diagnóstico para Anorexia) maiores os níveis de inflamação do organismo, relação também relatada em outros trabalhos. (21,22)

Não houve correlação entre o IMC e os demais fatores inflamatórios investigados neste trabalho. Outro estudo com pacientes anoréticos também descreveu não haver correlações significativas entre eles IMC e IL1 beta, IL-4, IL-6, IL-8 e TNF alfa. (12)

No geral, existe pouco consenso sobre marcadores biológicos e IMC entre outros autores devido a heterogeneidade e ausência de definições claras dos estágios da doença. (3)

Neste estudo observamos correlação positiva entre IL-1 beta, prolactina e estradiol e LH (coeficiente de correlação=0,909). Elevados níveis de IL-1 beta, LH,

prolactina e estradiol em pacientes com Anorexia também foi descrita em outro trabalho. ⁽²²⁾ Como esperado, a inflamação desempenha papel fisiopatológico na Anorexia, originada da privação de alimentos, seguida pelo desencadeamento de uma resposta adaptativa ao estresse, contribuindo para que o organismo dispare respostas inflamatórias sistêmicas, que por consequência imprimem um mecanismo modulatório no eixo HPA, alterando a produção e liberação de hormônios sexuais entre outros (LH, estradiol, gonadotrofina, prolactina, entre outros) responsáveis por alterações do sistema reprodutivo. Isso pode causar riscos para infertilidade, parto prematuro, amenorreia, anovulação, gravidez indesejada, letalidade perinatal, alterações no ciclo menstrual e patologia óssea, metabólica e cardiovascular. (3,4,17,18)

As alterações inflamatórias encontradas no presente trabalho, descritas por elevados níveis de fatores inflamatórios no pacientes com Anorexia comparados ao grupo controle, sugere e reforça a hipótese da supressão do eixo HPA conforme sugere a literatura.

Ainda com relação à elevação dos níveis de IL-1 B, autores investigam a avaliação de parâmetros imunológicos na regulação da resposta inflamatória em adolescentes do sexo feminino e observaram que os níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias TNF-alfa e IL-1B estavam significativamente aumentadas, enquanto os níveis de prostaglandinas PGE2 (pro-inflamatória) e 15d-PGJ2 (anti-inflamatórios) estavam menores do que os observados nos grupos controles. ⁽²⁴⁾ A elevação dos níveis desses fatores inflamatórios já foram decritos acima, todavia, contraditoriamente, os níveis de TNF- alfa estavam diminuídos em relação aos níveis de IL-6 e IL-15 em outro estudo. ⁽²¹⁾ A hipótese de que existam relações entre os fatores inflamatórios e pacientes com Anorexia é clara, porém a compreensão dessa relação ainda permanece incerta.

De forma geral, pode-ser dizer que existem correlações diversas entre estes fatores inflamatórios (IL-2, IL-10, IL-6, TNF alfa, leptina, IL-15), mas não foi possível descrever uma relação de causalidade nesses indivíduos, sendo necessários maiores estudos com essa finalidade.

É importante destacar algumas limitações do presente estudo. A primeira delas refere-se à limitação no número de casos, em função das especificidades do serviço de onde foram provenientes os casos, agravado pelo período da pandemia, que restringiu enormemente as atividades ambulatoriais do HC/UNICAMP por ter

sido transformado em serviço de referência ao cuidado Covid. Além disso, o desenho transversal permite a análise de associações, mas é limitado para o estabelecimento de causalidade. Adicionalmente, por se tratar de serviço ambulatorial de referência, a gravidade dos casos restringe que seus achados sejam extrapolados para populações de menor gravidade. Por fim, como observado em pesquisas semelhantes, a dificuldade de controle das diversas variáveis a serem consideradas, tais como a prática de atividades físicas dos indivíduos durante o período de coleta de dados, a dieta, o tabagismo e a utilização de medicamentos de uso doméstico entre outros, se mostraram fatores limitadores para a inferência dos achados também nesse estudo.

7 – CONCLUSÕES

A investigação dos fatores genéticos, inflamatórios, a presença de sintomas depressivos e ansiosos, o comportamento impulsivo e suicida, a alteração da percepção corporal, o abuso de substâncias, as fases e os estágios da doença, os tratamentos e prognósticos, entre outros fatores, têm sido bastante investigados e parecem ser o caminho para esclarecer muitas lacunas que permeiam o cenário dos Transtornos Alimentares e, particularmente a Anorexia Nervosa.

Este estudo se propôs a contribuir com essas discussões, avaliando as alterações neuropsicológicas, clínicas, antropométricas e laboratoriais entre pacientes com Anorexia e grupo controle, na tentativa de identificar potenciais neuromarcadores biológicos, bem como compreender melhor a relação dessas alterações. Espera-se que o pioneirismo na execução de análises que avaliassem simultaneamente fatores clínicos, inflamatórios, antropométricos e comportamentais simultaneamente possa contribuir para elucidar algumas questões já levantadas na literatura.

O grupo de pacientes com Anorexia, em comparação com o grupo controle, apresentou maior risco para desenvolver transtornos alimentares, maior impulsividade, maior compulsividade, maior insatisfação com o corpo e maior alteração da percepção da autoimagem. Não houve diferença significativa na avaliação da autoestima. Com relação às avaliações antropométricas e laboratoriais, IMC, circunferência abdominal e leptina demonstraram serem importantes alvos terapêuticos por se tratarem de potenciais biomarcadores e a relação entre inflamação e impulsividade, discutida por outros autores, também esteve presente, todavia sendo necessários maiores estudos, com maior número amostral para compreender a relação causal destes eventos.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paulo Dalgarrondo. Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais. Artmed Editora; 2018
2. Barnhill JW, American Psychiatric Publishing. DSM-5 clinical cases. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, A Division Of American Psychiatric Association; 2014
3. Steinglass JE, Glasofer DR, Dalack M, Attia E. Between wellness, relapse, and remission: Stages of illness in anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders* [Internet]. 2020 Feb 7; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32031292>.
4. Støving RK. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Anorexia nervosa and endocrinology: a clinical update. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. 2019 Jan; 180(1): R9-27. Available from: <https://dx.doi.org/10.1530%2FEJE-18-0596>
5. Bang L., Treasure J, Rø Ø, Joos A. Advancing our understanding of the neurobiology of anorexia nervosa: translation into treatment. *Journal of Eating Disorders*. 2017 Dec;5(1).
6. Baker JH, Schaumberg K, Munn-Chernoff MA. Genetics of Anorexia Nervosa. *Current Psychiatry Reports* [Internet]. 2017 Sep 22;19(11) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6139670/>
7. Freitas S, Lopes CS, Coutinho W, Appolinario JC. Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. *Revista Brasileira de Psiquiatria* [Internet]. 2001Dec [cited 2012 Jun 26]; 23(4):215-20. Available form: [//www.scielo.br/j/rbp/a/Lx6QqXHzd6bdtVjsZvBQ9Cf/?format=html](http://www.scielo.br/j/rbp/a/Lx6QqXHzd6bdtVjsZvBQ9Cf/?format=html)
8. Fortes, L de S, Amaral ACS, Almeida S de S, Conti MA, Ferreira MEC. Qualidades Psicométricas do Eating Attitudes Test (EAT-26) para Adolescentes Brasileiros do Sexo Masculino. *Psicologia: Teoria e Pesquisa* [Internet]. 2016 [cited

2021 Oct 16];32(3). Available from: [HTTPS://www.scielo.br/j/ptp/a/hrw8b7HjvcDqTSD9BjDdXqP/?lang=pt&format=pdf](https://www.scielo.br/j/ptp/a/hrw8b7HjvcDqTSD9BjDdXqP/?lang=pt&format=pdf)

9. Pechorro, P., Marôco, J., Poiares, C., & Vieira, R. (2011). Validação da Escala de Auto-Estima de Rosenberg com adolescentes portugueses em contexto forense e escolar. *Arquivos de Medicina*, 25, 174-179.

10. Campana ANNB, Campana MB, Tavares M da CGCF. Escalas para avaliação da imagem corporal nos transtornos alimentares no Brasil. *Avaliação psicológica* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2023 May 18]; 8(3): 437-446. Available from:http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712009000300015&lng=pt.

11. Parcias SR, Sombrio LS, Flügel NT, Rosario MJP do, Souza M de C, Guimarães AC de A. COMPORTAMENTO IMPULSIVO: ESTUDO EM UMA POPULAÇÃO DE UNIVERSITÁRIOS. *Revista de Atenção à Saúde* (ISSN 2359-4330) [Internet]. 2014 Dec 16 [cited 2021 Sep 30];12(42). Available from: http://seer.uscs.edu.br/index.php/revista_ciencias_saude/article/view/2176/1654

12. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. 2015 Jun; 24 (2): 333-42. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222015000200335

13. Shih PB. Integrating multi-omics biomarkers and postprandial metabolism to develop personalized treatment for anorexia nervosa. *Prostaglandins Other Lipid Mediators*. 2017 Sep;132:69-76.

14. Luz Neto LM da, Vasconcelos FMN de, Silva JED da, Pinto TCC, Sougey ÉB, Ximenes RCC. Differences in cortisol concentrations in adolescents with eating disorders: a systematic review. *Jonal da Pediatria (English Edition)*[Internet]. 2019 Jan 1;95(1):18-26. Available from: <https://jped.elsevier.es/en-differences-in-cortisol-concentrations-in-articulo-S0021755718300767>

15. Hall JE, Guyton AC, Hall ME. *Tratado de Fisiologia Médica*. 14th Ed. Barcelona: Elsevier; 2021.

16. Brambilla F, Santonastaso P, Caregaro L, Favaro A. Growth hormone and insulin-like growth factor 1 secretions in eating disorders: Correlations with psychopathological aspects of the disorders. *Psychiatry Research*. 2018 May; 263:233-7.
17. Estour B, Marouani N, Sigaud T, Lang F, Fakra E, Ling Y, et al. Differentiating constitutional thinness from anorexia nervosa in DSM 5 era. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Oct;84:94-100.
18. Graell M, Andrés P, Sepúlveda AR, Moreno A, Villaseñor Á, Faya M, et al. The adolescent onset anorexia nervosa study (ANABEL): Design and baseline results. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2018 Aug 21;27(3).
19. Hunschede S, Schwartz A, Kubant R, Thomas SG, Anderson GH. The role of IL-6 in exercise-induced anorexia in normal-weight boys. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2018 Oct;43(10):979-87.
20. Lofrano-Prado MC, Luiz do Prado W, Gomes de Barros MV, Oyama LM, Cardel M, Lopes-de-Souza S. Non-traditional biomarkers of eating disorder symptoms among female college students. *J Clin Transl Res*. 2016 Dec 12;2(4):129-134. PMID: 30873471; PMCID: PMC6410635.
21. Dalton B, Campbell I, Chung R, Breen G, Schmidt U, Himmerich H. Inflammatory Markers in Anorexia Nervosa: An Exploratory Study. *Nutrients*. 2018 Oct 24;10(11):1573.
22. Caso JR, Graell M, Navalón A, MacDowell KS, Gutiérrez S, Soto M, et al. Dysfunction of inflammatory pathways in adolescent female patients with anorexia nervosa. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2020 Jan;96:109727.
23. Caroleo M, Carbone EA, Greco M, Corigliano DM, Arcidiacono B, Fazia G, et al. Brain-Behavior-Immune Interaction: Serum Cytokines and Growth Factors in Patients with Eating Disorders at Extremes of the Body Mass Index (BMI) Spectrum. *Nutrients*. 2019 Aug 23;11(9):1995.

24. Dalton B, Leppanen J, Campbell IC, Chung R, Breen G, Schmidt U, et al. A longitudinal analysis of cytokines in anorexia nervosa. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020 Mar;85:88-95.
25. Treasure, J., Zipfel, S., Micali, N. Wade T, Stice E, Claudino A, et al. Anorexia nervosa. *Natura Reviews Disease Primers* [Internet] 2015 Nov 26; 1(1):15074. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201574>
26. Marucci S, Ragione LD, De Iaco G, Mococchi T, Vicini M, Guastamacchia E, et al. Anorexia Nervosa and Comorbid Psychopathology. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets* [Internet]. 2018 jun12;18(4):316-24. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/ben/emiddt/2018/00000018/00000004/art00006>.
27. Andrés-Pepiñá S, Plana MT, Flamarique I, Romero S, Borràs R, Julià L, et al. Long-term outcome and psychiatric comorbidity of adolescent-onset anorexia nervosa. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*. 2019 Feb 15;25(1):33-44.
28. Serafini G, Parisi VM, Aguglia A, Amerio A, Sampogna G, Fiorillo A, et al. A Specific Inflammatory Profile Underlying Suicide Risk? Systematic Review of the Main Literature Findings. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 Apr 1;17(7):2393.
29. Caso JR, MacDowell KS, Soto M, Ruiz-Guerrero F, Carrasco-Díaz Á, Leza JC, et al. Dysfunction of Inflammatory Pathways and Their Relationship With Psychological Factors in Adult Female Patients With Eating Disorders. 2022 Apr 19;13.
30. Isung J, Aeinehband S, Mobarrez F, Nordström P, Runeson B, Asberg M, et al. High interleukin-6 and impulsivity: determining the role of endophenotypes in attempted suicide. *Translational Psychiatry*. 2014 Oct;4(10):e470.

9 - ANEXOS

9.1 - PARECER SUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação de variáveis neurobiológicas, psicopatológicas e neuropsicológicas em pacientes com transtornos mentais graves em tratamento no HC-Unicamp

Pesquisador: Amilton dos Santos Júnior

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 83192918.9.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.449.863

Apresentação do Projeto:

Resumo: Os transtornos mentais apresentam impacto na qualidade de vida, desenvolvimento psíquico e social, tanto devido aos sintomas quanto aos possíveis efeitos colaterais do tratamento. Os antipsicóticos atípicos, utilizados para o tratamento dos transtornos mentais, além de seu efeito terapêutico, podem apresentar efeitos colaterais endocrinológicos, psíquicos, neurológicos, autonômicos, entre outros. O estudo pretende avaliar, em indivíduos com idades entre oito e 59 anos de idade, com transtornos mentais graves, tanto internados na Enfermaria de Psiquiatria, quanto em seguimento no Ambulatório de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-Unicamp), os seguintes parâmetros neurobiológicos: perfis metabólicos, inflamatórios, hormonais, microbiota intestinal, composição corporal, neuroimagem e comprimento de telômeros. Além dos dados clínicos sobre diagnósticos e uso de medicações registrados nos prontuários, serão aplicadas escalas para avaliação dos sintomas psicopatológicos, neuropsicológicos (inteligência, cognição social e funções executivas), comunicação não-verbal e qualidade de vida. A avaliação do controle da agressividade e do impulso será complementada com ressonância magnética de crânio estudando as estruturas da amígdala, córtex pré-frontal e estriado. A avaliação da microbiota intestinal será também realizada em indivíduos sem transtornos mentais graves que partilham os mesmos padrões alimentares dos pacientes.

