

UNIVERSIDADE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ELIZABETH ZANIBONI DAMASCENO

Morfometria cerebral de substância cinzenta e imagens de tensores de difusão da microestrutura de substância branca de pacientes em primeiro episódio maníaco com sintomas psicóticos

Ribeirão Preto

2019

ELIZABETH ZANIBONI DAMASCENO

Morfometria cerebral de substância cinzenta e imagens de tensores de difusão da microestrutura de substância branca de pacientes em primeiro episódio maníaco com sintomas psicóticos

Versão corrigida.

A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)”

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Neurologia e Neurociências
Orientadora: Prof. Dra. Cristina Marta Del-Ben

Ribeirão Preto

2019

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

FICHA CATALOGRÁFICA
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Damasceno, Elizabeth Zaniboni

Morfometria cerebral de substância cinzenta e imagens de tensores de difusão da microestrutura de substância branca de pacientes em primeiro episódio maníaco com sintomas psicóticos. Ribeirão Preto, 2019.

158f: il. 30 cm

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Orientador: Del-Ben, Cristina Marta

1. Primeiro episódio maníaco com sintomas psicóticos; 2. Primeiro episódio psicótico; 3. Neuroimagem; 3. Morfometria baseada no voxel; 4. Tensor de Difusão de Imagem.

Nome: DAMASCENO, Elizabeth Zaniboni

Título: Morfometria cerebral de substância cinzenta e imagens de tensores de difusão da microestrutura de substância branca de pacientes em primeiro episódio maníaco com sintomas psicóticos.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovada em: __/__/____

Banca Examinadora

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Dedico este trabalho à minha família que, com muito carinho, sempre apoiou e incentivou o meu crescimento profissional.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Cristina Marta Del-Ben, por todos os ensinamentos, estímulos, orientações, oportunidades e por compartilhar sua sabedoria. Por ser exemplo de profissional e pesquisadora, fundamental para a minha formação.

Aos meus pais, Carlos e Sônia, por todo amor, incentivo e preocupação durante toda a jornada profissional que vem sendo construída. Pelo modelo de força e determinação que sempre serão para mim e por todos os ensinamentos de vida que cada um, de forma singular, me deram. Vocês são minha motivação.

A minha irmã, Isabel, por ser minha maior cúmplice e companheira ao longo da vida, o que não foi diferente nesse momento. Por me ouvir, compreender os momentos difíceis, dar colo e sempre cuidar de mim.

Ao Suki, pelo amor incondicional, carinho, cuidado e companheirismo em todas as noites de estudo, em todas as etapas desse processo e da vida.

Ao Rodolfo, pela leitura, por ouvir, acompanhar e sempre acreditar na construção deste trabalho e da vida.

Aos meus amigos, por sempre me apoiar, encorajar e ouvir com paciência todas as angústias e euforias; por serem compreensivos com a minha ausência em muitos momentos e ainda assim permanecerem presentes nesta ausência.

Aos meus amigos do laboratório de pós-graduação, Camila, Daiane, Daniela, Fabiana, Juliana, Marcos, Rosana e Taciana, excelentes profissionais, pesquisadores e seres humanos; o quanto foi bom e inspirador estar com vocês. Tenho carinho por todos. Em especial, à Rosana Shuhama por todo conhecimento, atenção, disponibilidade e paciência desde o início e em todos os aspectos da minha pesquisa. Ao Marcos Rezende pela leitura minuciosa da minha dissertação e por suas sugestões, à Juliana pela disponibilidade ao ler o meu trabalho, a Camila Loureiro e Fabiane Corsi-Zuelli por enriquecerem a minha pesquisa.

À equipe do Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM21) da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP), ao Prof. Dr. Geraldo Busatto e especialmente ao Fábio Luís de Souza Duran pelo processamento e análise das imagens, assim como, pelos valiosos ensinamentos, sempre pautados de muita gentileza, durante as mais diversas etapas dessa pesquisa.

Aos pacientes e seus familiares, assim como os voluntários saudáveis, por aceitarem participar deste projeto.

Aos profissionais do Serviço de Ressonância Magnética do Instituto de Psiquiatria, pelo auxílio na aquisição de imagens. Ao Carlo Rondinoni, por auxílio e disponibilidade referente às análises de neuroimagem.

À instituição financiadora do projeto temático, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) por me conceder auxílio financeiro para o desenvolvimento da minha dissertação através da bolsa de mestrado.

Se podes olhar, vê. Se podes ver, repara.

Livro dos Conselhos de El-Rei D. Duarte
(1982, apud SARAMAGO, 1995, p.10)

RESUMO

DAMASCENO, Elizabeth Zaniboni. **Morfometria cerebral de substância cinzenta e imagens de tensores de difusão da microestrutura de substância branca de pacientes em primeiro episódio maníaco com sintomas psicóticos**. 2019. 158f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

INTRODUÇÃO: Pacientes com transtorno bipolar (TB) apresentam prejuízos ocupacionais, sociais e neurocognitivos significativos, com alta morbidade, maior índice de suicídio entre os transtornos psiquiátricos e demanda de serviços de saúde. Há descrições de alterações estruturais de substância cinzenta (SC) com utilização do método de *Voxel-based morphometry* (VBM) e branca (SB) com de *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) no TB. Contudo, poucos estudos avaliaram essas alterações em pacientes em primeiro episódio maníaco com sintomas psicóticos (SP), assim como é escasso na literatura o uso simultâneo de ambos os métodos. **OBJETIVO:** Verificar a existência de alterações de estruturas da morfometria cerebral de SC e da microestrutura da SB em primeiro episódio maníaco com SP comparados com controles de base populacional, através da Imagem por Ressonância Magnética (MRI), utilizando as técnicas de VBM e DTI. **MÉTODOS:** A amostra foi composta por 36 pacientes em primeiro episódio maníaco com SP e 41 controles. Foram coletadas duas sequências de imagens em aparelho de ressonância magnética de 3 T: as ponderadas em T1 para análise em VBM, com o protocolo DARTEL, e imagens ponderadas em difusão que foram processadas pelo FSL (*FMRIB Software Library*) e com o TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*); em ambas foi utilizado o programa SPM (*Statistical Parametric Mapping*), versão 12, para as análises estatísticas. Em MRI, foi utilizada a análise de covariância (ANCOVA) para comparação entre os grupos e todas as análises foram incluídas as covariáveis: idade, sexo e escolaridade (anos). Regiões de interesse foram definidas *a priori* a partir dos resultados descritos em estudos anteriores. Foram reportados os resultados que resistiram a um limiar estatístico com $p \leq 0,05$, corrigido para múltiplas comparações (*Family Wise Error/FWE*) e regiões com no mínimo 25 voxels. **RESULTADOS:** Nas análises *whole-brain*, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos com relação ao volume de SC. Houve correlação positiva entre a duração de psicose não tratada (DUP) e volume do giro pré-central esquerdo (E). Em análises por regiões de interesse (*region of interest/ROI*), observou-se maior volume da ínsula E em pacientes quando comparado com controles, e, correlação positiva entre a DUP e o putâmen E. Em DTI, para análises TBSS e ROI: os valores da anisotropia fracionada (*fractional anisotropy/FA*) no feixe da radiação talâmica posterior incluindo a radiação óptica apresentaram correlação positiva com o tempo de tratamento. **DISCUSSÃO:** Aumento do volume de SC da ínsula E e associação positiva entre tempo de psicose não tratada e volumes de SC do putâmen e do giro pré-central podem estar relacionadas aos estágios iniciais da doença. Em SB, menor tempo de tratamento se correlacionou com menores valores da FA da radiação talâmica posterior incluindo a radiação óptica direita, influenciando na conectividade e integridade das fibras. **CONCLUSÃO:** Os resultados apontam alterações de estruturas cerebrais em estágios iniciais do TB com SP.

Palavras chaves: Primeiro episódio maníaco. Sintomas psicóticos. Voxel-Based Morphometry. Diffusion Tensor Imaging.