Metodologia Proposta: Avaliação psiquiátrica dos indivíduos A classificação dos possíveis transtornos mentais e comportamentais dos sujeitos da pesquisa será baseada na aplicação dos

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.449.863

seguintes instrumentos: Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Life Time Version (K-SADS-PL), Childhood Autism Rating Scale (CARS), Autism Mental Status Examination (AMSE), a Escala de Inteligência Weschler Abreviada (WASI), a Child and Behavior Check List (CBCL), Adult Behavior Check-List (ABCL) e Escala de Agressividade Declarada de Yudofsky (Overt Aggression Scale, OAS), Aberrant Behavior Checklist (ABC); Behavior problems inventory (BPI-01J); Barrat impulsiveness scale (BIS-11); World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0); Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS); Mini International Psychiatric Interview (Mini plus); Escala de avaliação da qualidade de vida de pacientes com esquizofrenia (QLS-BR); Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQLP); Young Quality of Life Instrument (YQOLQ); World Health Organization of Life Instrument – versão abreviada (WHOQOL-Bref), o questionário Childhood Trauma Questionnaire (CTQ); Self-Reporting Questionnaire (SRQ); Escala de avaliação de mania de Young (YMRS); Bateria de Ravello; Escala de Depressão de Hamilton; Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS); Bateria cognitiva consensual MATRICS. 5.3.2 Avaliação clínica e avaliação dos efeitos colaterais com o uso dos medicamentos: Os sujeitos da pesquisa serão avaliados quanto ao sexo (masculino e feminino), data de nascimento, cor da pele (branca, negra, parda, amarela, indígena)(106). Exame clínico geral com medidas do peso em quilogramas, estatura em pé em metros, circunferência da cintura abdominal em centímetros e aferição de pressão arterial em mmHg ocorrerão nos períodos de início, dois, seis, 12 e 24 meses do tratamento dos indivíduos com transtornos mentais. Para os familiares apenas uma avaliação na data da entrevista. Além disso, será pesquisada a história pessoal de tabagismo (nº cigarros/dia e há quanto tempo); alcoolismo (tipo de bebida, dose diária e há quanto tempo); atividade física (tipo de atividade, frequência semanal e tempo por dia da semana).A mensuração dos efeitos colaterais causados pelos medicamentos psicotrópicos será feita através da aplicação da Escala UKU de efeitos colaterais no momento inicial e aos dois, seis, 12 e 24 meses de tratamento(76).5.3.3 Avaliação laboratorial sanguíneaA quantificação sérica das dosagens dos antipsicóticos serão feitas com dois, seis, 12 e 24 meses do tratamento, através do método HPCL (High-Performance Liquid Chromatography), a serem realizadas no Departamento de Farmacologia - FCM – UNICAMP.A mensuração da glicose (método enzimático colorimétrico); insulina (método imunofluorimétrico); colesterol total (método enzimático colorimétrico); LDL-colesterol; HDL-colesterol (método enzimático colorimétrico); triglicérides (método enzimático colorimétrico); Aspartato aminotransferase - AST (método de cinética no ultravioleta otimizada); Alamina aminotransferase - ALT (método de cinética no ultravioleta otimizada); T4 livre (quimioluminescência); TSH (quimioluminescência); prolactina (quimioluminescência); hemograma

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 3.449.863

(método automatizado com eventual estudo morfológico em esfregaços corados). O perfil inflamatório com dosagem de TNF alfa, IL1b, IL6 e IL10, PCR e VHS (ELISA-Phoenix Pharmaceuticals) e cortisol basal (quimioluminescência), testosterona sérica total e livre (radioimunoensaio). Estes exames serão coletados após 12 horas de jejum e realizados no Laboratório de Patologia Clínica do HC – UNICAMP entre 7 e 9h da manhã. Também poderá ser realizada coleta de saliva para análise de DNA genômico pelo kit Orangene-DNA/DNA Genotek e por Raspado de Mucos Lingual, por meio de raspado da mucosa lingual com utilização de swab estéril. OBS:o detalhamento metodológico prossegue, porém, por falta de espaço nesta seção, é descrito por completo no arquivo anexo.

Critério de Inclusão:

Grupo caso: Idade entre oito e 59 anos

Internação na enfermaria de psiquiatria do Hospital das Clínicas da Unicamp ou seguimento regular no ambulatório de psiquiatria do HC-Unicamp

Compreender e ser fluente em língua portuguesa

Compreender, concordar e assinar o TCLE, em sua própria figura ou na de seu responsável legal (neste caso, ao sujeito da pesquisa será apresentado o termo de assentimento) Grupo controle de hábito alimentar (apenas para comparação de composição de microbiota intestinal nas fezes); Idade entre 18 e 59 anos;

Morar no mesmo domicílio e compartilhar hábitos alimentares semelhantes ao do paciente;

Compreender e ser fluente em língua portuguesa;

Compreender, concordar e assinar o TCLE em sua própria figura.

Grupo controle voluntário para comparação de dados clínico-laboratoriais:

Idade entre 18 e 59 anos;

Ausência de transtornos mentais graves;

Compreender e ser fluente em língua portuguesa;

Ausência de laços de consanguinidade com os indivíduos do grupo caso;

Compreender, concordar e assinar o TCLE em sua própria figura.

Critério de Exclusão:

Grupo caso: Abandono do tratamento no HC-Unicamp ou recusa em se manter na pesquisa. Uso de laxantes ou antibióticos, que alterem significativamente a microbiota intestinal. Grupo controle de hábito alimentar: uso de laxantes ou antibióticos, que alterem significativamente a microbiota intestinal.

Grupo controle voluntário para comparação de dados clínico-laboratoriais: indivíduos incluídos

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887

UF: SP **Município:** CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.449.883

como não portadores de doenças mentais graves, mas que, ao serem avaliados por escalas de rastreio/diagnósticas de transtornos mentais (KSADSPL e MINI PLUS), porventura apresentem pontuações sugestivas dos mesmos. Neste caso, serão avaliados pelos pesquisadores médicos psiquiatras e encaminhados para tratamento específico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar as variáveis neurobiológicas, psicopatológicas e neuropsicológicas em pacientes com transtornos mentais graves do HC-Unicamp, internados ou em acompanhamento ambulatorial.

Objetivo Secundário:

Nos pacientes com idades entre oito e 59 anos, portadores de transtornos mentais graves, em tratamento no HC-Unicamp com medicamentos da classe antipsicótica, avaliar:

- Inteligência, funções executivas e cognição social- Expressividade não-verbal;
- Possíveis alterações metabólicas e hormonais;
- Deposição de gordura bege/marrom;
- Concentração sérica dos antipsicóticos utilizados e seus metabólitos;
- Concentrações de citocinas pró e anti-inflamatórias;
- Comprimento dos telômeros e possíveis associações com experiências traumáticas;
- Microbiota intestinal dos pacientes (este item será avaliado em familiares também);
- Possíveis padrões específicos de proteinômica, metaloproteinômica, metabolômica e lipidômica no soro;
- Estrutura e funcionamento cerebral relacionados a agressividade, mediante ressonância magnética de crânio e eletroencefalograma;- Composição corporal e densitometria óssea dos pacientes;
- Alterações eletrocardiográficas nos pacientes em uso de psicofármacos;
- Polimorfismos dos genes dos citocromo CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4 ligados ao metabolismo dos principais fármacos utilizados no controle dos impulsos, agressividade e sintomas psicóticos;
- Polimorfismos dos genes da leptina (LEP) e do receptor 4 de melanocortina -(MC4R) ligados a obesidade;
- Polimorfismos de genes ligados a comportamentos agressivos e impulsivos (gene do receptor de dopamina D2 (DRD2) e D4 (DRD4), gene do transportador de serotonina (5-HTT) e da região polimórfica ligada ao transportador de serotonina (5-HTTLPR), polimorfismos do gene da COMT158, da MAO-A) - Polimorfismos do locus A do gene HLA-DQB1, HLACw7 e HLA-B38, ligados a agranulocitose em pacientes com uso de clozapina; Avaliar a epigenética (miRNA e

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.449.883

metilação de DNA);

- Avaliar se polimorfismos nos genes ABCB1 e SLC22A1.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Para a realização dos exames de sangue serão necessários 40ml de sangue venoso. Os riscos associados a esse procedimento são mínimos, podendo ocorrer dor e/ou equimoses (manchas roxas) no local da coleta e, raramente, contaminação por microrganismos. O desconforto será mínimo, pois, em geral, essa coleta é realizada em vela do braço, por profissional de enfermagem treinado e habilitado para realizá-la. A realização de exame de imagem cerebral por ressonância magnética ocorre em aparelho fechado podendo ocorrer claustrofobia. Não será realizado exame de ressonância em paciente com marca-passo cardíaco ou objetos metálicos em seu corpo, como por exemplo um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral. O exame da composição corporal não requer preparo específico, não é invasivo, a radiação é extremamente baixa, semelhante à radiação que recebemos num dia de sol e tem duração de 10 a 15 minutos. A avaliação da gordura marrom é feita através de uma fotografia feita por máquina de termometria semelhante uma câmera fotográfica e sem qualquer desconforto físico.

Benefícios: A participação no estudo terá a vantagem de permitir que os medicamentos utilizados no seguimento médico-psiquiátrico sejam pesquisados quanto ao seu perfil de efeitos adversos e potenciais complicações decorrentes de seu uso. Os resultados dos estudos deverão ser transmitidos durante o acompanhamento dos pacientes sujeitos da pesquisa, que receberão as orientações necessárias quando estes exames apresentarem alterações clinicamente significativas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta versão é solicitação de emenda ao projeto aprovado pelo Parecer Consubstanciado CEP n.º 2.563.355 de 26 de Março de 2018. Com a justificativa: "Referente ao projeto intitulado "Avaliação de variáveis neurobiológicas, psicopatológicas e neuropsicológicas em pacientes com transtornos mentais graves em tratamento no HC – Unicamp", instituição proponente Hospital de Clínicas – Unicamp da Faculdade de Ciências Médicas, o CEP em 2018, concedeu o parecer favorável ao estudo. (CAAE 83192918.9.0000.5404): Ao longo do desenvolvimento do estudo, surgiram necessidade de adequações e inclusões no projeto inicialmente aprovado pelo CEP. Seguem abaixo as alterações:

A. Inclusão de pesquisadores

1. João Kleber Novais Pereira, CPF 288.971.778-08, doutorando, RA 142347, o qual irá realizar a parte referente à análise dos polimorfismos do projeto. Função: Farmacêutico/Doutorando da FCM/Unicamp. Endereço: Rua Cândido Portinari, 200 /CEP 13083-871 – Campinas, SP, Brasil

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.449.865

Telefone: (19) 99733-0850. Endereço currículo plataforma Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9552814153298235>

2. Profa. Dra. Patrícia Moriel, CPF 183.220.668-80, orientadora do aluno supracitado. Função: Professor MS5.1 da FCF/Unicamp Endereço: Rua Américo de Campos, 1036. CEP 13083-040 – Campinas, SP, Brasil Telefone: (11) 991556145 Endereço currículo plataforma Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4043924606392112>

3. Ermilo Bettio Júnior, CPF 353.201.388-65, mestrando, RA 043222, orientando do Prof. Dr. Paulo Dalgalarro (membro do projeto), o qual irá participar da coleta de dados e análise de possíveis associações entre dados neurobiológicos e psicopatológicos. Função: Enfermeiro/Mestrando da FCM/Unicamp Endereço: Rua Rio Grande do Sul, 620, apto 303, bloco 1, bairro São Bernardo. CEP 13030-290 – Campinas, SP, Brasil, Telefone: (19) 98805-4623 Endereço currículo plataforma Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5958709390222803>

4. Mariane Caroline Gonçalves Cardoso, CPF 229.492.288-36, candidata a mestranda, a qual irá participar da coleta de dados e análise de possíveis associações entre dados neurobiológicos e psicopatológicos. Função: Enfermeira/HC-Unicamp Endereço: Avenida Joaquim Marcelino Leite, 15, condomínio Villa Flora 2, casa 74, Jardim Interlagos, Hortolândia, SP, Brasil, Telefone: (19)99264-6179 Endereço currículo plataforma Lattes: <http://lattes.cnpq.br/490751926631812>

5. Pedro Gabriel Lorencetti, CPF 066-457-289-80, médico residente em psiquiatria, o qual irá participar da coleta de dados e análise de possíveis associações entre dados neuropsicológicos e psicopatológicos. Função: Médico residente em Psiquiatria/FCM-Unicamp Endereço: Rua João Scarparo Netto, 240, Lot Center Santa Genebra, Campinas, SP, Brasil, Telefone: (19) 996163670 Endereço currículo plataforma Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0558179934502163>

B. Objetivos Acrescentados nos objetivos específicos:

- Avaliar a epigenética (miRNA e metilação de DNA)
- Avaliar se polimorfismos nos genes ABCB1 e SLC22A1;

C. Metodologia Acrescentado no item 5.3.3. (Último parágrafo) Também poderá ser realizada coleta de saliva para análise de DNA genômico pelo kit Oragene-DNA/DNA Genotek e por Raspado de Mucosa Lingual, por meio de raspado da mucosa lingual com utilização de swab estéril. OBS: este tipo de coleta traz riscos mínimos ao paciente, sendo este risco desconforto ou vergonha no momento da coleta. Como a pesquisa encontra-se em fase de coleta de dados, não houve alterações no cronograma previsto. Cordialmente, Prof. Dr. Amilton do Santos Junior Campinas, 26 de junho de 2019

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.449.883

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados os seguintes documentos:

- 1- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1387519_E1.pdf
- 2- TCLE_responsaveis_corrigido.pdf
- 3- assentimento_menor12anos_corrigido.pdf
- 4- termo_assentimento_12a18_corrigido.pdf
- 5- TCLE_controles_2_voluntarios_sem_transtornos_mentais_corrigido.pdf
- 6- TCLE_controles_1_mesmos_habitos_alimentares_corrigido.pdf
- 7- TCLE_grupo_caso_corrigido.pdf
- 8- Carta_de_adendo_ao_Comite_de_Etica_da_FCM.pdf
- 9- Projeto_CEP_06_2019_corrigido.pdf

Recomendações:

Sem.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto considerado aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.449.883

normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|---------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1387519_E1.pdf | 26/06/2019 21:15:07 | | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_responsaveis_corrigido.pdf | 26/06/2019 21:12:04 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | assentimento_menor12anos_corrigido.pdf | 26/06/2019 21:09:53 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | termo_assentimento_12a18_corrigido.pdf | 26/06/2019 21:09:42 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.449.863

| | | | | |
|---|--|------------------------|---------------------------|--------|
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_controles_2_voluntarios_sem_transtornos_mentais_corrigido.pdf | 26/06/2019 21:09:04 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_controles_1_mesmos_habitos_alimentares_corrigido.pdf | 26/06/2019 21:08:55 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_grupo_caso_corrigido.pdf | 26/06/2019 21:08:37 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Outros | Carta_de_adendo_ao_Comite_de_Etica_da_FCM.pdf | 26/06/2019 21:08:10 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_CEP_06_2019_corrigido.pdf | 26/06/2019 21:05:50 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Recurso Anexado pelo Pesquisador | carta_resposta_CEP.pdf | 22/03/2018 16:37:29 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | termo_assentimento_12a18.pdf | 22/03/2018 16:37:13 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_responsaveis.pdf | 22/03/2018 16:37:03 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_grupo_caso.pdf | 22/03/2018 16:36:51 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_controles_2_voluntarios_sem_transtornos_mentais.pdf | 22/03/2018 16:36:42 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_controles_1_mesmos_habitos_alimentares.pdf | 22/03/2018 16:36:34 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | assentimento_menor12anos.pdf | 22/03/2018 16:36:23 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | mednuclear_autorizacao.pdf | 22/03/2018 16:36:13 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material | Biorrepositorio.pdf | 22/03/2018 16:34:30 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.449.863

| | | | | |
|---|--|------------------------|------------------------------|--------|
| Biológico / Biorepositório / Biobanco | Biorrepositorio.pdf | 22/03/2018 16:34:30 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | biorrepositorio_mariosaad.pdf | 22/03/2018 16:33:45 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto.pdf | 10/03/2018 20:37:45 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Outros | comprovante_de_vinculo_institucional.p df | 27/01/2018 11:56:43 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Folha de Rosto | folha_de_rosto.pdf | 27/01/2018 11:55:00 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 11 de Julho de 2019

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de variáveis neurobiológicas, psicopatológicas e neuropsicológicas em pacientes com transtornos mentais graves em tratamento no HC-Unicamp

Pesquisador: Amilton dos Santos Júnior

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 83192918.9.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.563.355

Apresentação do Projeto:

Apresentação do Projeto:

Os transtornos mentais graves são o reflexo de uma complexa interação entre genes e diversos ambientes, através de processos dinâmicos que resultam em mudanças de curto e longo prazo na expressão gênica, interações celulares, formação de estruturas e circuitos neurais. Expressões dessas interações podem ser observadas no funcionamento neuropsicológico dos indivíduos, bem como na relação do mesmo com a realidade e em padrões de demonstração de afetividade e psicomotricidade. Estas interrelações são complexas, em múltiplos níveis, e incluem características específicas do indivíduo (fatores biológicos, genéticos e psicológicos), efeitos ambientais (cuidado parental, relacionamento interpessoal, exposição a eventos estressores) e psicossociais (rede de apoio, vizinhança, nível socioeconômico). Nos indivíduos com transtornos mentais graves, as habilidades de construção e representação das relações entre si mesmo e os outros, e de como usar estas representações de forma flexível para guiar o comportamento social, podem estar prejudicadas. Estudos de associações evidenciam ligação entre genes e a etiologia de transtornos mentais e demonstram a existência de uma sobreposição de polimorfismos genéticos nos fundamentos biológicos da suscetibilidade à doença mental, variando em todo o espectro clínico-psiquiátrico de apresentação de sintomas. A suscetibilidade genética de cada indivíduo com um determinado transtorno pode variar muito e a expressão desses genes pode depender da