ABSTRACT

DAMASCENO, Elizabeth Zaniboni. **Brain morphometry of the gray matter and diffusion tensor images of the white matter microstructure of first manic episode patients with psychotic symptoms**. 2019. 158f. Dissertation (Masters in Sciences) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

INTRODUCTION: Patients with bipolar disorder (BD) have significant occupational, social and neurocognitive impairment, with high morbidity, higher suicide rate among psychiatric disorders and demand for health services. There are descriptions of structural gray matter (GM) changes using the Voxel-based morphometry (VBM) and white (WM) with Diffusion Tensor Imaging (DTI), but few studies report these changes in first-episode manic patients with psychotic symptoms (PS). The use of both methods is scarce in the literature. **OBJECTIVE:** To verify the existence of alterations of GM brain morphometry and WM brain morphometry structures in the first manic episode with SP compared with population-based controls of Magnetic Resonance Imaging (MRI) using VBM and DTI techniques. **METHODS:** The sample consisted of 36 first-episode manic patients with SP and 41 controls. Two sequences of images were collected in a 3 T MRI: T1-weighted for VBM analysis using the DARTEL protocol, and diffusion-weighted images that were processed by the FSL (FMRIB Software Library) and Tract-Based Spatial Statistics (TBSS). Both used the SPM (Statistical Parametric Mapping) version 12 software was used for statistical analysis. Covariance analysis (ANCOVA) was used for comparison between groups and all analyzes were included for covariates: age, sex and education (years). Regions of interest were defined *a priori* from the results reported in previous studies. Results that resisted a statistical threshold with $p \leq 0.05$ corrected for multiple comparisons (Family Wise Error/FWE) and regions with at least 25 voxels were reported. **RESULTS:** In whole-brain analyzes, no significant differences were found between the groups regarding GM volume. There was a positive correlation between the duration of untreated psychosis (DUP) and volume of the left (L) precentral gyrus. In region of interest (ROI) analyzes, a higher in L insula volume was observed in patients compared with controls, and a positive correlation between DUP and L putamen. In DTI for TBSS and ROI analyzes: FA values in the right posterior thalamic radiation including optical radiation were positively correlated with treatment time. **DISCUSSION:** Increased GM volume of L insula and positive association between time of untreated psychosis and GM volumes of putamen and precentral gyrus may be related to the early stages of the disease. In WM shorter treatment time correlated lower *fractional anisotropy* (FA) values of right posterior thalamic radiation including optical radiation, influencing fiber connectivity and integrity. **CONCLUSION:** The results indicate alterations of brain structures in early stages of BD with PS.

Keywords: First manic episode. Psychotic symptoms. Voxel-Based Morphometry. Diffusion Tensor Imaging.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Primeiro aparato e método para detectar câncer em tecido por meio de MRI	24
Figura 2. Átomos alinhados aleatoriamente (esquerda) e alinhamento sob efeito de um campo magnético externo (direita).....	25
Figura 3. (A) Coordenadas referentes a posição espacial (x,y,z); (B) Ilustração das direções no cérebro.	26
Figura 4. Exemplo da comparação de pixel e voxel.....	27
Figura 5. Representação da diferença entre fluxo e difusão.....	30
Figura 6. Representação da forma do elipsoide de difusão.....	31
Figura 7. Fluxograma do pré-processamento de imagem de pacientes e controles subdividido pelas técnicas de VBM e DTI.....	54
Figura 8. Fluxograma referente às etapas de processamento em VBM.....	55
Figura 9. Volume do giro pré-central E com correlação positiva com a DUP (n =36).....	64
Figura 10. Ínsula E com maior VSC nos pacientes quando comparados com controles (n = 77).....	66
Figura 11. VSC do putâmen E com correlação positiva com a DUP (n = 36).....	67
Figura 12. Radiação talâmica posterior incluindo radiação óptica D em correlação positiva entre os valores de FA de SB nos pacientes quando correlacionado o tempo de tratamento (n = 31).....	73
Figura 13. Radiação talâmica posterior incluindo radiação óptica D em correlação positiva entre os valores de FA de SB nos pacientes quando correlacionado o tempo de tratamento (n = 31).....	74
Figura 14. Seleção de pacientes do projeto temático para participação no estudo de neuroimagem – etapa triagem e pré-processamento.....	153
Figura 15. Seleção de controles do projeto temático para participação no estudo de neuroimagem – etapa de triagem e pré-processamento.....	154
Figura 16. Descrição das categorias diagnósticas dos pacientes com MRI, incluindo o pré-processamento.....	155

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios diagnósticos do TB I segundo o DSM-5.....	20
Quadro 2. Meta-análises e revisões sistemáticas de VBM investigando alterações volumétricas de SC e SB em TB	34
Quadro 3. Revisões sistemáticas de DTI investigando alterações nos valores da FA da microestrutura de SB em TB	40
Quadro 4. Características sociais e clínicas dos pacientes TB em primeiro episódio maníaco que realizaram o exame de MRI (n = 36).....	157

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Variáveis sociodemográficas de controles de base populacional, e de pacientes TB em primeiro episódio maníaco com SP (n = 77)	61
Tabela 2. Variáveis clínicas de pacientes TB em primeiro episódio maníaco com SP (n = 36).....	62
Tabela 3. Volumes totais cerebrais de pacientes TB e controles (n = 77).....	63
Tabela 4. Correlação positiva entre o volume do compartimento de SC e a variável DUP em pacientes – <i>whole-brain</i> (n = 36).....	64
Tabela 5. Resultado da análise por região de interesse do volume do compartimento de SC.....	65
Tabela 6. Média (DP) do VSC de áreas cerebrais com resultados significativos nas análises pelo SPM de acordo com o tipo de tratamento medicamentoso.....	70
Tabela 7. Comparação do VSC de áreas cerebrais com resultados significativos nas análises pelo SPM entre paciente com e sem uso de lítio	70
Tabela 8. Comparações entre variáveis clínicas e áreas cerebrais com resultados significativos de VSC.....	71
Tabela 9. Correlação positiva entre os valores de FA no compartimento de SB e a variável tempo de tratamento em pacientes (n = 31).....	72
Tabela 10. Correlação positiva entre os valores de FA de SB e a variável tempo de tratamento no grupo de pacientes (n = 31)	74
Tabela 11. Caracterização dos grupos TB e controles que participaram do estudo de MRI e aqueles que não participaram.....	156

LISTA DE SIGLAS

- AD – Difusividade axial – do inglês, *Axial Diffusivity*
- ANCOVA – Análise de covariância
- APA – Associação Americana de Psiquiatria
- BA – Área de Brodmann – do inglês *Brodman area*
- BPRS – Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica – do inglês, *Brief Psychiatric Rating Scale*
- CEQ_{EUGEI} – do inglês, *Cannabis Experiences Questionnaire*
- D – Hemisfério direito
- DALYs – do inglês, *Disability-adjusted life years*
- DPs – Densidade de prótons
- DP – Desvio padrão
- DRS-XIII – Departamento Regional da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de São Paulo-XIII
- DTI – Imagens de Tensores de Difusão – do inglês, *Diffusion Tensor Imaging*
- DUP – Duração da psicose não tratada – do inglês, *Duration of Untreated Psychosis*
- DWI – Imagem ponderada por difusão – do inglês, *Diffusion Weighted Imaging*
- E – Hemisfério esquerdo
- EAM – Escala de avaliação de mania – do inglês, *Young Mania Rating Scale*
- EU-GEI – do inglês, *European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions*
- FA – Anisotropia fracionada – do inglês, *Fractional Anisotropy*
- FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
- fMRI – Ressonância Magnética funcional – do inglês, *Functional Magnetic Resonance Imaging*
- FMRPUSP – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Universidade de São Paulo
- FMUSP – Faculdade de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto
- FSL – FMRIB Software Library
- FWE – do inglês, *Family Wise Error*
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- IDME – Inventário de Dominância Manual de Edimburgo
- K_E – Número de voxels contíguos
- LAMIC – do inglês, *Low- and Middle-income Countries*
- LC – Líquido cefalorraquidiano
- MD – Difusividade média – do inglês, *Mean Diffusivity*

MNI – Instituto Neurológico de Montreal
MRI – Imagens por ressonância magnética – do inglês, *Magnetic Resonance Imaging*
NHS – do inglês, *National Health Service*
NOS – Cronograma de Início de Sintomas Nottingham – do inglês, *Nottingham Onset Schedule*
OMS – Organização Mundial da Saúde
PEP – Primeiro episódio psicótico
RD – Difusividade radial – do inglês, *Radial Diffusivity*
RF – Rádio frequência
ROI – Região por interesse – do inglês, *Region of Interest*
SB – Substância branca
SC – Substância cinzenta
SCID – Entrevista Clínica Estruturada para o DSM – do inglês, *Structured Clinical Interview for DSM*
SNC – Sistema Nervoso Central
SP – Sintomas psicóticos
SPA – Substância psicoativa
SPM – do inglês, *Statistical Parametric Mapping*
STREAM – do inglês, *Schizophrenia and Other Psychosis Translational Research: Environment and Molecular Biology*
SVC – do inglês, *Small Volume Correction*
T – Tesla
TB – Transtorno Bipolar
TBSS – do inglês, *Tract-Based Spatial Statistics*
TC – Tomografia computadorizada
TDM – Transtorno Depressivo Maior
TR – do inglês, *trace*
U – Teste de Mann-Whitney
VBM – Morfometria Baseada no Voxel – do inglês, *Voxel-based morphometry*
VSC – Volume de substância cinzenta

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1 TRANSTORNO BIPOLAR	19
1.2 CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA E PRINCIPAIS MÉTODOS EMPREGADOS NA ANÁLISE DE ESTRUTURAS CEREBRAIS.....	23
1.3 AQUISIÇÃO DE IMAGEM POR MEIO DA IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (MRI).....	24
1.4 CONSTITUIÇÃO DA MORFOMETRIA BASEADA EM VOXEL (VBM).....	26
1.5 CONSTITUIÇÃO DE IMAGENS POR TENSORES DE DIFUSÃO (DTI)	29
1.6 ESTUDOS POR NEUROIMAGEM EM INDIVÍDUOS COM TRANSTORNO BIPOLAR	32
1.6.1 Achados de alterações volumétricas com uso de VBM.....	32
1.6.2 Achados de alterações dos valores da FA da microestrutura de SB com uso exclusivo de DTI.....	37
1.6.3 Achados de alterações em estudos com uso conjunto de técnica de VBM e DTI.....	42
1.7 JUSTIFICATIVA	42
2.OBJETIVOS	44
2.1 OBJETIVO GERAL	45
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
2.3 HIPÓTESES.....	45
3.MÉTODOS.....	46
3.1 CONTEXTO DO ESTUDO.....	47
3.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO	47
3.2.1 Critérios de inclusão e exclusão para coleta de neuroimagem.....	48
3.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO.....	49
3.3.1 Entrevista clínica estruturada para o DSM IV – versão clínica (SCID)	49
3.3.2 Cronograma de Início de Sintomas Nottingham (NOS)	50
3.3.3 Escala de Avaliação de Mania (EAM).....	50
3.3.4 Questionário de Experiências com Maconha (<i>Cannabis Experience</i> <i>Questionnaire</i>)	50
3.3.5 Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)	51
3.3.6 Inventário de Dominância Manual de Edimburgo (IDME).....	51
3.3.7 Lista de Medicação (<i>Medication List</i>)	51
3.4 PROCEDIMENTOS PARA A COLETA DE DADOS DE NEUROIMAGEM	51
3.5 AQUISIÇÃO DE IMAGENS POR RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA.....	52
3.6 PROCESSAMENTO DE IMAGENS	53
3.6.1 Pré-processamento das imagens para processamento e análise em VBM e DTI.....	53
3.6.2 Morfometria baseada no voxel	54
3.6.3 Tensor de difusão.....	56
3.7 ANÁLISE DE DADOS	57
3.7.1 Análise estatística das variáveis sociodemográficas e clínicas	57

3.7.2	Análise das imagens	58
3.7.2.1	Dados das imagens por ressonância magnética pela morfometria baseada em voxel	58
3.7.2.2	Dados das imagens por ressonância magnética por tensor de difusão	59
4	RESULTADOS	60
4.1	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA DE NEUROIMAGEM	61
4.2	VOLUMES TOTAIS CEREBRAIS E DIFERENÇAS ENTRE GRUPOS	63
4.3	MORFOMETRIA BASEADA NO VOXEL: <i>WHOLE-BRAIN</i>	63
4.4	DIFERENÇAS REGIONAIS DE VOLUME NA SC POR VBM: COM APLICAÇÃO DA FERRAMENTA SVC	65
4.5	COMPARAÇÕES DO VSC DAS REGIÕES COM RESULTADOS SIGNIFICATIVOS DE ACORDO COM VARIÁVEIS CLÍNICAS	67
4.6	DIFERENÇAS NOS VALORES DA FA POR DTI: <i>WHOLE-BRAIN</i>	72
4.7	DIFERENÇAS NOS VALORES DA FA POR DTI: COM APLICAÇÃO DA FERRAMENTA SVC	73
5	DISCUSSÃO	75
5.1	DIFERENÇAS NOS VOLUMES TOTAIS	76
5.2	ALTERAÇÕES EM VSC POR VBM – <i>WHOLE-BRAINE ROI</i>	77
5.2.1	Regiões de interesses não encontradas em VSC	81
5.3	ALTERAÇÃO DO VALOR DA FA POR DTI – <i>WHOLE-BRAINE ROI</i>	82
5.4	REGIÕES DE INTERESSES NÃO ENCONTRADAS EM RELAÇÃO AOS VALORES DE FA POR DTI	85
5.5	FORÇAS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO	86
6	CONCLUSÃO	89
	REFERÊNCIAS	91
	ANEXOS	104
	Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido STREAM	105
	Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de Pacientes (Casos) e Controles – STREAM	106
	Anexo C - Cronograma de Início de Sintomas de Nottingham: versão modificada de duração de psicose não tratada (NOS-DUP)	118
	Anexo D – Escala de Avaliação de Mania (EAM)	119
	Anexo E – Questionário de Experiências com Maconha (<i>Cannabis Experience Questionnaire</i>)	120
	Anexo F – Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)	147
	Anexo G – Inventário de Dominância Manual de Edimburgo (IDME)	148
	Anexo H – Lista de Medicação (<i>Medication List</i>)	149
	APÊNDICES	150
	Apêndice A – Descrição dos procedimentos para a composição da amostra para coleta de dados de neuroimagem	151
	Apêndice B – Descrição da amostra	156

1 INTRODUÇÃO

1.1 TRANSTORNO BIPOLAR

No contexto da saúde pública, os transtornos mentais são responsáveis por morbidade representativa – de alta prevalência mundial, e estão associados a graves prejuízos de funcionamento global e sofrimento significativo (COUTINHO et al., 2014).

Dentre os transtornos mentais, o Transtorno Bipolar (TB) é uma doença crônica, progressiva, multissistêmica (LEBOYER; KUPFER, 2010), com alta herdabilidade (SULLIVAN; DALY; O'DONOVAN, 2014), diagnosticada entre o início da adolescência e da idade adulta (DELL'OSSO et al., 2016; MERIKANGAS et al., 2011). É uma das seis principais causas de incapacidade no mundo na população entre 15-44 anos de idade, segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2002).

Estudos epidemiológicos sugerem que o TB apresenta uma prevalência de 1,3% em ambos os sexos (SMITH et al., 2013), associada com o aumento de mortalidade, principalmente por suicídio (NORDENTOFT; MORTENSEN; PEDERSEN, 2011). Como reportado em um estudo de coorte que acompanhou pacientes psiquiátricos por 36 anos após o primeiro contato com serviço de saúde mental, dentre os diagnósticos estudados como Esquizofrenia e Transtorno Afetivo Unipolar, o TB foi o que apresentou maior índice de suicídio, sendo representado por 8% em homens, e em segundo lugar para as mulheres, correspondendo à 5% (NORDENTOFT; MORTENSEN; PEDERSEN, 2011).

Na 5^a edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), publicado pela Associação Americana de Psiquiatria (2013), o TB pode ser classificado em: TB tipo I, TB tipo II, Transtorno ciclotímico, TB induzido por uso de substância/medicamento, TB devido a outra condição médica, outro TB sem especificação. O DSM-5 oferece ainda a possibilidade de uso do termo “transtornos relacionados” para contemplar fenômenos semelhantes ao TB que não atendem plenamente os critérios diagnósticos estabelecidos, além de contemplar o conceito de dimensionalidade dos transtornos mentais.

Neste estudo, iremos abordar somente o TB tipo I, uma doença mental grave e crônica, antigamente chamada de psicose maníaco-depressiva, cujo diagnóstico deve atender os critérios para pelo menos um episódio maníaco (APA, 2013). Para o diagnóstico, não há a necessidade da presença de episódios hipomaníacos ou depressivos maiores (Quadro 1), mas estes podem, contudo, anteceder ou seguir um episódio maníaco (APA, 2013).

O episódio maníaco ainda pode ser classificado em leve, moderado, grave, com ou sem características psicóticas, e em remissão parcial ou completa (APA, 2013).

Quadro 1. Critérios diagnósticos do TB I segundo o DSM-5

Episódio	Principais características	Duração
Maníaco	<p>Período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento da energia.</p> <p>Durante esse período, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) presentes em grau significativo: autoestima inflada ou grandiosidade, redução da necessidade de sono, mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando, fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados, distraibilidade, aumento da atividade dirigida a objetivos ou agitação psicomotora, e, envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas.</p> <p>A perturbação do humor é suficientemente grave, causando prejuízo no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização a fim de prevenir dano a si ou a outra pessoa. Podem existir características psicóticas.</p>	Mínimo de uma semana ou qualquer duração, se a hospitalização for necessária.
Hipomaníaco	<p>Idem ao episódio maníaco, porém, a intensidade dos sintomas não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado. Características psicóticas ausentes.</p>	Mínimo de quatro dias consecutivos.
Depressivo maior	<p>Cinco ou mais dos seguintes sintomas devem estar presentes: humor deprimido, perda de interesse ou prazer (pelo menos um dos sintomas deve corresponder a esses anteriores), perda/ganho significativo de peso ou redução/aumento no apetite, insônia ou hipersônia, agitação ou retardo psicomotor, sentimento de inutilidade, culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes), capacidade diminuída para pensar ou se concentrar/indecisão, pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida ou tentativa de suicídio.</p> <p>Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo a áreas importantes da vida do indivíduo.</p>	Ocorre na maior parte dos dias, quase todos os dias por, no mínimo, duas semanas.