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.583.355

particularidade de ambientes de risco. Evidências apontam para riscos substanciais de desenvolvimento de um transtorno mediado por fatores ambientais tóxicos; entretanto, deve existir marcada heterogeneidade na resposta das pessoas a tais riscos, com respeito a diferenças na probabilidade do desenvolvimento do transtorno em questão. Nesse sentido, observa-se que o mesmo estressor pode adquirir proporções devastadoras em um indivíduo, enquanto em outro pode promover o crescimento e o fortalecimento pessoal, dando origem ao conceito de resiliência. Experiências traumáticas precoces e maus tratos na infância apresentam ampla evidência empírica para o aumento do risco de depressão, transtorno afetivo bipolar, esquizofrenia, uso de substâncias psicoativas, transtornos de personalidade, risco de suicídio, comportamentos impulsivos e agressivos, além de condições somáticas como síndrome do cólon irritável, fibromialgia, síndrome da fadiga crônica, enxaqueca e obesidade. Evidências apoiam a associação das bactérias intestinais às rotas neurais, hormonais e imunológicas influenciando aos processos cognitivos e emocionais. A microbiota intestinal contribui para a patogênese de transtornos como a depressão, autismo, esquizofrenia e hiperatividade. Autores descreveram que, associados ao polimorfismo do gene da monoamina oxidase A (MAO-A) e os efeitos dos maus tratos sobre comportamento antissocial, foram seguidas diversas descobertas sobre a interação gene, ambiente e comportamentos externalizantes. Entre os polimorfismos associados ao controle dos impulsos e agressividade, destacam-se os genes da MAO-A, o do receptor de dopamina D4 (DRD4) e D2 (DRD2), do transportador de dopamina 1 (DAT1), a região polimórfica ligada ao transportador de serotonina (5-HTTLPR) e da catecol-O-metiltransferase (COMT). Pesquisas sobre as experiências traumáticas precoces se centraram no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), o qual é responsável pela manutenção da homeostase durante o estresse fisiológico. Outros trabalhos demonstraram a participação da testosterona e dos papéis neuroimunológicos, autonômicos e oxidativos, além de respostas neuroendócrinas não dependentes do eixo HHA. Descobertas recentes na biologia dos telômeros sugerem que os fatores como inflamação, estresse oxidativo, radiação, toxinas e maus tratos na infância reduzem os comprimentos dos mesmos. Esse encurtamento tem sido demonstrado em vários transtornos psiquiátricos, particularmente na depressão grave e esquizofrenia. Apesar do diagnóstico psiquiátrico ser eminentemente clínico, instrumentos padronizados auxiliares permitem a aplicação de dados em pesquisas epidemiológicas, documentação do atendimento, comunicação objetiva entre avaliadores, avaliação quanto à eficácia do tratamento realizado e mensuração do direcionamento dos recursos disponíveis. Em relação a esses instrumentos padronizados para adultos, as escalas diagnósticas elaboradas para crianças e adolescentes têm algumas peculiaridades, pois devem ser sensíveis às

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.583.355

especificidades das diferentes faixas etárias e asperguntas podem variar de acordo com o informante (professor, cuidador ou a própria criança/adolescente). A) Kiddle-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Life TimeVersion (K-SADS-PL). Trata-se de entrevistas semiestruturadas feitas tanto com os pais quanto comcrianças, aplicadas por psiquiatras com experiência na área de infância e adolescência, frente ànecessidade de julgamento clínico para a geração dos resultados. É um instrumento com finalidade deformular diagnósticos psiquiátricos, e não apenas detectar sintomas indicativos de problemas de saúdemental. O K-SADS é disponível em três versões: K-SADS-E (epidemiológica), KSADS-P/L (diagnósticosatuais e ao longo da vida) e K-SADS-P IVR (diagnósticos nos últimos 12 meses, incluindo medida degravidade dos sintomas). Considera-se a versão da brasileira da KSADS- PL como um instrumento válido, aser aplicado nas práticas clínica e de pesquisa envolvendo a saúde mental de crianças brasileiras. B)Escala de Inteligência Wechsler Abreviada – WASI. Além da identificação de transtornos psiquiátricos, éimportante que a avaliação da saúde seja realizada dentro de um contexto mais geral, sendo necessárioconsiderar diferentes fatores. Dentre eles, salienta-se o desenvolvimento cognitivo, pois seu prejuízo pareceestar especialmente relacionado a psicopatologias. O WASI é um instrumento de avaliação breve dainteligência, derivado do Wechsler Intelligence Scale for Children-III (WISCIII) e do Wechsler AdultIntelligence Scale-III (WAIS-III), destinado a sujeitos de 6 a 89 anos. Essa escala é composta por quatrosbtestes, sendo dois Verbais (Vocabulário e Semelhanças) e dois de Execução (Cubos e RaciocínioMatricial). A WASI fornece três medidas compostas: Quociente de Inteligência Total, de Execução e Verbal.C) Childhood Autism Rating Scale (CARS) é um instrumento que foi desenvolvido para diagnosticarautismo, distinguir casos de autismo leve, moderado e grave e discriminar entre autismo e retardo mental.As vantagens desse instrumento englobam a inclusão de itens que representam critérios diagnósticosvariados e que refletem a real dimensão da síndrome podendo ser útil para avaliar a resposta a tratamentosou intervenções. A CARS é aplicável a partir dos 2 anos de idade e os escores baseados na observaçãodireta são objetivos e facilmente quantificáveis. A versão em Língua Portuguesa da CARS (CARS-BR)apresentou boa consistência interna, validade discriminante, validade convergente e confiabilidade testere teste,em trabalho de validação que considerou uma amostra de crianças e adolescentes com autismo, tratados em regime ambulatorial de um hospital terciário brasileiro. D) Autism Mental Status Examination(AMSE). É o primeiro exame simplificado do estado mental que é disponível e especificamente estruturado para examinar sinais e sintomas de transtornos do espectro autista, com a vantagem de ser útil eabreviado, em relação aos instrumentos padronizados de referência. Apresenta excelente acurácia classificatória e confiabilidade aceitável,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.583.355

em relação a instrumentos mais elaborados considerados padrão-ouro, quando se considera um ponto de corte maior ou igual ao escore de 5 pontos. E) Child Behaviour Checklist (CBCL): é um dos instrumentos mais eficazes na quantificação de respostas de cuidadores sobre o comportamento da criança e adolescente e fornece o perfil de problemas comportamentais e de competência social em grupos síndrômicos, não sendo válido como instrumento diagnóstico. A competência social é agrupada em escalas de atividade, sociabilidade e escolaridade. Os problemas de comportamento são relacionados a questões de ansiedade, depressão, queixas somáticas, problemas de atenção, comportamento desafiador e comportamento agressivo, tendo por base a orientação do DSM-5. Os resultados ponderados na CBCL permitem classificar as crianças/adolescentes, nas categorias avaliadas, em: "não clínica", "limítrofe" e "clínica". Para as escalas sociais, os escores são considerados "clínicos" quando abaixo de 30, "limítrofes", entre 30 e 33, e "não clínicos", acima de 33. Para as escalas comportamentais, os escores são considerados "clínicos" quando acima de 70, "limítrofes", entre 67 e 70, e "não clínicos", inferior a 67. Para o escore total, "clínicos" são os que possuem pontuação acima de 63, "limítrofes", entre 60 e 63, e "não clínicos", abaixo de 60. As informações obtidas são úteis para comparar o funcionamento da criança/adolescente antes e após o tratamento, tornando possível quantificar as melhorias obtidas. F) Adult Behavior Check-List (ABCL): é um inventário de comportamentos de adultos entre 18 e 59 anos, respondido por familiares, amigos ou pessoas próximas do paciente, e tem por objetivo avaliar diversos aspectos de funcionamento adaptativo do adulto. Pode fornecer dados relevantes sobre as características da população atendida, bem como os tipos de problemas de comportamento que aparecem com mais frequência. Os problemas são relacionados a questões de ansiedade, depressão, queixas somáticas, problemas de atenção, hiperatividade, comportamento agressivo e de personalidade tendo por base a orientação do DSM-V e escalas síndrômicas. G) Escala de Agressividade Declarada de Yudofsky (Overt Aggression Scale, OAS): é um instrumento que mede, de forma objetiva, o grau de comportamento agressivo, por um período de tempo prolongado, em crianças e adultos. Os comportamentos agressivos são divididos em quatro categorias: agressão verbal; agressão física contra objetos; agressão física contra si próprio; e agressão física contra pessoas. O item intervenção descreve possíveis condutas assumidas frente à(s) conduta(s) agressiva(s) e seus escores. H) Aberrant Behavior Checklist (ABC) - tem o objetivo de avaliar a resposta ao tratamento medicamentoso em pacientes com deficiência intelectual moderada e grave. Pode ser aplicada por qualquer pessoa que tenha contato com o indivíduo a ser analisado, seja profissional da área de saúde, familiar ou professor. I) Behavior problems inventory (BPI-01) – O BPI-01 é um instrumento de rápida e fácil aplicação e é uma ferramenta de avaliação

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.583.355

do perfil comportamental de pessoas com deficiência intelectual(DI). Pode auxiliar no planejamento de estratégias de intervenção, visando à diminuição de comportamentos inadequados, que afetam o funcionamento adaptativo de indivíduos com DI. A estrutura e suporte das escalas permitem avaliar comportamento autolesivo, estereótipas e agressividade/comportamento destrutivo. J) World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) – é um instrumento genérico de avaliação, desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para fornecer um método padronizado de mensuração da saúde e deficiência de forma transcultural. Foi desenvolvido a partir de um conjunto abrangente de itens da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) suficientemente confiáveis e sensíveis para se mensurar a diferença ocasionada por uma dada intervenção. Avalia seis domínios: Cognição – compreensão e comunicação; Mobilidade – movimentação e locomoção; Autocuidado – lidar com a própria higiene, vestir-se, comer e permanecer sozinha(o); Relações interpessoais – interações com outras pessoas; Atividades de vida – responsabilidades domésticas, lazer, trabalho e escola; Participação – participar em atividades comunitárias e na sociedade. L) Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) – A Escala das Síndromes Positiva e Negativa é uma escala de quantificação psicopatológica de sintomas na esquizofrenia. É composta de três sub escalas, que rateiam o domínio sintomatológico positivo e negativo, além de sintomas gerais. A gravidade de cada sintoma é avaliada por sua proeminência, extensão e impacto sócio funcional. A avaliação se dá através de entrevista clínica estruturada e é complementada por dados informados pela família e pelo corpo clínico assistente. Tem 30 itens, que são pontuados de um a sete, com maior pontuação denotando maior gravidade. Com a PANSS é possível verificar a estabilidade clínica dos pacientes. M) Mini International Psychiatric Interview Plus (Mini plus) – A mini entrevista psiquiátrica, com duração média aproximada de 15 a 30 minutos, é utilizada para identificar transtornos psiquiátricos de acordo com o DSM e com a CID. O MINI-Plus explora sistematicamente todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia (data do início e duração dos transtornos, número de episódios) de 23 categorias diagnósticas do DSM-IV. Este instrumento foi utilizado para o diagnóstico de transtornos psiquiátricos na população em estudo e considerado o padrão-ouro com relação ao diagnóstico de transtornos psiquiátricos do eixo I (DSM-IV). N) Escala de avaliação da qualidade de vida de pacientes com esquizofrenia (QLS-BR) – A escala QLS-BR foi adaptada para os pacientes brasileiros com esquizofrenia e deve ser aplicada, em uma entrevista semiestruturada, por um profissional de saúde previamente treinado. Os fatores avaliados se referem a subjetividade, relações interpessoais, papel ocupacional e sobre objetos e atividades comuns. O tempo de aplicação dura aproximadamente 45 minutos. O) Pediatric Quality

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.563.355

of LifeInventory (PedsQL) – apresenta uma abordagem para a aferição de qualidade de vida relacionada à saúde em crianças e adolescentes, sendo composta por auto avaliação, destinada às crianças e aos responsáveis. O instrumento é composto por 23 itens, distribuídos nos domínios de funcionamento físico, social, emocional e escolar. O tempo de preenchimento leva de cinco a dez minutos. P) Young Quality of Life Instrument (YQOL) – é um instrumento com o objetivo de investigar a qualidade de vida de adolescentes, segundo sua auto percepção. Abrange os domínios pessoal, relacional, ambiental e geral, sendo indicado para jovens entre 11 e 18 anos. Q) World Health Organization of LifeInstrument – versão abreviada (WHOQOL-Bref) – instrumento desenvolvido para auto aplicação podendo ser aplicado em qualquer condição médica (psiquiátrica ou não) e sendo validado no Brasil. Todas as questões foram desenvolvidas para serem respondidas por quatro escalas tipo Likert de 5 pontos. A distribuição dos domínios desse instrumento se relacionam ao físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente com tempo de 5 a 10 minutos para preenchimento. R) Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) – é um instrumento autoaplicável em adolescentes e adultos. É usado para investigar antecedentes de abuso e negligência durante a infância. S) Self-Reporting Questionnaire 24 (SRQ-24) – é um instrumento composto por 20 questões sobre sintomas psíquicos e somáticos, como forma de rastreio para sintomas de humor, ansiedade e somáticos, e com a inclusão de quatro perguntas sobre sintomas psicóticos. T) Escala de avaliação de mania de Young (YMRS) – apresenta 11 itens referentes a sintomas centrais de um episódio de mania, permitindo avaliar a gravidade dos sintomas, tanto em pacientes ambulatoriais quanto internados. U) Escala Ravello – bateria de avaliação do perfil neuropsicológico para pacientes portadores de anorexia nervosa. V) Escala de Depressão de Hamilton – destina-se à avaliação de pacientes com transtorno de humor, contemplando as categorias de humor, cognitivas, somáticas, motoras, sociais e de ansiedade. X) Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) – desenvolvida com o objetivo de avaliar mudanças clínicas durante o tratamento de pacientes com depressão avaliando tristeza aparente e relatada, tensão interior, alteração de sono e apetite, dificuldade de concentração, lentidão, incapacidade de sentir e pensamentos pessimistas e suicidas. Z) Bateria cognitiva consensual MATRICS (Consensus Cognitive Battery) – destina-se à avaliação dos principais domínios cognitivos relevantes para a esquizofrenia e transtornos relacionados. Seus testes medem domínios cognitivos de velocidade de processamento, atenção/vigilância, memória de trabalho, aprendizagem verbal, aprendizagem visual, razão e resolução de problemas e cognição social. A prescrição de antipsicóticos não se restringe ao tratamento das psicoses. Essas medicações têm também efeitos através de mecanismos complexos sobre controle da agressividade e em problemas

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.583.355

comportamentais graves, associados a quadros disruptivos, autismo e outros transtornos do desenvolvimento. São ainda utilizados nos tratamentos de transtornos de déficit de atenção, transtorno do humor bipolar e transtorno obsessivo-compulsivo. A característica farmacológica chave de todos os fármacos com propriedades antipsicóticas é a sua capacidade de bloquear receptores D2 de dopamina, sendo que essa ação, apesar de ter se mostrado responsável pela eficácia terapêutica, também se associa a grande parte dos efeitos adversos. A medicação com propriedades antipsicóticas ideal deveria promover uma diminuição dos níveis séricos de dopamina na via mesolímbica, com controle dos sintomas psicóticos positivos (alucinações, delírios e alterações de comportamento); aumentasse-os na via mesocortical, atenuando sintomas negativos (estado deficitário de motivação, da emoção, do discurso e do pensamento); e que os mantivesse nos circuitos nigroestriatal e tuberoinfundibular, para se evitar os efeitos extrapiramidais e hiperprolactinemia, respectivamente. Baseado nessa perspectiva, ocorre a distinção entre antipsicóticos convencionais, ou de primeira geração, e antipsicóticos atípicos, ou de segunda geração, sendo que estes se destacariam dos primeiros por tenderem a se associar a menos sintomas extrapiramidais e/ou possuir ação terapêutica sobre sintomas negativos. A risperidona e seu metabólito ativo, 9-OH-risperidona, promovem efeito terapêutico através do antagonismo serotoninérgico (5-HT₂) e dopaminérgico. Sabe-se que pode exercer também influências em outras vias, como receptores dopaminérgicos não D₂ (agonista D₁>D₄>D₃), receptores adrenérgicos alfa-1 e alfa-2 (antagonista), receptores histamínicos H₁ (antagonista), dentre outros. A risperidona está associada a ganho de peso moderado, síndrome metabólica, hiperprolactinemia, efeitos extrapiramidais, sedativos e hipotensores. A olanzapina atua como antagonista nos receptores de serotonina 5HT_{2A}, de dopamina D₂, de muscarínicos M₁, histamínicos H₁ e adrenérgicos alfa₁. Seu uso está associado a ganho de peso e sonolência excessivas, risco cardiometabólico, pelo aumento dos níveis de triglicerídeos, colesterol total e LDL em jejum e também pela resistência à insulina. A quetiapina e seu metabólito, a norquetiapina, também apresentam um antagonismo nos receptores de serotonina 5HT_{2A} e dopamina D₂, mas, dependendo da dosagem, diferentes efeitos terapêuticos e efeitos colaterais são registrados. Dosagem de até 50mg/d consiste principalmente em antagonismo do receptor de histamina H₁ tendo propriedades sedativas e hipnóticas. Em doses antidepressivas, cerca de 50-300mg/d, o perfil de ligação da quetiapina ocorre nos receptores D₂, 5HT_{2A}, 5HT_{2C} e 5HT_{1A} e inibição do transportador de noradrenalina. Em doses de 300 a 800mg/d a quetiapina possui perfil de ação antipsicótico e ações em receptores serotoninérgicos, muscarínicos e alfa-adrenérgicos, além do bloqueio histamínico H₁. A clozapina e seu metabólito, norclozapina, atuam

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.563.355

como antagonista dos receptores de serotonina 5HT_{2A} e D₂ de dopamina. Reconhecido como o primeiro antipsicótico "atípico", causa poucos efeitos colaterais extrapiramidais. A clozapina também é o único antipsicótico documentado como capaz de reduzir o risco de suicídio em pacientes com esquizofrenia. Possui propriedades anti serotoninérgicas e fraca atividade bloqueadora de dopamina em receptores D₁, D₂, D₃ e D₅, mas demonstra elevada potência de bloqueio em receptores D₄. Ademais, tem potente efeito anti alfa-adrenérgico, anticolinérgico, anti-histaminico e inibidor da reação de alerta. O perfil de efeitos colaterais conhecidos, baseados em estudos com populações adultas, são o ganho de peso e maior risco cardiometabólico, com elevação dos níveis plasmáticos de triglicerídeos em jejum e aumento da resistência à insulina, agranulocitose em 0,5 a 2% dos pacientes, outras alterações de crase sanguínea, redução do limiar convulsivo (principalmente com doses acima de 450mg diários), sedação, hipotensão, aumento de risco de miocardite e cardiomiopatia, salivação excessiva, constipação intestinal e ileoparalítico. As recomendações para o uso de antipsicóticos preferem seu uso em monoterapia, mas, em muitos casos, sua prescrição ocorre associada a outros fármacos. Na clínica psiquiátrica não é incomum o registro de mais de um transtorno mental no mesmo paciente, de forma que as associações de medicamentos são realizadas quando o objetivo é o tratamento de agrupamentos de sintomas distintos, ou comorbidades psiquiátricas. Além disso, mesmo no tocante de um único sintoma, a associação de medicamentos pode ocorrer, visando à potencialização de efeitos dos medicamentos ou, ainda, à terapia adjuvante para manejo de efeitos adversos. A Escala UKU (Ugvalg for Kliniske Undersgelseser) de Efeitos Colaterais é uma entrevista semiestruturada realizada com o paciente e complementada por observação clínica, num total de 48 perguntas, desenvolvidas para avaliação de efeitos colaterais medicamentosos. Compreende quatro grupos de efeitos colaterais: psíquicos (dez itens versando sintomas de concentração, astenia, sedação, memória, depressão, inquietação, alteração do sono e indiferença emocional), neurológicos (oito perguntas sobre distonia, rigidez, hipo/hipercinesia, tremor, acatisia, convulsão e parestesia), autonômicos (11 itens sobre alterações visuais, salivação, náusea, diarreia ou constipação, micção, tontura, palpitação e sudorese) e outros 19 (questionamentos sobre alterações dermatológicas, peso, menstruais, galactorreia, libido, cefaleia, dependência física e dependência psíquica). Cada item é avaliado numa escala de zero (ausente) a três (grave) e, para cada um deles, é assinalada a eventual relação causal com a medicação em uso (improvável, possível e provável). Há também um item de avaliação global da interferência dos efeitos colaterais no desempenho diário do paciente, que varia de 0 (sem efeitos colaterais), a três (efeitos colaterais interferindo marcadamente no desempenho). Esses itens são julgados tanto pelo paciente como pelo médico. Outro item avalia a consequência da interferência:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.563.355

dezero (nenhuma ação) a três (necessidade de descontinuação da medicação). A maioria dos sintomas reflete os últimos três dias, exceto para aqueles nos quais a base de cálculo terá um período mais longo que 72 horas, conforme especificado no manual (exemplo: peso, alteração menstrual, convulsão, dependência física e/ou psíquica).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar as variáveis neurobiológicas, psicopatológicas e neuropsicológicas em pacientes com transtornos mentais graves do HC-Unicamp, internados ou em acompanhamento ambulatorial.

Objetivo Secundário:

Nos pacientes com idades entre oito e 59 anos, portadores de transtornos mentais graves, em tratamento no HC-Unicamp com medicamentos da classe antipsicótica, avaliar:- Inteligência, funções executivas e cognição social- Expressividade não-verbal;- Possíveis alterações metabólicas e hormonais;- Deposição de gordura bege/marrom;- Concentração sérica dos antipsicóticos utilizados e seus metabólitos;- Concentrações de citocinas pró e anti-inflamatórias;- Comprimento dos telômeros e possíveis associações com experiências traumáticas;- Microbiota intestinal dos pacientes (este item será avaliado em familiares também);- Possíveis padrões específicos de proteinômica, metaloproteinômica, metabolômica e lipidômica no soro;- Estrutura e funcionamento cerebral relacionados a agressividade, medianteressonância magnética de crânio e eletroencefalograma;- Composição corporal e densitometria óssea dos pacientes;- Alterações eletrocardiográficas nos pacientes em uso de psicofármacos; - Polimorfismos dos genes dos citocromo CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4 ligados ao metabolismo dos principais fármacos utilizados no controle dos impulsos, agressividade e sintomas psicóticos;- Polimorfismos dos genes da leptina (LEP) e do receptor 4 de melanocortina -(MC4R) ligados a obesidade;- Polimorfismos de genes ligados a comportamentos agressivos e impulsivos (gene do receptor de dopamina D2 (DRD2) e D4(DRD4), gene do transportador de serotonina (5-HTT) e da região polimórfica ligada ao transportador de serotonina (5-HTTLPR), polimorfismos do gene da COMT158, da MAO-A) - Polimorfismos do locus A do gene HLA-DQB1, HLA-Cw7 e HLA-B38, ligados a agranulocitose em pacientes com uso de clozapina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Para a realização dos exames de sangue serão necessários 40ml de sangue venoso. Os riscos associados a esse procedimento são mínimos, podendo ocorrer dor e/ou equimoses (manchas roxas) no local da coleta e, raramente, contaminação por microrganismos. O desconforto

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.583.355

será mínimo, pois, em geral, essa coleta é realizada em veia do braço, por profissional de enfermagem treinado e habilitado para realizá-la. A realização de exame de imagem cerebral por ressonância magnética ocorre em aparelho fechado podendo ocorrer claustrofobia. Não será realizado exame de ressonância em paciente com marca-passo cardíaco ou objetos metálicos em seu corpo, como por exemplo um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral. O exame da composição corporal não requer preparo específico, não é invasivo, a radiação é extremamente baixa, semelhante à radiação que recebemos num dia de sol e tem duração de 10 a 15 minutos. A avaliação da gordura marrom é feita através de uma fotografia feita por máquina de termometria semelhante a uma câmera fotográfica e sem qualquer desconforto físico.

Benefícios: A participação no estudo terá a vantagem de permitir que os medicamentos utilizados no seguimento médico-psiquiátrico sejam pesquisados quanto ao seu perfil de efeitos adversos e potenciais complicações decorrentes de seu uso. Os resultados dos estudos deverão ser transmitidos durante o acompanhamento dos pacientes sujeitos da pesquisa, que receberão as orientações necessárias quando estes exames apresentarem alterações clinicamente significativas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo está bem escrito, detalhado e claro. A metodologia é adequada e factível. Trata-se de um estudo com recortes: - Transversal: sujeitos abordados durante internação na enfermaria de psiquiatria do Hospital das Clínicas da Unicamp - HC Unicamp - e sujeitos em seguimento psiquiátrico ambulatorial no mesmo serviço; - Longitudinal: para os sujeitos que permanecerem em acompanhamento no serviço, após as avaliações iniciais. A classificação dos possíveis transtornos mentais e comportamentais dos sujeitos da pesquisa será baseada na aplicação dos seguintes instrumentos: Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - Present and Life Time Version (K-SADS-PL), Childhood Autism Rating Scale (CARS), Autism Mental Status Examination (AMSE), a Escala de Inteligência Weschler Abreviada (WASI), a Child and Behavior Check List (CBCL), Adult Behavior Check-List (ABCL) e Escala de Agressividade Declarada de Yudofsky (Overt Aggression Scale, OAS), Aberrant Behavior Checklist (ABC); Behavior problems inventory (BPI-01J); Barrat impulsiveness scale (BIS-11); World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0); Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS); Mini International Psychiatric Interview (Mini plus); Escala de avaliação da qualidade de vida de pacientes com esquizofrenia (QLS-BR); Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQLP); Young Quality of Life Instrument (YQOLQ); World Health Organization of Life Instrument - versão abreviada (WHOQOL-Brief), o questionário Childhood Trauma Questionnaire (CTQ); Self-Reporting Questionnaire (SRQ);

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.583.355

Escala de avaliação de mania de Young (YMRS); Bateria de Ravello; Escala de Depressão de Hamilton; Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS); Bateria cognitiva consensual MATRICS. Os participantes da pesquisa serão avaliados quanto ao sexo (masculino e feminino), data de nascimento, cor da pele (branca, negra, parda, amarela, indígena). Exame clínico geral com medidas do peso em quilogramas, estatura em pé em metros, circunferência da cintura abdominal em centímetros e aferição de pressão arterial em mmHg ocorrerão nos períodos de início, dois, seis, 12 e 24 meses do tratamento dos indivíduos com transtornos mentais. Para os familiares apenas uma avaliação na data da entrevista. Além disso, será pesquisada a história pessoal de tabagismo (nº cigarros/dia e há quanto tempo); alcoolismo (tipo de bebida, dose diária e há quanto tempo); atividade física (tipo de atividade, frequência semanal e tempo por dia da semana). A mensuração dos efeitos colaterais causados pelos medicamentos psicotrópicos será feita através da aplicação da Escala UKU de efeitos colaterais no momento inicial e aos dois, seis, 12 e 24 meses de tratamento. A quantificação sérica das dosagens dos antipsicóticos serão feitas com dois, seis, 12 e 24 meses do tratamento, através do método HPCL (High-Performance Liquid Chromatography), a serem realizadas no Departamento de Farmacologia - FCM - UNICAMP. A mensuração da glicose (método enzimático colorimétrico); insulina (método imunofluorimétrico); colesterol total (método enzimático colorimétrico); LDL-colesterol; HDL-colesterol (método enzimático colorimétrico); triglicérides (método enzimático colorimétrico); Aspartato aminotransferase - AST (método de cinética no ultravioleta otimizada); Alanina aminotransferase - ALT (método de cinética no ultravioleta otimizada); T4 livre (quimioluminescência); TSH (quimioluminescência); prolactina (quimioluminescência); hemograma (método automatizado com eventual estudo morfológico em esfregaços corados). O perfil inflamatório com dosagem de TNF alfa, IL1b, IL6 e IL10, PCR e VHS (ELISA Phoenix Pharmaceuticals) e cortisol basal (quimioluminescência), testosterona sérica total e livre (radioimunoensaio). Estes exames serão coletados após 12 horas de jejum e realizados no Laboratório de Patologia Clínica do HC - UNICAMP entre 7 e 9h da manhã.

A coleta de 40 mL de sangue venoso total em tubo à vácuo com EDTA (não necessita jejum), seguida de extração do DNA genômico pela técnica de lise com proteinase K 80 e determinação dos seguintes SNPs por PCR (polymerase chain reaction) conforme técnica específica utilizando enzimas de restrição e primers alelo-específicos, no Laboratório de Genética Humana do Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG) - UNICAMP:

gene CYP2D6 : SNP 188C/T (CYP2D6*10)

gene CYP1A2: SNP 1545C > T (rs2470890)

gene CYP3A4: CYP3A4*1B

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.583.355

gene HTR2C : SNP -759C/T e p.C23S G/C

gene DRD2 : SNP -141C Ins/Del e -241A/G

gene LEP : SNP -2548A/G

gene MC4R : SNP rs17782313

A detecção do comprimento e possível encurtamento dos telômeros em leucócitos e em células mononucleares do sangue periférico através da técnica de reação em cadeia de polimerase, em tempo real (qPCR), realizada durante a internação ou no período de seguimento ambulatorial, com segunda medida após 12 meses de tratamento (107). Para a análise dos perfis das citocinas pró e anti-inflamatórias, a pós coleta de sangue será realizado o processamento bioquímico das amostras. O sangue será centrifugado a 1200g por 10 min a temperatura ambiente. O soro, sobrenadante, será aliquoteado e armazenado a -80 °C. As concentrações séricas de insulina, leptina, adiponectina, TNF-alfa, IL-6, IL-10, IL-1beta e TGF-beta serão medidas por kits de ELISA, seguindo as instruções do fabricante.

A realização de eletrocardiograma será realizada nos pacientes no início do tratamento medicamentoso e após dois, seis, 12 e 24 meses. Serão avaliados ritmo, frequência cardíaca, bloqueios na condução cardíaca possíveis sobrecargas.

Avaliação da amígdala, córtex pré-frontal e estriado, incluindo a pesquisa do volume e possível presença de gliose nas estruturas. A ressonância magnética de crânio, estrutural e funcional, será realizada em um aparelho 1.5 GE MRI scanner (GE Healthcare, Waukesha, WI). Para imagem funcional, serão obtidas 500 imagens adquiridas em 30 minutos. O EEG será obtido com resolução de 12 bits, filtros de 0,5 e 35Hz, em 200 amostras por segundo, com equipamento Braintech 3.0 (EMSA Equipamentos Médicos). A impedância dos eletrodos será mantida abaixo de 10kW. O exame será realizado com os sujeitos em decúbito dorsal, em ambiente de silêncio e baixa luminosidade. Os eletrodos serão colocados segundo o sistema internacional 10-20 16, com utilização adicional de dois eletrodos aplicados a 1 cm abaixo (lado esquerdo) e acima (lado direito) do ângulo externo da fenda palpebral, com o objetivo de avaliar os movimentos oculares. Os eletrodos auriculares interligados constituirão a referência. O registro ocorrerá durante três períodos alternados de 2 minutos em repouso com os olhos fechados e 2 minutos com os olhos abertos e será realizada hiperventilação por 3 minutos.