Legenda: **American Psychiatric Association – APA, 2013.*

Cerca de metade dos pacientes diagnosticados com TB experimentam sintomas psicóticos (SP) durante os episódios de humor (CORYELL et al., 2001; KECK et al., 2003). Os SP podem estar presentes em diferentes transtornos mentais e, basicamente, incluem sintomas positivos, como delírios, alucinações, comportamento desorganizado ou catatônico, e sintomas negativos, como embotamento afetivo e avolia (APA, 2013). Dados de um estudo de comparação entre Transtorno Depressivo Maior (TDM) e TB evidenciaram que a ocorrência de SP são duas vezes mais frequentes durante episódios depressivos em TB do que em TDM (XIANG et al., 2013).

A incidência de primeiro episódio psicótico (PEP), que inclui psicoses afetivas (TB e TDM com SP) e não afetivas (Transtorno Psicótico Breve, Transtorno Equizofreniforme, Esquizofrenia, Transtorno Delirante, Transtorno Esquizoafetivo), varia entre diferentes partes do mundo. Em um estudo multicêntrico de incidência que abrangeu seis centros em cinco países (Inglaterra, França, Itália, Espanha e Brasil), a incidência global correspondeu a 21,4/100.000 habitantes por ano, sendo 4,3/100.000 para psicose afetiva, mas com variações significativas entre os centros (JONGSMA et al., 2018).

Em um estudo realizado no Brasil, na cidade de São Paulo, a incidência de PEP foi de 16,6/100.000 pessoas por ano, ressaltando que destes, 78,7% foram diagnosticados como psicose não afetiva e 19,9% afetiva (MENEZES et al., 2007). Dados recentes, especificamente da cidade de Ribeirão Preto, reportaram que a incidência de psicose foi de 16,6/100.000, sendo que 48,3% correspondem a psicose afetiva (DEL-BEN et al., 2019).

Em 2009 e 2010, segundo o Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido (NHS, do inglês *National Health Service*), o custo total para tratamento de pacientes portadores de TB foi estimado em £ 342 milhões (R\$ 1 bilhão, aproximadamente), sendo que 60% estiveram direcionados à internações (YOUNG et al., 2011). O custo anual estimado do emprego perdido corresponde a £ 5,2 bilhões (cerca de R\$ 20 bilhões), sendo que 69% destes custos estão relacionados à perdas de produtividade e 32% ao uso dos serviços psiquiátricos (MCCRONE; KNAPP; LAWTON-SMITH, 2008).

De acordo com o Estudo Global de Carga de Doenças (*Global Burden of Disease Study*) da Organização Mundial da Saúde (OMS), de 1990 a 2010, houve um aumento de 40,9% referente aos anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs, *Disability-adjusted life years*) para o TB no mundo todo (MURRAY et al., 2012).

Dados de uma revisão sistemática, composta por 25 estudos, apontaram que 40-60% das pessoas TB estavam desempregadas, sendo que entre os empregados, 40-50% tiveram menor desempenho funcional em ambiente de trabalho e ocupacional e que quanto mais precocemente

se desenvolveu a doença, maior foi o nível de desemprego (MARWAHA; DURRANI; SINGH, 2013). Baixo nível de escolaridade, episódios anteriores depressivos (especificamente episódio depressivo em um período de 24 meses) e déficits cognitivos também são preditores de prejuízos referentes a perspectivas de empregabilidade em pacientes portadores de TB (GILBERT; MARWAHA, 2013).

Além disso, sintomas depressivos, SP, uso de substância psicoativa (SPA) e maior tempo de duração da doença estão associados a um prejuízo funcional em pacientes TB, destacando que estágios iniciais da doença apresentam maior déficit na velocidade do processamento (BONNÍN et al., 2019).

Em comparação com controles, pacientes TB apresentam pior desempenho em tarefas relacionadas à diversas funções neurocognitivas (velocidade de processamento, memória operativa, visual e verbal; função executiva e atenção). Mais especificamente, pacientes TB com SP, comparados com pacientes TB sem SP, apresentam maior comprometimento de funções neurocognitivas (BORA, 2017; DEMMO et al., 2017); embora um estudo sugira que pacientes TB com SP apresentem melhor desempenho em tarefas relacionadas a memória operativa do que aqueles sem SP (JIMÉNEZ-LÓPEZ et al., 2018).

A presença de SP no TB associa-se também com a menor idade de início de sintomas e menor escolaridade (BORA, 2017). Estes sintomas, juntamente com a recorrência de episódios de humor, parecem se associar a um maior prejuízo do funcionamento global do funcionamento neurocognitivo ao longo do primeiro ano de tratamento (DEMMO et al., 2017); assim, quanto menos episódios de recorrência de humor, melhor a funcionalidade, evidenciando a importância do acesso à intervenção o mais precocemente possível e da estabilização dos sintomas pela medicação para a melhoria da qualidade de vida (OLDIS et al., 2016).

Fatores do desenvolvimento neurológico também podem contribuir para disfunção neurocognitiva (ELIAS et al., 2017), pois pacientes pediátricos com TB apresentam déficit em aprendizado visual e verbal e de memória operativa, visual e verbal, também observados em adultos, portanto, presentes mais cedo no curso da doença (JOSEPH et al., 2008). De forma geral, os estudos discutem que os prejuízos neurocognitivos e déficits funcionais podem ser minimizados a partir de intervenção precoce, tanto por questões farmacológica e psicológica (JOYCE; THOMPSON; MARWAHA, 2016; OLDIS et al., 2016), como também por psicoeducação (SANCHEZ-MORENO; MARTINEZ-ARAN; VIETA, 2017). Além do mais, o tratamento eficaz no primeiro episódio reduziria a mortalidade e, conseqüentemente, o impacto econômico no país (MARTIN; SMITH, 2013).

1.2 CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA E PRINCIPAIS MÉTODOS EMPREGADOS NA ANÁLISE DE ESTRUTURAS CEREBRAIS

A neuropsiquiatria tem se beneficiado com os avanços tecnológicos disponíveis para a análise de neuroimagem e com a ampliação concomitante do campo de pesquisa nas últimas décadas. Isto torna a compreensão dos princípios básicos da física da ressonância magnética de suma importância para interpretação das imagens para um número cada vez maior de profissionais de diversas áreas.

Há cerca de um século, a pneumoencefalografia era o único método que possibilitava a captação *in vivo* e análise de imagens de regiões cerebrais para fins de aprendizagem e pesquisa. Invasiva e dolorosa, esta técnica ainda tinha potencial risco à vida do paciente, pois envolvia a introdução de ar (oxigênio ou hélio) na região lombar, no espaço subaracnóideo, com a pessoa mantida na posição ereta. O elemento gasoso empregado ascendia às cisternas basais e ao espaço aracnoide tornando radiopacos os espaços preenchidos pelo líquido cefalorraquidiano (BRANDÃO, 2004).

Em 1967, o engenheiro Sir Godfrey Hounsfield inventou o *scanner* de tomografia computadorizada (TC), mas, somente em 1971, no Hospital Atkinson Morley, em Londres, foi possível realizar este exame de imagem em um paciente humano. Hounsfield conseguiu desenvolver uma máquina capaz de produzir imagens que correspondiam a cortes transversais detalhados do cérebro em quatro minutos e meio, método capaz de processar centenas de feixes relacionados aos tecidos de um organismo, obtendo, assim, a localização exata de cistos cerebrais. Em 1973, os primeiros aparelhos de TC foram usados clinicamente, primeiro para mapear o cérebro e, posteriormente, para imagens de todo o corpo (RICHMOND, 2004).

As imagens por TC fornecem avaliação estática e são constituídas por fótons de raios X, emitidos através de uma fonte, que atravessam diversos tecidos. No lado oposto a esta fonte, encontram-se detectores que transformam a radiação em sinal elétrico, sendo assim, convertido em imagem digital. As imagens desses tecidos são compostas por tons de cinza, sendo que quanto menos denso é o tecido, menor é a absorção de radiação, o que permite a produção de uma imagem com menos intensidade e brilho, portanto, mais escura (AMARO JÚNIOR; YAMASHITA, 2005).

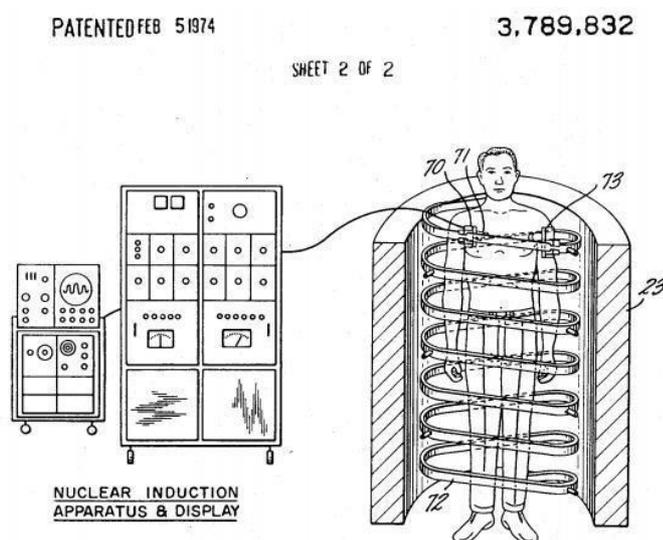
Durante as décadas de 1970 e 1980, os avanços tecnológicos consolidaram a técnica de obtenção de imagens por ressonância magnética (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*). O nome MRI é derivado das características dos núcleos de alguns elementos, que, na presença de um campo magnético, tornam-se sensíveis (ressoantes) às frequências de oscilações magnéticas

(HUNT; THOMAS, 2008). Em 1971, Raumont Damadian realizou um estudo com ratos e descobriu que poderia distinguir os tecidos a partir desse método, com um equipamento que guardava certa semelhança com os *scanners* atuais, posteriormente este método foi empregado para detectar câncer em humanos (DAMADIAN, 1974) (Figura 1).

1.3 AQUISIÇÃO DE IMAGEM POR MEIO DA IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (MRI)

Além da MRI não ser invasiva, ela também não emprega radiação ionizante – como ocorre em outros métodos. Dentre suas propriedades, destacam-se a aquisição de imagens de morfologia do cérebro humano e a exibição de características dos diferentes tecidos orgânicos. A técnica permite também uma melhora substancial na classificação das estruturas identificadas a partir de uma definição mais detalhada dos compartimentos de substância cinzenta (SC), substância branca (SB) e líquido cefalorraquidiano (LC) (HAGE; IWASAKI, 2009).

Figura 1. Primeiro aparato e método para detectar câncer em tecido por meio de MRI



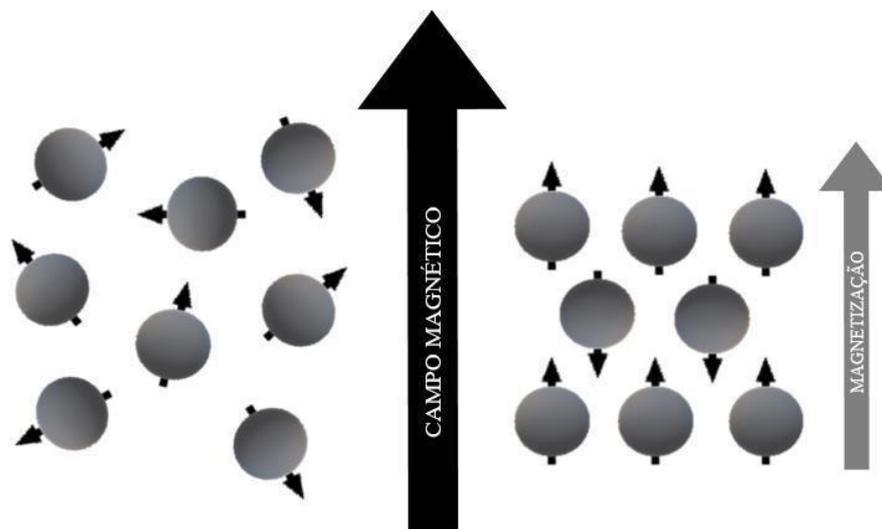
Fonte: Damadian (1974).

A técnica de MRI é fundamentada em três etapas: alinhamento, excitação e detecção de radiofrequência (MADUREIRA et al., 2010), que serão descritas a seguir.

A obtenção do sinal de MRI baseia-se na composição de prótons de hidrogênio, presentes no corpo humano, sendo este composto por mais de dois terços de átomos de hidrogênio (HAGE; IWASAKI, 2009), assim propício a um maior momento magnético, o que o torna, portanto, mais sensível à MRI (DURAN, 2008).

Sabe-se que os átomos possuem polos e que inicialmente encontram-se em direções aleatórias, ou seja, os momentos magnéticos estão distribuídos aleatoriamente no espaço (NUNES; SILVEIRA, 2017). Momentos magnéticos são caracterizados pela presença de um campo magnético em um átomo e que pode se comportar como um pequeno ímã, podendo ter seu momento alterado de acordo com a influência do campo magnético (GROVER et al., 2015) (Figura 2).

Figura 2. Átomos alinhados aleatoriamente (esquerda) e alinhamento sob efeito de um campo magnético externo (direita)

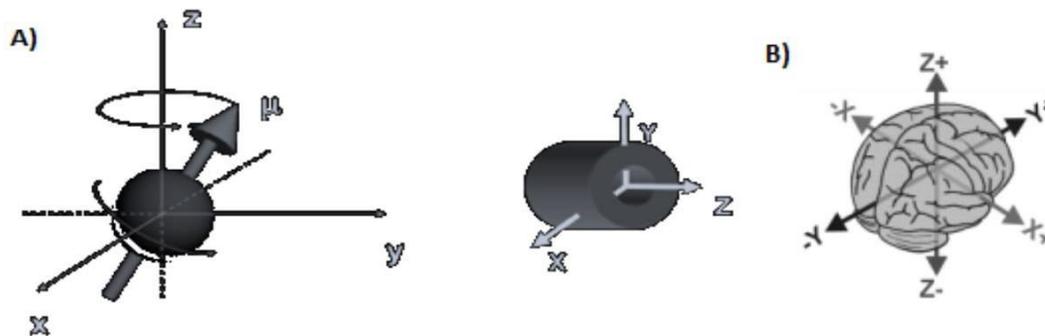


Fonte: Imagem autoral. Legenda: Na figura, o alinhamento dos polos nos átomos (prótons) é representado por setas.

Por sua vez, os campos magnéticos de 1,5 Tesla (T), 3 T e 7 T gerados em equipamentos de MRI (VAN DER KOLK et al., 2013) alinham a maioria dos átomos de hidrogênio (prótons) na mesma direção do campo.

A soma destes momentos derivará em um vetor resultante e, conseqüentemente, irá produzir um sinal de MRI, na medida em que os átomos excitados retornam ao estado de equilíbrio. Ao ser deslocado de posição, o vetor resultante induz uma corrente elétrica que irá inferir a posição espacial x, y (plano transversal) e z (longitudinal) (Figura 3) (GROVER et al., 2015; MAZZOLA, 2009). Assim, enquanto a primeira etapa é o alinhamento (AMARO JÚNIOR; YAMASHITA, 2005), a segunda etapa é marcada pela excitação gerada pelo aparelho e, conseqüentemente, pela emissão de onda de energia; esse fenômeno é conhecido como ressonância (DURAN, 2008).

Figura 3. (A) Coordenadas referentes a posição espacial (x,y,z); (B) Ilustração das direções no cérebro



Fonte: Mazzola (2009) e Cortese (2013) (modificadas).

Para que haja o deslocamento do vetor resultante, ondas de radiofrequência (RF) são emitidas e precisam estar em sintonia com a frequência da MRI, ou seja, os prótons mudam de um estado de excitação para o relaxamento. Esse intervalo entre a mudança é conhecido como Tempo 1 (T1), terceira e última etapa – detecção de RF. No relaxamento, os núcleos deixam de estar alinhados ocorrendo um arranjo mais aleatório, conhecido como Tempo 2 (T2) (GROVER et al., 2015).

Os contrastes existentes, ou seja, os graus de cinza ao branco representados nas imagens, dependem da variação da intensidade e da diferença da densidade de prótons (DP) do sinal em T1 e T2. Imagens ponderadas em T1 longo correspondem a baixa intensidade (hipossinal) e em T1 curto, a alta intensidade (hipersinal). Isso ocorre de maneira inversa para as imagens ponderadas em T2. Por sua vez, já na DP, T1 e T2 são minimizados, podendo ser observado um hipersinal na imagem que irá ser representada por um brilho mais forte no tecido (CABELLA, 2008; HAGE; IWASAKI, 2009).

No presente estudo, as imagens por MRI foram analisadas por meio de duas técnicas de processamento de imagem: Morfometria Baseada no Voxel (VBM, *Voxel-based morphometry*) e por Imagens de Tensores de Difusão (DTI, *Diffusion Tensor Imaging*), abordadas nos próximos tópicos.