Será realizada no Laboratório de Investigação Clínica em Resistência à Insulina (LICRI), da FCM / Unicamp. O DNA total da microbiota intestinal será extraído com o kit de DNA Plus Stool PSP Spin (STRATEC Biomedical AG, Alemanha), um sistema integrado para coleta, transporte e armazenamento de amostras de fezes e posterior purificação de DNA seguindo as instruções do

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.583.355

fornecedor. Para o preparo das bibliotecas serão necessários 12,5 ng de DNA por amostras, 5 mM deprimers (ou iniciadores) específicos para a amplificação da região altamente conservada (V3 e V4) do gene 16S bacteriano e 12,5 μ L do pré-mix 2x KAPA HIFI hotStart (Manufacturing, R&D Cape Town, South Africa). Posteriormente serão utilizadas, para o preparo das bibliotecas, com o kit Illumina Miseq DNA SamplePreparation v3 com código de barra para cada amostra. O sequenciamento será realizado no equipamento Illumina Miseq do Laboratório de Genética Molecular. Para análise da metagenômica, os dados serão processados pela plataforma Miseq (Illumina) e analisados utilizando o software Illumina 16S Metagenomics que executa a classificação taxonômica da região v3/v4 do gene 16S rRNA por meio do banco de dados GreenGenes, utilizando o algoritmo de classificação taxonômica RDP Naive Baye. Com os dados obtidos da plataforma, será realizada análise estatística pelo Test t de Student, não pareado, com nível de significância de 5% ($p < 0,05$), sendo os resultados expressos como média \pm erro padrão da média. O presente estudo tem o objetivo de avaliar características expressivas e atividades motoras de pacientes que estejam passando por episódios iniciais de psicose, sem diagnóstico bem definido, de maneira a investigar se o comportamento expressivo pode auxiliar na avaliação diagnóstica e prognóstica. As avaliações do comportamento expressivo e atividade motora serão feitas durante o período da internação e após alta hospitalar, durante atendimento ambulatorial, para verificar a existência de alterações não verbais que sugiram melhora do quadro clínico. A comunicação não verbal será avaliada por meio dos instrumentos: etograma, que avalia a presença de categorias comportamentais exibidas durante entrevistas semiestruturadas filmadas; actígrafo, para registro contínuo da atividade motora durante as entrevistas; e escalas de registro de perturbações no ritmo circadiano e de impressões expressivas não verbais observadas pelo entrevistador durante a entrevista. Para o grupo de pacientes, as entrevistas serão realizadas durante a internação hospitalar (T1), após 2 - 8 semanas da alta (T2) e após 10 meses da alta (T3), quando estarão em atendimento ambulatorial. Os mesmos intervalos de tempo serão utilizados para a realização das entrevistas do grupo controle. A primeira etapa de uma análise metabólica e lipídica consiste no preparo da amostra. Os lipídeos serão extraídos das amostras de soro por meio de extração líquido-líquido em microescala, usando os solventes clorofórmio e metanol em proporção 2: 1 (v/v) – método de Bligh & Dyer. Os lipídeos estarão na fase orgânica e os metabólitos mais polares na fase aquosa. No decorrer do projeto, novos métodos de extração deverão ser testados. As análises por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas serão realizadas em um espectrômetro de massas ESI-QTOF 6550 (Agilent) acoplado a um cromatógrafo líquido UHPLC 1290 (Agilent), disponíveis no Laboratório Thomson de Espectrometria de Massas. Deverão ser

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.583.355

testadas diferentes colunas para a separação dos lipídeos e metabólitos, tais como Titan C18 1,9 m (Supelco), BEH C8 1,7 m (Waters) e BEH HILIC 1,7 m (Waters), todas com dimensões 100x 2,1 mm. A aferição da temperatura do tecido adiposo bege/marrom será feita através de uma câmera com infravermelho (FLIR T450sc, FLIR Systems, Inc. Wilsonville, USA). As imagens serão da região torácica/cervical de cada paciente, com uma resolução de 320x240 pixels e uma sensibilidade à temperatura/NETD de <math><40 \text{ mK}@ + 30^\circ\text{C}</math>. As imagens serão apresentadas em formato de alto contraste napaleta de cores arco-íris disponível no software FLIR Tools IR. As modificações nos diferentes componentes da composição corporal e densitometria óssea serão determinadas pela técnica de absorptometria radiológica de dupla energia (DEXA), em equipamento da marca Lunar, modelo DPX (Lunar Radiation Corporation, Madison, Wisconsin, USA), mediante escaneamento de corpo inteiro, para a determinação da gordura corporal relativa (% gordura), massa de gordura (MG), massa livre (isenta) de gordura (MIG) e conteúdo mineral ósseo (CMO). Para tanto, os sujeitos ficarão posicionados na área de escaneamento do equipamento, de modo que a linha sagital demarcada nessa área passe sob o centro de alguns pontos anatômicos, como o crânio, a coluna vertebral, a pélvis e as pernas. Os sujeitos serão medidos trajando avental, sem o uso de qualquer objeto de metal que possa interferir nas medidas. O local dos exames será o Departamento de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas (HC) da Unicamp. Todos os dados serão arquivados e analisados utilizando-se o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) versão 16.0. Serão realizadas inicialmente análises descritivas dos dados (medidas de frequência, posição e dispersão). Serão também realizados: testes de normalidade para as variáveis de distribuição contínua; tabelas de frequência cruzada pelos testes de qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas; testes de associação e de correlação, paramétricos ou não paramétricos (dependendo da normalidade ou não da distribuição contínua); análises de regressão linear simples e múltipla para avaliar variáveis que se associem a piores escores nas aferições de agressividade. O nível de significância será de 5%.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Além do relatório de pesquisa, foi encaminhada a folha de rosto da CONEP assinada pelo pesquisador e complementada por autorização do Coordenador de Assistência do HC/FCM/Unicamp. No TCLE a linguagem é clara. Constam o título completo da pesquisa e o nome de um dos pesquisadores responsáveis. A justificativa da necessidade da pesquisa está clara. São descritos os riscos e benefícios. Está explicado como será feito o acompanhamento. Está claro o direito de recusa, e que a recusa não acarretará em consequências para o participante da pesquisa. Está claro que haverá confidencialidade dos dados. Está claro que o TCLE será

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.583.355

elaborado em duas vias, e que o participante irá receber uma delas. Há dados do CEP, e formas de contato com o pesquisador. Há campo para a rubrica do participante e do pesquisador nas páginas do TCLE. Constatam no TCLE dados sobre possíveis ressarcimentos e o Termo de Responsabilidade do Pesquisador, no qual o mesmo assegura ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Está claro que haverá coleta e armazenamento de material biológico e foi encaminhado o regulamento do biorrepositório.

Recomendações:

Caso o pesquisador insira na pesquisa participantes menores de idade para o grupo controle (grupo coleta de fezes e grupo coleta de sangue) o pesquisador deverá aplicar o TCLE direcionado ao responsável legal pelo menor participante da pesquisa e o termo de assentimento para o menor.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Lista de pendências e inadequações não atendidas emitidas no parecer CEP Nº2.547.954:

TCLE controle_

1:1-No item desconfortos e riscos o pesquisador informa sobre o procedimento para a coleta em frasco específico. Não foram apresentados os riscos da pesquisa. De acordo com a Resolução CNS nº 466 de 2012, item V, toda pesquisa com seres humanos envolve riscos em tipos e gradações variadas. Ressalte-se ainda o item II.22 da mesma resolução que define como "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". Dessa forma, solicita-se que os riscos da pesquisa sejam expressos de forma clara no TCLE, bem como a apresentação das providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições que possam vir a causar algum dano ao participante de pesquisa. Caso não consiga dimensionar o risco da pesquisa descreva que não há riscos previsíveis. Em termos de desconforto, informe sobre o desconforto para o participante em relação ao procedimento para a coleta de fezes.

Resposta (1): O novo TCLE contempla as seguintes informações: "Para a realização da coleta de fezes será fornecido frasco específico contendo colher coletora e as orientações pertinentes para evitar contaminação das fezes por urina. Coletar uma amostra de fezes muitas vezes é uma tarefa desagradável pelo incomodo do odor e trabalho de limpeza para o paciente e quem o ajuda."

Análise (1): Novamente esclarecemos sobre as seguintes informações descritas no item "Riscos e desconfortos": "Para a realização da coleta de fezes será fornecido frasco específico contendo colher coletora e as orientações pertinentes para evitar contaminação das fezes por urina.". Estas

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.583.355

informações referem-se ao procedimento para coletar as fezes e não aos riscos e devem ser descritas no item "Procedimentos" e não no item "Riscos e Desconfortos". Solicitamos que o item "Riscos e Desconfortos" seja adequado para: "Não existem riscos previsíveis em participar desta pesquisa. Coletar uma amostra de fezes muitas vezes é uma tarefa desagradável e desconfortante pelo incomodo do odor e trabalho de limpeza para o participante da pesquisa e quem o ajuda". **PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

Resposta (2): As adequações foram realizadas.

Análise (2): **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

2- O pesquisador deve descrever os benefícios esperados. Seja claro, simples e direto. Evite exagerar benefícios e vantagens potenciais. Não tente "convencer" o potencial participante da pesquisa. O que se espera é o esclarecimento, não o "convencimento". Não cite como benefícios os possíveis resultados da pesquisa (que podem não vir a ocorrer) nem tratamentos que independem da participação na pesquisa. Lembramos que a única maneira de amenizar o fato do participante não ter benefícios diretos com o estudo é informar diretamente e adequadamente isto a ele e relatando os benefícios indiretos, para que possa decidir livremente se participará ou não.

Resposta (1): O TCLE foi adequado e contempla as seguintes informações: "Entendo que a participação no estudo terá a vantagem de permitir que sejam comparados a flora intestinal entre mim e meu familiar acompanhando no HC-Unicamp. Entendo que não terei benefícios diretos em participar da pesquisa."

Análise (1): Não é adequado que o corpo do TCLE seja escrito como declaração, já que isto pode reduzir a autonomia do indivíduo. Exemplo: "Entendo que (...)" ou "(...)a flora intestinal entre mim e meu familiar acompanhando (...)". As sentenças devem ser redigidas com afirmações do pesquisador dirigidas ao participante de pesquisa. Além do mais, o pesquisador não informou os possíveis benefícios da pesquisa, ou seja, os benefícios indiretos. Comparar a flora intestinal do participante da pesquisa e do seu familiar não é um benefício direto e também não será o benefício indireto (da pesquisa). Benefícios indiretos são coletivos em termos de conhecimento, retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa. Solicitamos adequações. **PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

Resposta (2): As adequações foram atendidas.

Análise (2): **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

TCLE controle_2

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.583.355

3- Informar além dos benefícios indiretos descritos (Benefícios da pesquisa), que os participantes não terão benefícios diretos em participar da pesquisa.

Resposta (1): Foi anexada uma nova versão do TCLE que contemplam as seguintes informações sobre os benefícios: "Entendo que a participação no estudo terá a vantagem de permitir que pacientes com transtornos mentais graves sejam comparados a mim e pesquisados quanto ao perfil de efeitos adversos e potenciais complicações decorrentes dos tratamentos medicamentosos a eles administrados. Entendo que não terei benefícios diretos em participar da pesquisa. Receberei as orientações necessárias quando estes exames apresentarem alterações clinicamente significativas."

Análise (1): Os benefícios indiretos e diretos descritos estão adequados, mas não é adequado que o corpo do TCLE seja escrito como declaração, já que isto pode reduzir a autonomia do indivíduo. Exemplo: "Entendo que (...)" , "Receberei as orientações (...)" ou "(...)sejam comparados a mim (...)" .As sentenças devem ser redigidas com afirmações do pesquisador dirigidas ao participante de pesquisa. Solicitamos adequações. **PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA.**

Resposta (2): As adequações foram realizadas.

Análise (2): **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

Projeto detalhado

5- Em pesquisas cujos convidados sejam menores de idade, é necessário à anuência do participante da pesquisa através do termo de assentimento livre esclarecido, sem prejuízo da assinatura do termo de consentimento livre esclarecidos de seus responsáveis legais. Tais participantes devem ser esclarecidos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa lhes acarretar, na medida de sua compreensão e respeitados em suas singularidades. Acrescentar o termo de assentimento livre e esclarecido para anuência dos menores participantes da pesquisa. Tais participantes devem ser esclarecidos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta etapa possa lhe causar, na medida de sua compreensão e respeitados em suas singularidades. Ressalta-se ainda que em virtude da possibilidade de ter criança abaixo de 12 anos, é necessário que seja elaborado dois termos de assentimentos distintos, pertinentes às diferentes faixas etárias. Para isso, é possível utilizar inclusive do recurso de imagens.

Resposta (1): Foi anexado o Termo de Assentimento

Análise (1): Conforme descrito na pendência emitida: "(...)é necessário à anuência do participante

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.563.355

da pesquisa através do termo de assentimento livre esclarecido, sem prejuízo da assinatura do termo de consentimento livre esclarecidos de seus responsáveis legais." e "Ressalta-se ainda que em virtude da possibilidade de ter criança abaixo de 12 anos, é necessário que seja elaborado dois termos de assentimentos distintos, pertinentes às diferentes faixas etárias.". Não foi encontrado o TCLE direcionado ao responsável legal pelo menor participante da pesquisa ou pelo maior de idade participante da pesquisa que se encontre em situação de substancial diminuição em sua capacidade de decisão (pessoas com transtorno ou doença mental). O termo de Assentimento foi redigido para o grupo caso. Estas crianças tem capacidade cognitiva para compreender este documento? Caso não tenham, somente deverá ser aplicado o TCLE direcionado ao responsável legal pelo menor. Portanto, solicitamos que seja apresentado o TCLE direcionado para o responsável legal pelo menor participante da pesquisa ou para o maior de idade participante em situação de substancial diminuição em sua capacidade de decisão, o termo de assentimento para os menores de idade participantes do grupo controle. Nestes caso, em virtude da possibilidade de ter crianças abaixo de 12 anos, é necessário que seja elaborado dois termos de assentimentos distintos, pertinentes às diferentes faixas etárias. Para isso, é possível utilizar inclusive do recurso de imagens" (Qualquer dúvida entre em contato com o CEP). **PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

Resposta (2): Foi anexado o TCLE (caso) direcionado ao responsável legal do menor e os termos de assentimentos para os menores (2 faixa etárias)

Análise (2): Caso o pesquisador insira na pesquisa participantes menores de idade para o grupo controle (grupo coleta de fezes e grupo coleta de sangue) o pesquisador deverá aplicar o TCLE direcionado ao responsável legal pelo menor participante da pesquisa e o termo de assentimento para o menor. **PENDÊNCIA ATENDIDA COM RECOMENDAÇÕES (VIDE ITEM ACIMA RECOMENDAÇÕES).**

6-É mencionado no projeto que os exames de ressonância e Dexa serão realizados no departamento de Medicina Nuclear HC – UNICAMP. Esclarecer se estes exames serão realizados na rotina de atendimento do HC ou na pesquisa vinculado ao CEPID e anexar a carta de autorização do departamento de Medicina Nuclear para a realização destes procedimentos.

Resposta (1): Segundo informações contempladas na carta resposta: "Os exames serão realizados na rotina de atendimento do HC. Inserimos a carta de autorização do departamento de Medicina Nuclear nos anexos."

Análise (1): Não localizamos a carta de autorização. **PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

Resposta (2): Foi anexada a carta de autorização para a coleta de dados (mednuclear_ autorizacao).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.563.355

pdf 22/03/2018 16:36:13)

Análise (2): PENDÊNCIA ATENDIDA.

8_ As amostras de fezes serão armazenadas seguindo o mesmo procedimento do armazenamento das amostras de sangue? Se não, o regulamento do biorrepositório deverá ser adequado com procedimentos específicos para estas amostras.

Resposta: Segundo informações contempladas na carta resposta: "Não, as fezes serão armazenadas em biorrepositório próprio e de responsabilidade do Prof. Dr. Mario José Abdalla Saad. Inserimos o regulamento de biorrepositório conforme modelo enviado pela equipe de apoiadores da CEP."

Análise: Não localizamos o Regulamento do Biorrepositório sob responsabilidade do Prof. Dr. Mario José Abdalla Saad. PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

Resposta (2): Foi inserido o regulamento do biorrepositório para as amostras fecais (biorrepositorio_mariosaad.pdf 22/03/2018 16:33:45)

Análise (2): PENDÊNCIA ATENDIDA.

APROVADO COM RECOMENDAÇÕES (VIDE ITEM ACIMA RECOMENDAÇÕES)

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.563.355

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|---------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1056417.pdf | 22/03/2018 16:41:53 | | Aceito |
| Recurso Anexado pelo Pesquisador | carta_resposta_CEP.pdf | 22/03/2018 16:37:29 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | termo_assentimento_12a18.pdf | 22/03/2018 16:37:13 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de | TCLE_responsaveis.pdf | 22/03/2018 16:37:03 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.563.355

| | | | | |
|---|--|------------------------|------------------------------|--------|
| Ausência | TCLE_responsaveis.pdf | 22/03/2018 16:37:03 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_grupo_caso.pdf | 22/03/2018 16:36:51 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_controles_2_voluntarios_sem_transtornos_mentais.pdf | 22/03/2018 16:36:42 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_controles_1_mesmos_habitos_alimentares.pdf | 22/03/2018 16:36:34 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | assentimento_menor12anos.pdf | 22/03/2018 16:36:23 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | mednuclear_autorizacao.pdf | 22/03/2018 16:36:13 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | Biorrepositorio.pdf | 22/03/2018 16:34:30 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | biorrepositorio_mariosaad.pdf | 22/03/2018 16:33:45 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto.pdf | 10/03/2018 20:37:45 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Outros | comprovante_de_vinculo_institucional.pdf | 27/01/2018 11:56:43 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Folha de Rosto | folha_de_rosto.pdf | 27/01/2018 11:55:00 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.563.355

CAMPINAS, 26 de Março de 2018

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

9.2 - TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – GRUPO CASO

Título da pesquisa

“Avaliação de variáveis neurobiológicas, psicopatológicas e neuropsicológicas em pacientes com transtornos mentais graves em tratamento no HC- Unicamp”

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Amilton dos Santos Júnior - Professor Doutor – Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria – FCM – Unicamp.

Pesquisadores envolvidos: Dr. Mario José Abdalla Saad (Médico, Professor Titular de Clínica Médica); Prof. Dr. Lício Augusto Velloso (Médico, Professor Titular de Clínica Médica); Prof. Dr. Gil Guerra Júnior (Médico, Professor Titular de Pediatria); Prof. Dr. Paulo Dalgalarondo (Médico, Professor Titular de Psiquiatria); Prof. Dr. José Antonio Rocha Gontijo (Médico, Professor Doutor de Clínica Médica); Profa. Dra Eloisa Helena Rubello Valler Celeri (Médica, Professora Doutora de Psiquiatria); Profa. Dra. Alessandra Sussulini (Química, Professora Doutora); Prof. Dr. Celso Dario Ramos (Médico, Professor Doutor de Medicina Nuclear); Profa. Dra. Patrícia Aline Boer (Bióloga, Professora Doutora); Dra. Juliana Teixeira Fiquer (Psicóloga, Doutora); Dr. Luiz Fernando Longuim Pegoraro (Psicólogo, Doutor); Dr. Andrey dos Santos (Biólogo, Doutor); Dra. Heloísa Balan Assalin (Bióloga, Doutora); Profa. Dioze Guadagnini (Biomédica, Professora, aluna de Doutorado); Máira Esteves Brito (Psicóloga, aluna de Doutorado); Osmar Henrique Della Torre (Médico Psiquiatra, aluno de Doutorado); Natália Ferreira Mendes (Nutricionista, aluna de Doutorado); Juliana Rapoport Furtado (Médica Psiquiatra, aluna de Mestrado); Leandro Xavier de Camargo Schlittler (Médico Psiquiatra, aluno de Mestrado); Thaís Paulino do Prado (Enfermeira, aluna de Mestrado); Gabriela

Leme Lamana (Biomédica, aluna de Mestrado); Inaiah Muritiba Sampaio (Médica residente em Psiquiatria e aluna de Mestrado); Areta Cavalcanti Ferreira (Médica Residente em Psiquiatria, aluna de Mestrado); Pedro Henrique Piras Coser (Médico Residente em Psiquiatria); Jaqueline Victória Ciancaglini (Médica Residente em Psiquiatria); Ermilo Bettio Júnior (Enfermeiro); Camila Vieira Savio (Enfermeira); Mariane Caroline Gonçalves Cardoso (Enfermeira); Ana Luísa Marques Trballi (Médica Psiquiatra); Danielle Lilian Ribeiro da Silva Argolo (Médica Psiquiatra).

Número do CAAE: 83192918.9.0000.5404

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa a assegurar seus direitos e deveres como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houverem perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos:

Transtornos mentais graves, além dos sintomas psiquiátricos, estão associados com muitas complicações clínicas, perda de produtividade e redução de expectativa de vida. O tratamento medicamentoso, apesar de útil, pode implicar em efeitos colaterais que requerem monitoramento. Compreender esses fatores é importante para melhoras no cuidado, na adesão ao tratamento e na adoção de medidas que melhorem a qualidade de vida e previnam a ocorrência de problemas futuros.

O objetivo do estudo é avaliar a eficácia e os riscos com relação ao uso de antipsicóticos em pacientes com transtornos mentais graves, tanto em fases iniciais quanto em quadros refratários, com necessidade de internação ou em tratamento ambulatorial. Serão estudados os sintomas psiquiátricos, a composição corporal, as alterações hormonais e no metabolismo, a flora intestinal, a estrutura e funcionamento do cérebro, através de exames como eletroencefalograma e ressonância magnética de crânio. Além disso, avaliaremos genes ligados ao comportamento agressivo e impulsivo, metabolismo e marcadores de risco para efeito colateral dos antipsicóticos.

Procedimentos:

No estudo para o qual você está sendo convidado(a) você irá responder perguntas a respeito de seus antecedentes médicos e familiares, bem como avaliação de aspectos importantes de seu acompanhamento psiquiátrico, por meio de questionários e instrumentos padronizados para uso em pesquisa, com duração entre 60 a 90 minutos. Avaliaremos medidas de peso, altura, circunferência abdominal e pressão arterial, na presente data e em avaliações futuras.

Rubrica do pesquisador: _____ Rubrica do participante: _____

Página 1 de 3

Coletaremos sangue em jejum para análises laboratoriais, na presente data e em avaliações subsequentes. A coleta de sangue necessária para avaliação será realizada junto a outras coletas que rotineiramente são feitas para o seu acompanhamento médico no serviço de psiquiatria. Serão coletadas fezes para determinação de sua flora intestinal. Você também será convidado(a) a fazer os seguintes exames: termometria, para avaliação da gordura corporal marrom; densitometria óssea e composição corporal; eletrocardiograma; ressonância magnética de crânio e eletroencefalograma. Para a realização da coleta de fezes será fornecido frasco específico contendo colher coletora e as orientações pertinentes para evitar contaminação das fezes por urina. Os exames serão agendados conforme a disponibilidade e avisados previamente. Haverá consulta a dados do seu prontuário médico.

Desconfortos e riscos:

Para a realização dos exames de sangue serão necessários 40ml de sangue venoso. Os riscos associados a esse procedimento são mínimos, podendo ocorrer dor e/ou equimoses (manchas roxas) no local da coleta e, raramente, contaminação por microrganismos. O desconforto será mínimo, pois, em geral, essa coleta é realizada em veia do braço, por profissional de enfermagem treinado e habilitado para realizá-la. A realização de exame de imagem cerebral por ressonância magnética ocorre em aparelho fechado podendo ocorrer claustrofobia. Não será realizado exame de ressonância em paciente com marca-passo cardíaco ou objetos metálicos em seu corpo, como por exemplo um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral. O exame da composição corporal não requer preparo específico, não é invasivo, a radiação é extremamente baixa, semelhante à radiação que recebemos num dia de sol e tem duração de 10 a 15 minutos. A avaliação da gordura marrom é feita através de uma fotografia feita por máquina de termometria semelhante uma câmera fotográfica e sem qualquer desconforto físico. Coletar uma amostra de fezes muitas vezes é uma tarefa desagradável e desconfortante pelo incomodo do odor e trabalho de limpeza para o participante da pesquisa e quem o ajuda.

Benefícios:

A participação no estudo terá a vantagem de permitir que o medicamento que você utiliza no seguimento médico-psiquiátrico seja pesquisado quanto ao seu perfil de efeitos adversos e potenciais complicações decorrentes de seu uso. Os resultados dos estudos deverão ser transmitidos durante o seu acompanhamento no ambulatório de psiquiatria e você receberá as orientações necessárias quando estes exames apresentarem alterações clinicamente significativas.

Acompanhamento e assistência:

Os participantes do estudo manterão o seguimento regular no HC – Unicamp e a assistência necessária para o tratamento médico. Caso sejam detectadas situações que indiquem a necessidade de uma intervenção estas serão realizadas nas consultas regulares no ambulatório de psiquiatria do HC – Unicamp.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado. Os resultados do estudo poderão fazer parte do seu prontuário médico.

Recusa ou descontinuação da participação:

Recusa ou descontinuação da participação:

A participação nesse projeto de pesquisa é voluntária e você pode e poderá recusar ou retirar seu consentimento a qualquer momento (incluindo a retirada das amostras de sangue e fezes), sem comprometer os cuidados médicos que você recebe atualmente ou receberá no futuro. Caso você opte por interromper a pesquisa, você e seus médicos poderão ter acesso aos resultados de exames que já foram realizados.

Ressarcimento e indenização:

As coletas de exames para a pesquisa serão realizadas juntamente com as coletas dos exames de rotina para retirada da sua medicação na farmácia de alto custo. As entrevistas e aplicações de questionários serão feitas nos dias das consultas agendadas com a equipe médica no HC - Unicamp. Não haverá ressarcimentos de quaisquer despesas, como por exemplo, transporte, alimentação, diárias, etc., exceto quando o agendamento dos exames de ressonância, eletroencefalograma e/ou densitometria óssea ocorrerem fora dos horários de comparecimento para suas consultas ou coletas de sangue. Será fornecido lanche após coleta dos exames que forem realizados em jejum. Não há vantagem monetária para o participante em participar da pesquisa.

Caso você e/ou seus familiares observem alguma piora ou dano à sua saúde, devem informar imediatamente o pesquisador médico e a equipe responsável pelo seu tratamento e pela pesquisa. Os pesquisadores médicos e a instituição proporcionarão assistência médica integral, no que se refere às

complicações e danos decorrentes da pesquisa. A assistência será fornecida pelo tempo necessário e sem nenhum custo. Além disso, você tem, por lei, direito à indenização pelos danos relacionados. Ao assinar ou colocar sua impressão digital neste termo, você não está abrindo mão de nenhum direito legal, de acordo com as leis e regulamentações brasileiras.

Rubrica do pesquisador: _____ Rubrica do participante: _____

Página 2 de 3

Armazenamento de material:

Com relação ao armazenamento do sangue e fezes coletados em exigência a resolução 441/2011 CNS/MS:

1. Após a coleta e processamento do material sanguíneo e fecal coletados estes poderão ser armazenado para pesquisas em oportunidade futura;
2. Toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP);
3. Com relação a coleta, depósito, armazenamento e utilização do material biológico humano:

() concordo em participar do presente estudo, porém NÃO AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, devendo o mesmo ser descartado ao final desta pesquisa.

() concordo em participar do presente estudo e AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, sendo necessário meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e, se for o caso, pela CONEP.

Em caso de falecimento ou condição incapacitante, os direitos sobre o material armazenado deverão ser dados a: _____.

O material sanguíneo será armazenado no Laboratório de Metabolismo Hidro-Salino, de responsabilidade do professor Dr. José Antonio Rocha Gontijo e o material fecal será armazenado no Laboratório de Investigação Clínica em Resistência à Insulina, de responsabilidade do professor Dr. Mario José Abdalla Saad, por um período de 10 anos após o termino no projeto atual. O descarte do material armazenado poderá ocorrer pela retirada do consentimento do sujeito participante, devido a inadequação da amostra por critério de qualidade, por iniciativa a instituição ou pela dissolução do biorrepositório. Se for necessária renovação da autorização de armazenamento após esse período, será solicitada autorização do CEP/FCM/Unicamp.

O consentimento para armazenamento e uso futuro do material em outros estudos poderá ser revogado a qualquer momento pelo participante e/ou seu representante legal.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com Osmar Henrique Della Torre, Hospital de Clínicas da Unicamp – Rua Vital Brasil, 251 – Cidade Universitária “Zeferino Vaz” – Campinas – SP – CEP 13083-888 – no ambulatório de Psiquiatria 2º andar – telefone (19) 3521-7514.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação no estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail:

cep@fcm.unicamp.br. Horário de funcionamento do CEP é de segunda a sexta feira entre 8:30h às 11:30h - 13:00h às 17:00 h.

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante: _____ Data: _____
_____/_____/_____

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do representante legal)
Parentesco

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS (que prevê, no item IV.3, a possibilidade de direito a indenização, por parte do pesquisador, patrocinador e instituições envolvidas, no caso de o participante sofrer qualquer tipo de dano de sua participação na pesquisa) e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – RESPONSÁVEIS DE
PACIENTES CRIANÇAS, ADOLESCENTES OU MAIORES DE IDADE EM SITUAÇÃO
DE SUBSTANCIAL DIMINUIÇÃO EM SUA CAPACIDADE DE DECISÃO**

Título da pesquisa

**“Avaliação de variáveis neurobiológicas, psicopatológicas e neuropsicológicas
em pacientes com transtornos mentais graves em tratamento no HC-
Unicamp”**

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Amilton dos Santos Júnior - Professor Doutor – Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria – FCM – Unicamp.

Pesquisadores envolvidos: Dr. Mario José Abdalla Saad (Médico, Professor Titular de Clínica Médica); Prof. Dr. Lício Augusto Velloso (Médico, Professor Titular de Clínica Médica); Prof. Dr. Gil Guerra Júnior (Médico, Professor Titular de Pediatria); Prof. Dr. Paulo Dalgalarondo (Médico, Professor Titular de Psiquiatria); Prof. Dr. José Antonio Rocha Gontijo (Médico, Professor Doutor de Clínica Médica); Profa. Dra Eloisa Helena Rubello Valler Celeri (Médica, Professora Doutora de Psiquiatria); Profa. Dra. Alessandra Sussulini (Química, Professora Doutora); Prof. Dr. Celso Dario Ramos (Médico, Professor Doutor de Medicina Nuclear); Profa. Dra. Patrícia Aline Boer (Bióloga, Professora Doutora); Dra. Juliana Teixeira Fiquer (Psicóloga, Doutora); Dr. Luiz Fernando Longuim Pegoraro (Psicólogo, Doutor); Dr. Andrey dos Santos (Biólogo, Doutor); Dra. Heloísa Balan Assalin (Bióloga, Doutora); Profa. Dioze Guadagnini (Biomédica, Professora, aluna de Doutorado); Máira Esteves Brito (Psicóloga, aluna de Doutorado); Osmar Henrique Della Torre (Médico Psiquiatra, aluno de Doutorado); Natália Ferreira Mendes (Nutricionista, aluna de Doutorado); Juliana Rapoport Furtado (Médica Psiquiatra, aluna de Mestrado); Leandro Xavier de Camargo Schlittler (Médico Psiquiatra, aluno de Mestrado); Thaís Paulino do Prado (Enfermeira, aluna de Mestrado); Gabriela

Leme Lamana (Biomédica, aluna de Mestrado); Inaiah Muritiba Sampaio (Médica residente em Psiquiatria e aluna de Mestrado); Areta Cavalcanti Ferreira (Médica Residente em Psiquiatria, aluna de Mestrado); Pedro Henrique Piras Coser (Médico Residente em Psiquiatria); Jaqueline Victória Ciancaglini (Médica Residente em Psiquiatria); Ermilo Bettio Júnior (Enfermeiro); Camila Vieira Savio (Enfermeira); Mariane Caroline Gonçalves Cardoso (Enfermeira); Ana Luísa Marques Trballi (Médica Psiquiatra); Danielle Lilian Ribeiro da Silva Argolo (Médica Psiquiatra).

Número do CAAE: 83192918.9.0000.5404

Seu filho (a) (ou outra pessoa por quem você é responsável) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. O texto abaixo apresenta todas as informações necessárias sobre o que estamos fazendo. A colaboração dele(a) neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não lhe causará prejuízo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa a assegurar os direitos e deveres do participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houverem perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos:

Transtornos mentais graves, além dos sintomas psiquiátricos, estão associados com muitas complicações clínicas, perda de produtividade e redução de expectativa de vida. O tratamento medicamentoso, apesar de útil, pode implicar em efeitos colaterais que requerem monitoramento. Compreender esses fatores é importante para melhoras no cuidado, na adesão ao tratamento e na adoção de medidas que melhorem a qualidade de vida e previnam a ocorrência de problemas futuros.

O objetivo do estudo é avaliar a eficácia e os riscos com relação ao uso de antipsicóticos em pacientes com transtornos mentais graves, tanto em fases iniciais quanto em quadros refratários, com necessidade de internação ou em tratamento ambulatorial. Serão estudados os sintomas psiquiátricos, a composição corporal, as alterações hormonais e no metabolismo, a flora intestinal, a estrutura e funcionamento do cérebro, através de exames como eletroencefalograma e ressonância magnética de crânio. Além disso, avaliaremos genes ligados ao comportamento agressivo e impulsivo, metabolismo e marcadores de risco para efeito colateral dos antipsicóticos.