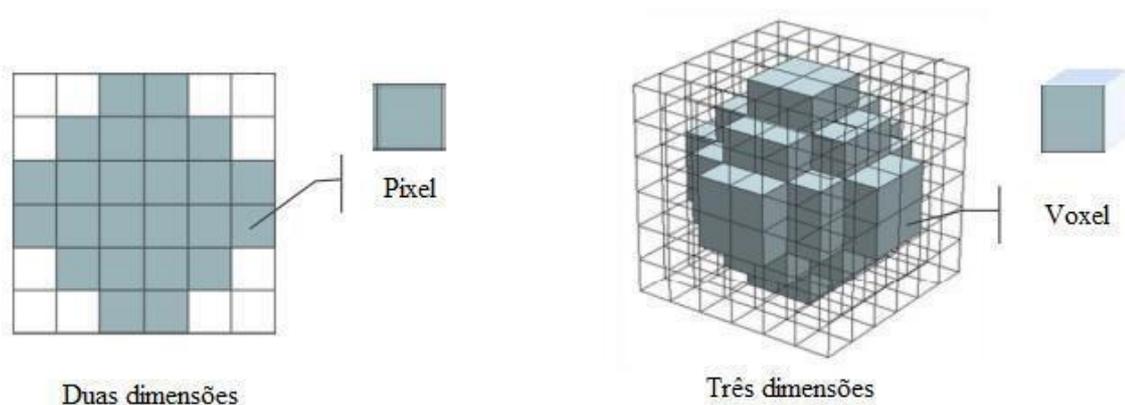
1.4 CONSTITUIÇÃO DA MORFOMETRIA BASEADA EM VOXEL (VBM)

Um dos métodos mais utilizados e eficazes para medir alterações de volume da SC (VSC) é a VBM, uma vez que é possível realizar análises entre grupos de comparação baseadas em cada voxel do cérebro a partir de uma imagem. Este método também pode, ainda que com

limitações, ser usado para detectar densidade e volume da SB (VSB), assim como quantificar o LC (ASHBURNER; FRISTON, 2000).

Para analisar as imagens cerebrais, é necessário compreender sua composição. A imagem cerebral obtida na MRI é uma imagem digital, vista como uma matriz numérica (DURAN, 2008) composta por linhas e colunas (x,y) que, ao se cruzarem, correspondem a um ponto na imagem, conhecido como pixel (*Picture Element*) (EUSTÁQUIO; QUEIROZ; GOMES, 2001). Em MRI, o pixel é conhecido por voxel (*Volume Element* ou *Volume cell*); assim, o voxel seria um pixel em formato tridimensional. Desta forma, cada voxel corresponde a uma unidade de volume (Figura 4) (DURAN, 2008).

Figura 4. Exemplo da comparação de pixel e voxel



Fonte: Aremu (2016) (modificada).

As análises nesse tipo de técnica podem ser exploratórias, chamadas de *whole-brain* (cérebro todo), que permitem análise das alterações cerebrais com alta especificidade regional (ou seja, voxel a voxel) (KURTH; LUDERS; ANGELES, 2015) ou podem ser realizadas por um método a partir da delimitação de uma região de interesse (ROI, *region of interest*) previamente escolhida (GIULIANI et al., 2005).

A abordagem convencional por ROI era realizada manualmente, exigindo cuidados para que sua qualidade não ficasse condicionada à possível viés do observador – devido à dificuldade de demarcação dos contornos que não envolveriam SB e por haver a necessidade de delimitação manual de cada ROI em diversos cortes (DURAN, 2008).

Atualmente, avanços nesse método permitiram o desenvolvimento de uma delimitação anatômica automatizada, mais confiável, com um mínimo de intervenção manual (FISCHL et al., 2004).

Métodos de processamento automático foram desenvolvidos para comparações estatísticas denominadas “voxel a voxel” (GOOD et al., 2002). Para esse tipo de análise, um dos programas que podem ser utilizados é o *Statistical Parametric Mapping* (SPM), (FRACKOWIAK, 1995) que pertence a plataforma MATLAB (*Mathworks Inc*, Sherborn, MA, USA). Para MRI, esse software permite a comparação da concentração local de SC entre os grupos de comparação para cada um dos milhares de voxels presentes em todo volume cerebral. Desse modo, para que seja possível aplicar esse tipo de análise estatística é necessário a compreensão e realização de algumas etapas (DURAN, 2008):

(a) Conversão da imagem do formato DICOM para *Analyse*, necessário para os programas de análise e demarcação da comissura anterior [$f(x,y,z) = (0,0,0)$] como ponto de origem conforme o “Atlas Estereotáxico do Cérebro Humano” (requerido pelo pacote do SPM) (TAILARACH; TOURNOUX, 1988) ou conforme a orientação aproximada referente ao espaço de Instituto Neurológico de Montreal (MNI 152) (ASHBURNER; FRISTON, 2005);

(b) Reorientação da imagem para convenção neurológica;

(c) Normalização espacial: modelo ideal (*template*), ou seja, realinhar as imagens do estudo a partir de outra imagem cerebral, tendo como parâmetro o “Atlas Estereotáxico do Cérebro Humano” (TAILARACH; TOURNOUX, 1988) ou do MNI 152 (ASHBURNER; FRISTON, 2005);

(d) Segmentação das imagens normalizadas (SC, SB e/ou LC);

(e) Suavização das imagens: utilizado para borramento e redução de ruídos, etapa de pré-processamento para remoção de pequenos detalhes de uma imagem com o objetivo de reduzir diferenças individuais na anatomia dos sulcos e giros;

(f) Mapas estatísticos: SPM permite a realização da análise estatística de cada voxel do volume cerebral, separadamente, o que irá gerar mapas paramétricos referente às diferenças que sejam estatisticamente significantes entre os grupos do estudo.

Ao longo dos anos, houve críticas em relação a algumas das etapas descritas acima, especificamente na etapa (c), normalização espacial, e (d), segmentação de imagens (BOOKSTEIN, 2001). Com o objetivo de aprimorar essas etapas, foi incluída uma etapa de segmentação que antecede a normalização, isto é, uma pré-segmentação das substâncias em relação às imagens originais. Essa alteração ocorreu, pois no VBM padrão a segmentação após a normalização continha áreas de substância não-cinza, de modo que com a atualização

houve melhorias nos achados. Essa técnica passou a ser reconhecida como VBM otimizado (GOOD et al., 2001).

Ademais, o VBM otimizado permite a elaboração de moldes específicos, além da inclusão da etapa de modulação em que há a preservação relativa dos volumes de estruturas cerebrais, tendo em vista que essas imagens possam ter sido deformadas no processo de normalização espacial (GOOD et al., 2001). A modulação ocorre pelo determinante jacobiano, que possibilita representação do volume absoluto de SC nos mapas estatísticos, fornecendo testes estatísticos referentes a diferenças de volume e não mais de densidade (ou concentração), como no VBM padrão (ASHBURNER; FRISTON, 2000).

Desta forma, no presente estudo, foi utilizada uma técnica mais aprimorada do VBM, descrita no item 3.6.1.

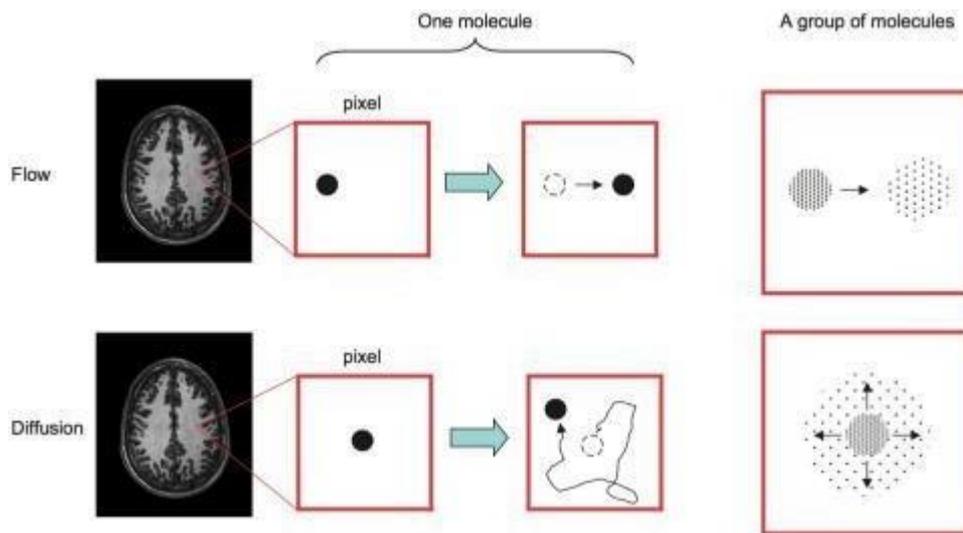
1.5 CONSTITUIÇÃO DE IMAGENS POR TENSORES DE DIFUSÃO (DTI)

Estudos recentes utilizam uma inovadora técnica de imagens por DTI, que surgiu em 1994, sendo importante para interpretação e avaliação da estrutura de SB em estudos de MRI em conjunto com a técnica de VBM (ASSAF; PASTERNAK, 2007; DIMOU, 2013; THOMASON; THOMPSON, 2011).

No DTI, a imagem gerada é ponderada por difusão (DWI, *Diffusion Weighted Imaging*) (RAFFIN, 2016). Esta técnica fornece informações sobre a mielinização e a organização das fibras de SB por meio de medidas e quantificação da difusão de água (LERNER et al., 2014).