Rubrica do pesquisador: _____ Rubrica do participante: _____

Página 1 de 3

Procedimentos:

No estudo para o qual seu filho(a), ou outra pessoa por quem você é responsável, está sendo convidado você irá responder perguntas a respeito dos antecedentes médicos e familiares dele, bem como avaliação de aspectos importantes de seu acompanhamento psiquiátrico, por meio de questionários e instrumentos padronizados para uso em pesquisa, com duração entre 60 a 90 minutos. Serei submetido(a) a uma avaliação clínica (medidas de peso, altura e pressão arterial), na presente data e em avaliações futuras. Ele(a) será submetido(a) à coleta de sangue em jejum para análises laboratoriais, na presente data e em avaliações subsequentes. Os exames serão agendados conforme a sua disponibilidade e avisados previamente. Serão coletadas fezes do paciente para determinação de sua flora intestinal e será fornecido frasco específico contendo colher coletora e as orientações pertinentes para evitar contaminação das fezes por urina.

O paciente também será convidado a fazer os seguintes exames: termometria, para avaliação da gordura corporal marrom; densitometria óssea e composição corporal; eletrocardiograma; ressonância magnética

de crânio e eletroencefalograma. Os exames serão agendados conforme a disponibilidade e avisados previamente. Haverá consulta a dados do prontuário médico do paciente.

Desconfortos e riscos:

Para a realização dos exames de sangue serão necessários 40ml de sangue venoso. Os riscos associados a esse procedimento são mínimos, podendo ocorrer dor e/ou equimoses (manchas roxas) no local da coleta e, raramente, contaminação por microrganismos. O desconforto para a coleta de sangue será mínimo, pois, em geral, essa coleta é realizada em veia do braço, por profissional de enfermagem treinado e habilitado para realizá-la. Coletar uma amostra de fezes muitas vezes é uma tarefa desagradável e desconfortante pelo incomodo do odor e trabalho de limpeza para o participante da pesquisa e quem o ajuda. A realização de exame de imagem cerebral por ressonância magnética ocorre em aparelho fechado podendo ocorrer claustrofobia. Não será realizado exame de ressonância em paciente com marca-passo cardíaco ou objetos metálicos em seu corpo, como por exemplo um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral. O exame da composição corporal não requer preparo específico, não é invasivo, a radiação é extremamente baixa, semelhante à radiação que recebemos num dia de sol e tem duração de 10 a 15 minutos. A avaliação da gordura marrom é feita através de uma fotografia feita por máquina de termometria semelhante uma câmera fotográfica e sem qualquer desconforto físico.

Benefícios:

Entendo que a participação no estudo terá a vantagem de permitir que o medicamento qual o paciente utiliza no seguimento médico-psiquiátrico seja pesquisado quanto ao seu perfil de efeitos adversos e potenciais complicações decorrentes de seu uso. Os resultados dos estudos deverão ser transmitidos durante o acompanhamento no ambulatório de psiquiatria e vocês receberão as orientações necessárias quando estes exames apresentarem alterações clinicamente significativas.

Acompanhamento e assistência:

Caso sejam detectadas situações que indiquem a necessidade de uma intervenção, serão realizadas avaliações médicas, bem como os devidos encaminhamentos, pelos pesquisadores deste estudo.

Sigilo e privacidade:

Você e o paciente tem a garantia de que vossas identidades serão mantidas em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seus nomes não serão citados.

Recusa ou descontinuação da participação:

Recusa ou descontinuação da participação:

A participação nesse projeto de pesquisa é voluntária e você ou o paciente podem e poderão recusar ou retirar o consentimento a qualquer momento (incluindo a retirada das amostras de sangue), sem comprometer possíveis cuidados médicos que eventualmente o paciente receberá no futuro. Caso

optem por interromper a pesquisa, vocês poderão ter acesso aos resultados de exames que já foram realizados.

Ressarcimento e indenização:

As coletas de exames, as entrevistas e aplicações de questionários para a pesquisa serão realizadas na data que lhes for mais conveniente. Haverá ressarcimentos de despesas com transporte e alimentação nos dias em que for necessária a presença para participar exclusivamente da pesquisa. Será fornecido lanche após coleta dos exames que forem realizados em jejum. Não há vantagem monetária para o participante ou responsável em participar da pesquisa.

Rubrica do pesquisador: _____ Rubrica do participante: _____

Página 2 de 3

Caso você e/ou outros familiares observem alguma piora ou danos à saúde do paciente, devem informar imediatamente o pesquisador médico da equipe responsável pela pesquisa. Os pesquisadores médicos e a instituição proporcionarão assistência médica integral, no que se refere às complicações e danos decorrentes da pesquisa. A assistência será fornecida pelo tempo necessário e sem nenhum custo. Além disso, o paciente tem, por lei, direito à indenização pelos danos relacionados. Ao assinar ou colocar sua impressão digital neste termo, você não está abrindo mão de nenhum direito legal, de acordo com as leis e regulamentações brasileiras.

Armazenamento de material:

Com relação ao armazenamento do sangue e fezes coletados em exigência a resolução 441/2011 CNS/MS:

1. Após a coleta e processamento do material sanguíneo e fecal coletados estes poderão ser armazenado para pesquisas em oportunidade futura;
2. Toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP);
3. Com relação a coleta, depósito, armazenamento e utilização do material biológico humano:

() concordo em participar do presente estudo, porém NÃO AUTORIZO o armazenamento do material biológico, devendo o mesmo ser descartado ao final desta pesquisa.

() concordo em participar do presente estudo e AUTORIZO o armazenamento do material biológico, sendo necessário meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e, se for o caso, pela CONEP.

Em caso de falecimento ou condição incapacitante, os direitos sobre o material armazenado deverão ser dados a: _____.

O material sanguíneo será armazenado no Laboratório de Metabolismo Hidro-Salino, de responsabilidade do professor Dr. José Antonio Rocha Gontijo e o material fecal será armazenado no Laboratório de Investigação Clínica em Resistência à Insulina, de responsabilidade do professor Dr. Mario José Abdalla Saad, por um período de 10 anos após o término no projeto atual. O descarte do material armazenado poderá ocorrer pela retirada do consentimento do sujeito participante, devido a inadequação da amostra por critério de qualidade, por iniciativa a instituição ou pela dissolução do biorrepositório. Se for necessária renovação da autorização de armazenamento após esse período, será solicitada autorização do CEP/FCM/Unicamp.

O consentimento para armazenamento e uso futuro do material em outros estudos poderá ser revogado a qualquer momento pelo participante e/ou seu representante legal.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com Osmar Henrique Della Torre, Hospital de Clínicas da Unicamp – Rua Vital Brasil, 251 – Cidade Universitária “Zeferino Vaz” – Campinas – SP – CEP 13083-888 – no ambulatório de Psiquiatria 2º andar – telefone (19) 3521-7514.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação no estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br. Horário de funcionamento do CEP é de segunda a sexta feira entre 8:30h às 11:30h - 13:00h às 17:00 h.

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito que meu filho (a), ou pessoa por quem sou responsável, possa participar:

Nome do(a) participante: _____

Nome do(a) responsável: _____

Assinatura do(a) responsável: _____

RG do(a) responsável: _____ parentesco/tipo de relação:

data: ____/____/____

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS (que prevê, no item IV.3, a possibilidade de direito a indenização, por parte do pesquisador, patrocinador e instituições envolvidas, no caso de o participante sofrer qualquer tipo de dano de sua participação na pesquisa) e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Assinatura do pesquisador: _____

Página 3 de 3

9.3 - BES

ESCALA DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA BES (BINGE EATING SCALE)

Autores:

Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. (1982). Tradutores: Freitas S, Appolinario JC. (2001).

Tradução da "Binge Eating Scale" Freitas S et al. Rev Bras Psiquiatr 2001;23(4):215-20

Você encontrará abaixo grupos de afirmações numeradas. Leia todas as afirmações em cada grupo e marque, nesta folha, aquela que melhor descreve o modo como você se sente em relação aos problemas que tem para controlar seu comportamento alimentar.

1

- () 1. Eu não me sinto constrangido(a) com o meu peso ou o tamanho do meu corpo quando estou com outras pessoas.
- () 2. Eu me sinto preocupado(a) em como pareço para os outros, mas isto, normalmente, não me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a).
- () 3. Eu fico mesmo constrangido(a) com a minha aparência e o meu peso, o que me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a).
- () 4. Eu me sinto muito constrangido(a) com o meu peso e, freqüentemente, sinto muita vergonha e desprezo por mim mesmo(a). Tento evitar contatos sociais por causa desse constrangimento.

2

- () 1. Eu não tenho nenhuma dificuldade para comer devagar, de maneira apropriada.

2. Embora pareça que eu devore os alimentos, não acabo me sentindo empanturrado(a) por comer demais.

3. Às vezes tendo a comer rapidamente, sentindo-me então desconfortavelmente cheio(a) depois.

4. Eu tenho o hábito de engolir minha comida sem realmente mastigá-la. Quando isto acontece, em geral me sinto desconfortavelmente empanturrado(a) por ter comido demais.

3

1. Eu me sinto capaz de controlar meus impulsos para comer, quando eu quero.

2. Eu sinto que tenho falhado em controlar meu comportamento alimentar mais do que a média das pessoas.

3. Eu me sinto totalmente incapaz de controlar meus impulsos para comer.

4. Por me sentir tão incapaz de controlar meu comportamento alimentar, entro em desespero tentando manter o controle.

4

1. Eu não tenho o hábito de comer quando estou chateado(a).

2. Às vezes eu como quando estou chateado(a) mas, freqüentemente, sou capaz de me ocupar e afastar minha mente da comida.

3. Eu tenho o hábito regular de comer quando estou chateado(a) mas, de vez em quando, posso usar alguma outra atividade para afastar minha mente da comida.

4. Eu tenho o forte hábito de comer quando estou chateado(a). Nada parece me ajudar a parar com esse hábito.

Você encontrará abaixo grupos de afirmações numeradas. Leia todas as afirmações em cada grupo e marque, nesta folha, aquela que melhor descreve o modo como você se sente em relação aos problemas que tem para controlar seu comportamento alimentar.

5

1. Normalmente quando como alguma coisa é porque estou fisicamente com fome.

2. De vez em quando como alguma coisa por impulso, mesmo quando não estou realmente com fome.

3. Eu tenho o hábito regular de comer alimentos que realmente não aprecio para satisfazer uma sensação de fome, mesmo que fisicamente eu não necessite de comida.

4. Mesmo que não esteja fisicamente com fome, tenho uma sensação de fome em minha boca que somente parece ser satisfeita quando eu como um alimento, tipo um sanduíche, que enche a minha boca. Às vezes, quando eu como o alimento

para satisfazer minha “fome na boca”, em seguida eu o cuspo, assim não ganharei peso.

6

() 1. Eu não sinto qualquer culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais. () 2. De vez em quando sinto culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.

() 3. Quase o tempo todo sinto muita culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.

7

() 1. Eu não perco o controle total da minha alimentação quando estou em dieta, mesmo após períodos em que como demais.

() 2. Às vezes, quando estou em dieta e como um alimento proibido, sinto como se tivesse estragado tudo e como ainda mais.

() 3. Frequentemente, quando como demais durante uma dieta, tenho o hábito de dizer para mim mesmo(a): “agora que estraguei tudo, porque não irei até o fim”. Quando isto acontece, eu como ainda mais.

() 4. Eu tenho o hábito regular de começar dietas rigorosas por mim mesmo(a), mas quebro as dietas entrando numa compulsão alimentar. Minha vida parece ser “uma festa” ou “um morrer de fome”.

8

() 1. Eu raramente como tanta comida a ponto de me sentir desconfortavelmente empanturrado(a) depois.

() 2. Normalmente, cerca de uma vez por mês, como uma tal quantidade de comida que acabo me sentindo muito empanturrado(a).

() 3. Eu tenho períodos regulares durante o mês, quando como grandes quantidades de comida, seja na hora das refeições, seja nos lanches.

() 4. Eu como tanta comida que, regularmente, me sinto bastante desconfortável depois de comer e, algumas vezes, um pouco enjoado(a).

Você encontrará abaixo grupos de afirmações numeradas. Leia todas as afirmações em cada grupo e marque, nesta folha, aquela que melhor descreve o modo como você se sente em relação aos problemas que tem para controlar seu comportamento alimentar.

9

() 1. Em geral, minha ingestão calórica não sobe a níveis muito altos, nem desce a níveis muito baixos.

() 2. Às vezes, depois de comer demais, tento reduzir minha ingestão calórica para quase nada, para compensar o excesso de calorias que ingeri.

() 3. Eu tenho o hábito regular de comer demais durante a noite. Parece que a minha rotina não é estar com fome de manhã, mas comer demais à noite.

() 4. Na minha vida adulta tenho tido períodos, que duram semanas, nos quais praticamente me mato de fome. Isto se segue a períodos em que como demais. Parece que vivo uma vida de “festa” ou de “morrer de fome”.

#10

() 1. Normalmente eu sou capaz de parar de comer quando quero. Eu sei quando “já chega”.

() 2. De vez em quando, eu tenho uma compulsão para comer que parece que não posso controlar.

() 3. Frequentemente tenho fortes impulsos para comer que parece que não sou capaz de controlar, mas, em outras ocasiões, posso controlar meus impulsos para comer.

() 4. Eu me sinto incapaz de controlar impulsos para comer. Eu tenho medo de não ser capaz de parar de comer por vontade própria.

#11

() 1. Eu não tenho problema algum para parar de comer quando me sinto cheio(a).

() 2. Eu, normalmente, posso parar de comer quando me sinto cheio(a) mas, de vez em quando, comer demais me deixa desconfortavelmente empanturrado(a).

() 3. Eu tenho um problema para parar de comer uma vez que eu tenha começado e, normalmente, sinto-me desconfortavelmente empanturrado(a) depois que faço uma refeição.

() 4. Por eu ter o problema de não ser capaz de parar de comer quando quero, às vezes tenho que provocar o vômito, usar laxativos e/ou diuréticos para aliviar minha sensação de empanturramento.

#12

() 1. Parece que eu como tanto quando estou com os outros (reuniões familiares, sociais), como quando estou sozinho(a).

() 2. Às vezes, quando eu estou com outras pessoas, não como tanto quanto eu quero comer porque me sinto constrangido(a) com o meu comportamento alimentar.

() 3. Frequentemente eu como só uma pequena quantidade de comida quando outros estão presentes, pois me sinto muito embaraçado(a) com o meu comportamento alimentar.

() 4. Eu me sinto tão envergonhado(a) por comer demais que escolho horas para comer demais quando sei que ninguém me verá. Eu me sinto como uma pessoa que se

esconde para comer.

Você encontrará abaixo grupos de afirmações numeradas. Leia todas as afirmações em cada grupo e marque, nesta folha, aquela que melhor descreve o modo como você se sente em relação aos problemas que tem para controlar seu comportamento alimentar

13

() 1 Eu faço três refeições ao dia com apenas um lanche ocasional entre as refeições. () 2. Eu faço três refeições ao dia mas, normalmente, também lancho entre as refeições.

() 3. Quando eu faço lanches pesados, tenho o hábito de pular as refeições regulares. () 4. Há períodos regulares em que parece que eu estou continuamente comendo, sem refeições planejadas.

#14

() 1. Eu não penso muito em tentar controlar impulsos indesejáveis para comer. () 2. Pelo menos, em algum momento, sinto que meus pensamentos estão “pré-ocupados” com tentar controlar meus impulsos para comer.

() 3. Frequentemente, sinto que gasto muito tempo pensando no quanto comi ou tentando não comer mais.

() 4. Parece, para mim, que a maior parte das horas que passo acordado(a) estão “pré-ocupadas” por pensamentos sobre comer ou não comer. Sinto como se eu estivesse constantemente lutando para não comer.

#15

() 1. Eu não penso muito sobre comida.

() 2. Eu tenho fortes desejos por comida, mas eles só duram curtos períodos de tempo.

() 3. Há dias em que parece que eu não posso pensar em mais nada a não ser comida.

() 4. Na maioria dos dias, meus pensamentos parecem estar “pré-ocupados” com comida. Sinto como se eu vivesse para comer.

#16

() 1. Eu normalmente sei se estou ou não fisicamente com fome. Eu como a porção certa de comida para me satisfazer.

() 2. De vez em quando eu me sinto em dúvida para saber se estou ou não fisicamente com fome. Nessas ocasiões é difícil saber quanto eu deveria comer para me satisfazer.

() 3. Mesmo que se eu pudesse saber quantas calorias eu deveria ingerir, não teria idéia alguma de qual seria a quantidade “normal” de comida para mim.

9.4 - EAT-26

TESTE DE ATITUDES ALIMENTARES (EAT-26)- versão em português

BIGHETTI, F. Tradução e validação do Eating Attitudes Test (EAT-26) em adolescentes do sexo feminino na cidade de Ribeirão Preto - SP. 2003.

Peso:

Altura:

| Por favor, responda as seguintes questões | Sempre | Muitas vezes | Às vezes | Poucas vezes | Quase nunca | Nunca |
|--|--------|--------------|----------|--------------|-------------|-------|
| 1. Fico apavorada com a idéia de estar engordando. | | | | | | |
| 2. Evito comer quando estou com fome. | | | | | | |
| 3. Sinto-me preocupada com os alimentos. | | | | | | |
| 4. Continuar a comer em exagero faz com que eu sinta que não sou capaz de parar. | | | | | | |
| 5. Corto os meus alimentos em pequenos pedaços. | | | | | | |
| 6. Presto atenção à quantidade de calorias dos alimentos que eu como. | | | | | | |
| 7. Evito, particularmente, os alimentos ricos em carboidratos (Ex. pão, arroz, batatas, etc.). | | | | | | |
| 8. Sinto que outros gostariam que eu comesse mais. | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| 9. Vomito depois de comer. | | | | | | |
| 10. Sinto-me extremamente culpada depois de comer. | | | | | | |
| 11. Preocupo-me com o desejo de ser mais magra. | | | | | | |

| Por favor, responda as seguintes questões | Sempre | Muitas vezes | Às vezes | Poucas vezes | Quase nunca | Nunca |
|---|--------|--------------|----------|--------------|-------------|-------|
| 12. Penso em queimar calorias a mais quando me exercito. | | | | | | |
| 13. As pessoas me acham muito magra. | | | | | | |
| 14. Preocupo-me com a idéia de haver gordura em meu corpo. | | | | | | |
| 15. Demoro mais tempo para fazer minhas refeições do que as outras pessoas. | | | | | | |
| 16. Evito comer alimentos que contenham açúcar. | | | | | | |
| 17. Costumo comer alimentos dietéticos. | | | | | | |
| 18. Sinto que os alimentos controlam minha vida. | | | | | | |
| 19. Demonstro auto-controle diante dos alimentos. | | | | | | |
| 20. Sinto que os outros me pressionam para comer. | | | | | | |
| 21. Passo muito tempo pensando em comer. | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| 22. Sinto desconforto após comer doce. | | | | | | |
| 23. Faço regime para emagrecer. | | | | | | |
| 24. Gosto de sentir meu estômago vazio. | | | | | | |
| 25. Gosto de experimentar novos alimentos ricos em calorias. | | | | | | |
| 26. Sinto vontade de vomitar após as refeições. | | | | | | |

9.5 - EAR

ESCALA DE AUTOESTIMA DE ROSENBERG (EAR)

Hutz CS, Zanon C, Vazquez ACS. Escala de autoestima de Rosenberg. In: Hutz CS, organizador. Avaliação em psicologia positiva. Porto Alegre: Artmed; 2014. p. 85-94.

LEIA CADA FRASE COM ATENÇÃO E FAÇA UM CÍRCULO EM TORNO DA OPÇÃO MAIS ADEQUADA.

| Afirmações | Discordo totalmente | Discordo | Concordo | Concordo totalmente |
|--|---------------------|----------|----------|---------------------|
| 1. Eu sinto que sou uma pessoa de valor, no mínimo tanto quanto as outras pessoas. | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 2. Eu acho que eu tenho várias boas qualidades. | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 3. Levando tudo em conta, eu penso que eu sou um fracasso. | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 4. Eu acho que sou capaz de fazer as coisas tão bem quanto a maioria das pessoas. | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 5. Eu acho que eu não tenho muito do que me orgulhar. | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 6. Eu tenho uma atitude positiva com relação a mim mesmo. | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 7. No conjunto, eu estou satisfeito comigo. | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 8. Eu gostaria de poder ter mais respeito por mim mesmo. | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 9. Às vezes eu me sinto inútil. | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 10. Às vezes eu acho que não presto para nada. | (1) | (2) | (3) | (4) |

9.6 - BSQ

BODY SHAPE QUESTIONNAIRE - BSQ

Pietro MC, Silveira EDX, Silveira DX. Validade interna, dimensionalidade e desempenho da escala BSQ - "body shape questionnaire" em uma população de estudantes universitários [Tese de Mestrado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, 2001

Responda as questões abaixo em relação à sua aparência nas **últimas quatro semanas**.

| Questões | Nunca | Raramente | Às vezes | Com frequência | Com muita frequência | Sempre |
|---|-------|-----------|----------|----------------|----------------------|--------|
| 1. Sentir-se entediado(a) faz você preocupar-se com a forma física? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 2. Sua preocupação com a forma física chega a ponto de você pensar que deveria fazer uma dieta? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 3. Já lhe ocorreu que suas coxas, quadril ou nádegas são grandes demais para o restante do corpo? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 4. Você tem receio de que poderia engordar ou ficar mais gordo(a)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 5. Você anda preocupado(a) achando que o seu corpo não é firme o suficiente? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 6. Ao ingerir uma refeição completa e sentir estômago cheio, você se preocupa em ter engordado? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 7. Você se sentiu tão mal com sua forma física a ponto de chorar? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

| | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|
| 8. Você deixou de correr por achar que seu corpo poderia balançar? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|---|---|---|---|---|---|

| Questões | Nunca | Raramente | Às vezes | Com frequência | Com muita frequência | Sempre |
|---|--------------|------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------------|---------------|
| 9. Estar com pessoas magras do mesmo gênero que você faz você reparar em sua forma física? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 10. Você já se preocupou com o fato de suas coxas poderem ocupar muito espaço quando você senta? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 11. Você já se sentiu gordo(a) mesmo após ingerir uma pequena quantidade de alimento? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 12. Você tem reparado na forma física de outras pessoas do mesmo gênero que o seu, e ao se comparar, tem se sentido em desvantagem? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 13. Pensar na sua forma física interfere em sua capacidade de se concentrar em outras atividades (como, por exemplo, assistir televisão, ler ou acompanhar uma conversa)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 14. Ao estar nua (nu), por exemplo ao tomar banho, você se sente gorda(o)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 15. Você tem evitado usar roupas mais justas para não se sentir desconfortável com a sua forma física? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 16. Você já se pegou pensando em remover partes mais carnudas de seu corpo? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 17. Comer doces, bolos ou outros alimentos ricos em calorias faz você se sentir gordo(a)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

| Questões | Nunca | Raramente | Às vezes | Com frequência | Com muita frequência | Sempre |
|--|--------------|------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------------|---------------|
| 18. Você já deixou de participar de eventos sociais (como por exemplo, festas) por se sentir mal com relação à sua forma física? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 19. Você se sente muito grande e arredondado(a)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 20. Você sente vergonha do seu corpo? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 21. A preocupação com sua forma física a(o) leva a fazer dieta? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 22. Você se sente mais contente em relação à sua forma física quando seu estômago está vazio (por exemplo, pela manhã)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 23. Você acredita que a sua forma física se deva a sua falta de controle? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 24. Você se preocupa que outras pessoas vejam dobras na sua cintura ou estômago? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 25. Você acha injusto que outras pessoas do mesmo gênero que o seu sejam mais magras que você? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 26. Você já vomitou para se sentir mais magro(a)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 27. Quando acompanhado(a), você fica preocupado(a) em estar ocupando muito espaço (por exemplo, sentado(a) num sofá ou no banco do ônibus)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

| Questões | Nunca | Raramente | Às vezes | Com frequência | Com muita frequência | Sempre |
|---|--------------|------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------------|---------------|
| 28. Você se preocupa com o fato de estar ficando cheio de “dobras” ou “banhas”? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 29. Ver seu reflexo (por exemplo, num espelho ou na vitrine de uma loja) faz você sentir-se mal em relação ao seu físico? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 30. Você belisca áreas do seu corpo para ver o quanto há de gordura? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 31. Você evita situações nas quais as pessoas possam ver seu corpo (por exemplo, vestiários e banheiros)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 32. Você já tomou laxante para se sentir mais magra(o)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 33. Você fica preocupada(o) com sua forma física quando em companhia de outras pessoas? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 34. A preocupação com sua forma física leva você a sentir que deveria fazer exercícios? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

TOTAL: _

9.7 - BIS11

ESCALA DE IMPULSIVIDADE DE BARRATT - BIS 11

Translation and cultural adaptation of Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) for administration in Brazilian adults

Malloy-Dinez L, Mattos P, Leite WB, Abreu N, Coutinho G, de Paula JJ, Tavares H, Vasconcelos AG, and Fuentes D (2010).
Jornal Brasileiro de Psiquiatria, 59, 99-105.

| Afirmações | Raramente ou nunca | De vez em quando | Com frequência | Quase sempre/ sempre |
|--|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| 1. Eu planejo tarefas cuidadosamente. | () | () | () | () |
| 2. Eu faço coisas sem pensar. | () | () | () | () |
| 3. Eu tomo decisões rapidamente. | () | () | () | () |
| 4. Eu sou despreocupado (confio na sorte, "desencanado"). | () | () | () | () |
| 5. Eu não presto atenção. | () | () | () | () |
| 6. Eu tenho pensamentos que se atropelam. | () | () | () | () |
| 7. Eu planejo viagens com bastante antecedência. | () | () | () | () |
| 8. Eu tenho autocontrole. | () | () | () | () |
| 9. Eu me concentro facilmente. | () | () | () | () |
| 10. Eu economizo (poupo) regularmente. | () | () | () | () |
| 11. Eu fico me contorcendo na cadeira em peças de teatro ou palestras. | () | () | () | () |
| 12. Eu penso nas coisas com cuidado. | () | () | () | () |
| 13. Eu faço planos para me manter no emprego (eu cuido para não perder meu emprego). | () | () | () | () |

| | | | | |
|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| 14. Eu falo coisas sem pensar. | () | () | () | () |
|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|

| Afirmações | Raramente ou nunca | De vez em quando | Com frequência | Quase sempre/ sempre |
|---|---------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 15. Eu gosto de pensar em problemas complexos. | () | () | () | () |
| 16. Eu troco de emprego. | () | () | () | () |
| 17. Eu ajo por impulso. | () | () | () | () |
| 18. Eu fico entediado com facilidade quando estou resolvendo problemas mentalmente. | () | () | () | () |
| 19. Eu ajo no “calor” do momento. | () | () | () | () |
| 20. Eu mantenho a linha de raciocínio (“não perco o fio da meada”). | () | () | () | () |
| 21. Eu troco de casa (residência). | () | () | () | () |
| 22. Eu compro coisas por impulso. | () | () | () | () |
| 23. Eu só consigo pensar em uma coisa de cada vez. | () | () | () | () |
| 24. Eu troco de interesses e passatempos (“hobby”). | () | () | () | () |
| 25. Eu gasto ou compro a prestação mais do que ganho. | () | () | () | () |
| 26. Enquanto estou pensando em uma coisa, é comum que outras idéias me venham à cabeça ou ao mesmo tempo. | () | () | () | () |
| 27. Eu tenho mais interesse no presente do que no futuro. | () | () | () | () |
| 28. Eu me sinto inquieto em palestras ou aulas. | () | () | () | () |

| | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|
| 29. Eu gosto de jogos e desafios mentais. | () | () | () | () |
| 30. Eu me preparo para o futuro. | () | () | () | () |

9.8 - BAQ

BAQ (BODY ATTITUDES QUESTIONNAIRE)

Scagliusi FB, Polacow VO, Cordás TA, Coelho D, Alvarenga M, Philippi ST, et al. Psychometric testing and applications of the Body Attitudes Questionnaire translated into Portuguese. *Percept Mot Skills*.

2005;101(5):25-41.

Leia cada sentença e marque com um **X** se você: **concorda fortemente**, **concorda**, **é neutra**, **discorda** ou **discorda fortemente**.

| Afirmações | Concorda fortemente | Concorda | Sou neutra | Discorda | Discorda fortemente |
|---|---------------------|----------|------------|----------|---------------------|
| 1) Eu usualmente me sinto fisicamente atraente. | | | | | |
| 2) Eu prefiro não deixar que outras pessoas vejam o meu corpo. | | | | | |
| 3) As pessoas raramente me acham sexualmente atraente. | | | | | |
| 4) Eu fico tão preocupada com minha forma física que sinto que preciso fazer uma dieta. | | | | | |
| 5) Eu me sinto gorda quando não consigo passar as roupas pelos meus quadris. | | | | | |
| 6) As pessoas me evitam por causa da minha aparência. | | | | | |
| 7) Eu me sinto satisfeita com o meu rosto. | | | | | |
| 8) Eu me preocupo se outras pessoas veem "pneus" de gordura ao redor da minha cintura e estômago. | | | | | |

| | | | | | |
|---|----------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|----------------------------|
| 9) Eu acho que mereço a atenção do sexo oposto. | | | | | |
| 10) Eu dificilmente me sinto gorda. | | | | | |
| 11) Existem coisas mais importantes na vida do que a forma do meu corpo. | | | | | |
| 12) Eu acho ridículo fazer cirurgias plásticas para melhorar a aparência. | | | | | |
| 13) Eu gosto de me pesar regularmente. | | | | | |
| Afirmações | Concorda fortemente | Concorda | Sou neutra | Discorda | Discorda fortemente |
| 14) Eu me sinto gorda quando uso roupas que são apertadas na cintura. | | | | | |
| 15) Eu já considerei suicídio por causa da forma como pareço aos outros. | | | | | |
| 16) Eu fico exausta rapidamente se faço muito exercício. | | | | | |
| 17) Eu tenho cintura fina. | | | | | |
| 18) Minha vida está se arruinando por causa da minha aparência. | | | | | |
| 19) Usar roupas largas faz-me sentir magra. | | | | | |
| 20) Eu dificilmente penso a respeito da forma do meu corpo. | | | | | |
| 21) Eu sinto que meu corpo foi mutilado. | | | | | |
| 22) Eu tenho orgulho da minha força física. | | | | | |

| | | | | | |
|--|----------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|----------------------------|
| 23) Eu sinto que tenho coxas gordas. | | | | | |
| 24) Eu não consigo participar de jogos e exercícios por causa da minha forma física. | | | | | |
| 25) Comer doces, bolos ou outros alimentos calóricos faz-me sentir gorda. | | | | | |
| 26) Eu tenho um corpo forte. | | | | | |
| 27) Eu acho que minhas nádegas são muito largas. | | | | | |
| 28) Eu me sinto gorda quando saio em fotos. | | | | | |
| 29) Eu tenho e consigo me manter em forma. | | | | | |
| 30) Pensar a respeito das formas do meu corpo tira a minha concentração. | | | | | |
| Afirmações | Concorda fortemente | Concorda | Sou neutra | Discorda | Discorda fortemente |
| 31) Eu gasto muito tempo pensando em comida. | | | | | |
| 32) Eu estou preocupada com o meu desejo de ser mais leve. | | | | | |
| 33) Se me vejo em um espelho ou vitrine, sinto-me mal quanto à minha forma física. | | | | | |
| 34) As pessoas riem de mim por causa da minha aparência. | | | | | |
| 35) Eu frequentemente me sinto gorda. | | | | | |
| 36) Eu gasto muito tempo pensando sobre meu peso. | | | | | |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| 37) Eu sou um pouco de um "Homem de Ferro". | | | | | |
| 38) Eu me sinto gorda quando estou sozinha. | | | | | |
| 39) Eu me preocupo que minhas coxas e nádegas tenham celulite. | | | | | |
| 40) As pessoas frequentemente elogiam a minha aparência. | | | | | |
| 41) Perder um quilo de peso não afetaria realmente meus sentimentos a respeito de mim mesma. | | | | | |
| 42) Eu me sinto gorda quando não consigo entrar em roupas que antes me serviam. | | | | | |
| 43) Eu nunca fui muito forte. | | | | | |
| 44) Eu tento evitar roupas que me fazem sentir especialmente ciente das minhas formas. | | | | | |