Assim, a DTI capta as propriedades direcionais de difusão de água (isotropia e anisotropia), quantificando a difusão de água nos tecidos cerebrais. Na anisotropia, a quantificação varia conforme a presença de barreiras à difusão, pois as propriedades da difusão são dependentes da direção em que são medidas. Portanto, na anisotropia, a taxa de difusão depende da direção, podendo indicar tratos (fibras) nervosos presentes na SB. Por sua vez, na SC, a difusão da água é isotrópica, isto é, as propriedades da difusão são as mesmas em todas as direções (ASSAF; PASTERNAK, 2007; LERNER et al., 2014).

Entende-se que a difusão corresponde a um grupo de moléculas de água em movimento desordenado, porém o centro de massa do grupo encontra-se imóvel (na média), ao contrário, por exemplo, do fluxo, pois, neste, o grupo de moléculas de água apresenta um movimento ordenado e o seu centro de massa também (Figura 5) (MORI, S.; TOUNIER, 2014).

Figura 5. Representação da diferença entre fluxo e difusão

Fonte: Mori e Tournier (2014).

Nesse sentido, sequências de pulso ponderadas por difusão ocorrem em somente uma direção, e os voxels correspondentes ao volume de DWI fornecem a intensidade e a direção da difusão das moléculas de água estabelecida por gradientes. As direções são provenientes da sucessão de DWI e detecta o quanto restrito é a difusão de água em cada direção, sendo possível calcular o tensor de difusão de cada voxel e estimar a estrutura cerebral (RAFFIN, 2016).

As informações estruturais são representadas pela capacidade de detectar e aferir o movimento das moléculas, isto é, as propriedades de difusividades permitem calcular índices que possam aferir medidas de anisotropia, conhecidos como anisotropia fracionada (FA, *fractional anisotropy*) um dos principais parâmetros utilizados que fornece um mapa bidimensional; difusividade média (MD, *mean diffusivity*) e *trace* (TR) (ALEXANDER et al., 2007).

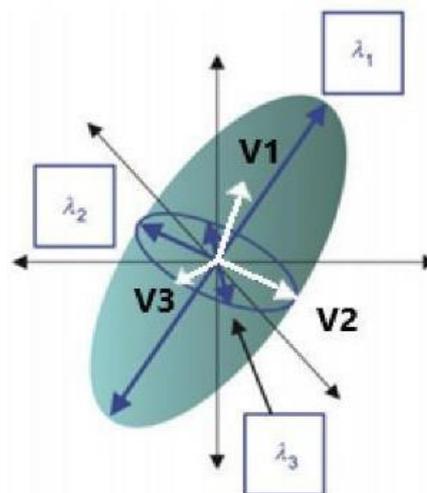
Especificamente, a FA oferece medidas sobre a direção da difusão de água intravoxel, sendo sensível ao grau de mielinização, densidade tecidual e organização dos tratos em SB. Os índices de difusividade oferecem o grau de deslocamento das moléculas de água, incluindo, a difusividade radial (RD, *radial diffusivity*), que descreve os resultados referentes ao movimento microscópico da água paralelo aos tratos axonais, e a difusividade axial (AD, *axial diffusivity*), que avalia o movimento perpendicular destes (ALEXANDER et al., 2007; BEAULIEU, 2001; KLAWITER et al., 2011).

As direções das difusividades na anisotropia são extraídas por meio da decomposição tensorial, que, simplificada, é representada por uma forma conhecida como elipsoide.

Essa forma comporta três autovalores, λ_1 , λ_2 , λ_3 ; que indicam a intensidade da difusão nas direções, e, ao calcular a diferença dos três, chegamos ao valor da FA (ANAGNOSTOU; TAYLOR, 2011).

No elipsoide, ainda, possuímos três autovetores (V1 – principal e maior representando a AD; V2 e V3, menores), que indicam as direções principais de difusão (Figura 6). Sendo assim, a FA estará aumentada quanto maior for a diferença entre o eixo do vetor V1 em relação aos menores (ANAGNOSTOU; TAYLOR, 2011).

Figura 6. Representação da forma do elipsoide de difusão



Fonte: Mori e Tournier (2014) (modificada).

Desta forma, no DTI, temos medidas tridimensionais da magnitude da difusividade e do alinhamento, possibilitando análise de campo tensorial para vetorial de acordo com o tensor principal, assim, o vetor resultante representa o movimento da água nas fibras (ASSAF; PASTERNAK, 2007; BEAULIEU, 2001). Em DTI as alterações na difusão são detectáveis a partir das alterações na mielina, sendo possível observar nos estudos que doenças desmielinizantes apresentam aumento da difusão e diminuição da anisotropia (ASSAF; PASTERNAK, 2007; BEAULIEU, 2001).

Além disso, essa reconstrução espacial tridimensional pode ser aplicada na tractografia, que possibilita estudos dos feixes juntamente com a análise das conectividades anatômicas. Para melhor compreensão, sabe-se que cada pixel da imagem é composto por milhares de axônios, células da glia e matriz extracelular, desta maneira caracterizado por um único tensor de difusão, e cada tensor representa uma média que é a área de volume parcial, em que

substâncias diferentes ou sistemas de fibras diferentes coexistem no mesmo pixel (PAJEVIC; PIERPAOLI, 1999).

1.6 ESTUDOS POR NEUROIMAGEM EM INDIVÍDUOS COM TRANSTORNO BIPOLAR

1.6.1 Achados de alterações volumétricas com uso de VBM

Os estudos que utilizaram a técnica de VBM para obtenção de resultados referentes a alterações volumétricas em pacientes TB demonstraram alterações corticais e subcorticais (PHILLIPS; SWARTZ, 2014; SELVARAJ et al., 2012). Contudo, as pesquisas ainda são heterogêneas, com baixa reprodutibilidade e, inclusive, com apresentação de resultados divergentes, provavelmente devido à presença de fatores de confusão como a grande variabilidade de características demográficas das amostras, fase e curso da doença e uso de medicações (PHILLIPS; SWARTZ, 2014; SELVARAJ et al., 2012).

Até o momento, foram publicadas oito revisões sistemáticas, meta-análises ou mega-análises de estudos que avaliaram alterações de volume cerebral em TB. A partir da técnica de VBM, apenas uma mega-análise avaliou o volume total cerebral (SC, SB e LC) (HALLAHAN et al., 2011). Cinco estudos mediram o VSC (BORA et al., 2012; LU et al., 2018; SELVARAJ et al., 2012; WANG et al., 2018; WISE et al., 2017), um de VSC e VSB (GANZOLA; DUCHESNE, 2017) e um apenas de VSB (PEZZOLI et al., 2018). Dentre os cinco estudos de VSC, duas meta-análises verificaram as alterações volumétricas de SC em TB em comparação a outros diagnósticos, como Esquizofrenia (BORA et al., 2012) e EDM (WISE et al., 2017). Os principais resultados dessas revisões e meta-análises estão sumarizados no Quadro 2.

Foi possível observar maior VSC do lobo temporal (HALLAHAN et al., 2011) e do giro temporal em pacientes TB I (LU et al., 2018; SELVARAJ et al., 2012), e TB e EDM, quando comparados com controles (WISE et al., 2017).

Comparado a controles, o giro frontal esteve aumentado em dois estudos com pacientes TB (GANZOLA; DUCHESNE, 2017; SELVARAJ et al., 2012), mas menor volume desta região foi identificado em TB no estudo com pacientes EDM (WISE et al., 2017), além disso, o menor VSC também esteve presente no córtex pré-frontal nos pacientes TB (LU et al., 2018). Contudo, apenas um estudo apresentou maior VCS do córtex frontal em pacientes TB e com

Esquizofrenia quando comparados a controles, assim como quando comparados entre eles, mostrando uma sobreposição (BORA et al., 2012).

Três estudos descreveram aumento do giro pré-central em pacientes TB (GANZOLA; DUCHESNE, 2017; LU et al., 2018; WANG et al., 2018). Grande parte dos estudos reportaram maiores VSC no putâmen e menores valores na ínsula em pacientes TB e TB I quando comparados com controles (BORA et al., 2012; GANZOLA; DUCHESNE, 2017; HALLAHAN et al., 2011; LU et al., 2018; SELVARAJ et al., 2012; WISE et al., 2017).

Além disso, maiores volumes totais de SC da amígdala foram associados com o uso de lítio (HALLAHAN et al., 2011; WANG et al., 2018). Houve correlação positiva entre volume de amígdala, hipocampo e tálamo e a idade de início da doença em TB I (HALLAHAN et al., 2011).

Uma revisão sistemática e meta-análise (WANG et al., 2018) descreveu maior VSC no putâmen e cerebelo no hemisfério D em pacientes TB com SP quando comparados com controles. Ainda em relação aos controles, os pacientes TB com SP apresentaram menor VSC no córtex pré-frontal, giro temporal, ínsula bilateral, tálamo bilateral, giro parahipocampal bilateral. Complementarmente, o referido estudo comparou pacientes TB com e sem SP, sendo possível identificar maior VSC do córtex pré-frontal, giro frontal superior e medial D e caudado nos pacientes TB com SP quando comparados àqueles sem SP. Especificamente em análises por ROI, pacientes TB com SP apresentaram menor volume no giro frontal inferior e medial D comparados àqueles sem SP. Também foi descrito correlação negativa entre o uso de medicação psicotrópica e o maior volume da ínsula em pacientes TB com SP e o uso crônico de lítio esteve associado com efeito potencializador no volume do hipocampo nestes pacientes (WANG et al., 2018).

Quadro 2. Meta-análises e revisões sistemáticas de VBM investigando alterações volumétricas de SC e SB em TB

continua

	Tipo de análise/ nº de estudos	Objetivo principal	Objetivos secundários	Pacientes (n)/ controles (n)	TB comparado com controles	Associação com variáveis sociodemográficas e clínicas
Hallahan et al. (2011)	Mega-análise 11 estudos	Diferenças entre TB e controles no volume cerebral total e regional	Associação de uso de medicação e variáveis clínicas (duração da doença e nº de hospitalização) com volume cerebral	321/442	> volume total do lobo temporal bilateral, putâmen D, ventrículo lateral D	- Uso de lítio: > hipocampo e amígdala bilaterais. Sem outras associações entre volume cerebral e uso de outras medicações; - Correlação negativa entre duração de doença e volume cerebral total; - Idade de início correlacionou-se positivamente com volume total cerebral e com o tálamo E. E negativamente com volume de amígdala E
Bora et al. (2012)	Meta-análise 72 estudos (52 Esquizofrenia x controles; 24 TB x controles)	Diferenças entre TB e Esquizofrenia em VSC por VBM	Efeito do sexo nas diferenças de VSC	TB x controles: 734/914 (TB = 46% homens) Esquizofrenia x controles: 2090/2284 (Esquizofrenia = 70% homens)	Amostras balanceadas por sexo: < córtex cingulado anterior/subgenuar, córtex frontal medial, ínsula anterior bilateral, córtex frontal inferior bilateral	Esquizofrenia x TB - Balanceado por sexo: < córtex frontal dorsomedial D e no CPF dorsolateral E; - Em homens: < giro temporal superior E, ínsula anterior E e posterior D, amígdala E, tálamo e mesencéfalo bilaterais
Selvaraj et al. (2012)	Meta-análise 16 identificados, 8 incluídos na meta-análise	Revisão sistemática e meta-análise com VBM comparando TB com controles	Explorar a possível heterogeneidade através da realização de análises de meta-regressão	239/281	< do hemisfério E na ínsula, giro temporal médio/superior, área têmporo-polar, pars opercularis, pars triangularis, giro frontal inferior e claustró;	Pico do voxel na ínsula D; - Heterogeneidade entre os estudos estava localizada principalmente fora do cluster, com < SC em TB; - Sobreposição moderada no giro frontal inferior D
Wise et al. (2017)	Meta-análise 73 estudos totais TB x controles: 32 estudos com 36 comparações EDM x TB: N.I.	Diferenças e semelhanças de VSC com VBM em TB e EDM comparados com controles	Avaliar se essas diferenças ou semelhanças entre os diagnósticos podem refletir vias neuropatológicas comuns e/ou distintas nos transtornos de humor	EDM x controles = 1736/2365 TB x controles = 980/1427 EDM x TB = N.I.	< ínsula e giro temporal superior bilaterais, CPF medial e córtex cingulado anterior; > regiões cerebelares, giro frontal medial bilateral, giro temporal inferior/medial D e giro occipital medial D.	- Correlação negativa entre a idade e volumes do giro temporal medial D e caudado D em TB; - Sem associações com sintomas de humor, uso de antipsicótico, uso de lítio, sexo e variáveis metodológicas. EDM x TB - TB > EDM giro frontal medial D, hipocampo E, giro parahipocámpal E, giro temporal inferior D, giro fusiforme D, lobo parietal inferior E, vermis cerebelar D. - < entre TB e EDM ambos quando comparados à controles: giro temporal superior bilateral, ínsula bilateral, giro frontal medial superior E e córtex cingulado anterior bilateral

Quadro 2. Meta-análises e revisões sistemáticas de VBM investigando alterações volumétricas de SC e SB em TB

continuação

Ganzola e Duchesne (2017)	Meta-análise 25 estudos	Diferenças com VBM de SC e SB entre pacientes e controles usando abordagem robusta de meta-análise ALE	N.A.	736/945	SC < giro frontal medial E, giro inferior e pré-central D, estendendo à ínsula E > putâmen; SB < FLI E, corona radiata E e cíngulo posterior	N.A.
Lu et al. (2018)	Meta-análise 46 estudos, 56 experimentos	Identificar potenciais biomarcadores de VSC em TB com uso do VBM	Investigar biomarcadores específicos em subgrupos (TB, TB I, TB adulto, TB jovem) e seu desenvolvimento	1457/2190	TB x controles < CPF dorsomedial e ventrolateral E, e giro pré-central D; > putâmen E e córtex cingulado posterior E; TB I x controles < giro temporal superior D > precuneus E	TB adulto x controles < CPF dorsomedial E e giro temporal superior D > putâmen E e córtex cingulado posterior E TB jovens x controles < córtex orbitofrontal E, claustro D e CPF dorsolateral D
Pezzoli et al. (2018)	Meta-análise 24 estudos	Investigar se redução de volume identificada nesta meta-análise poderia ser replicada em uma amostra independente	Verificar associação entre variáveis clínicas e VSB em 6 conjuntos de dados de MRI brutos com VBS	765/1055	< CC posterior, giro do cingulado, radiação óptica E e tratos longitudinais frontais superiores D > cerebelo e núcleo lenticular D	- TB apresentaram diminuição altamente significativa do volume de ROI da SB validando os achados da meta-análise; - não foi encontrada associação significativa entre o volume e variáveis clínicas como, idade de início, duração da doença, uso de lítio, uso de antipsicótico, história de psicose ou TB I.

Quadro 2. Meta-análises e revisões sistemáticas de VBM investigando alterações volumétricas de SC e SB em TB

conclusão

Wang et al. (2018)	Revisão sistemática e meta-análise 37 estudos	Investigar alteração de VSC em TB com SP, TB sem SP e controles. Identificar diferenças regionais de VSC entre TB com SP e controles, com uso de VBM	Associar variáveis demográficas e clínicas, especificamente uso de medicação psicotrópica com o VSC	16 estudos para meta-análise TB com SP 616/Controles 902	<p>TB com SP x controles -whole-brain</p> <p>> putâmen D e cerebelo D</p> <p>< córtex pré-frontal bilateral, giro superior/médio/inferior, giro frontal medial D, giro pré-central D, córtices do cíngulo bilateral, giro temporal superior/médio e inferior, ínsula bilateral, córtices parietais, giro occipital D, giro fusiforme, cerebelo E, parahipocampal bilateral, tálamo bilateral e gânglio da base bilateral</p> <p>ROI</p> <p>> volume SC córtex cíngulo anterior D e estriado</p> <p>< giro frontal inferior e fusiforme E</p> <p>Meta-análise</p> <p>TB com SP x controles</p> <p>< giro frontal superior bilateral, ínsula bilateral, giro paracingulado/cingulado medial bilateral, giro paracingulado/cingulado E, giro pré-central, giro temporal superior D</p> <p>TB I com SP x controles</p> <p>< giro frontal superior bilateral, ínsula bilateral, giro pré-central D, giro paracingulado/cingulado medial bilateral e opérculo rolândico</p>	<p>TB com SP x TB sem SP -whole-brain</p> <p>> giro frontal superior/medial D, córtex cíngulo anterior E, giro pré-central, pré cíneus, corpo caudado, córtex pré-frontal dorsolateral D, giro frontal inferior E, área parieto-occipital D, giro fusiforme E</p> <p>ROI</p> <p>> globo pálido e caudado;</p> <p>< giro frontal inferior/medial D, ínsula bilateral, giro temporal medial E (volume/densidade);</p> <p>- Uso crônico de lítio esteve associado com efeito potencializador no volume hipocampo em TB com SP</p> <p>TB sem SP x controles</p> <p>< cluster em regiões temporais bilateral, occipital E, caudado e globo pálido.</p> <p>Meta-análise</p> <p>- Associação com maior VSC em mulheres TB com SP no giro pré-central D quando comparadas a controles;</p> <p>- Correlação negativa com o VSC entre o uso de medicação psicotrópica na ínsula D em paciente TB com SP e TB I com SP; - Não encontraram associação significativa com idade, EAM, uso de lítio, antipsicótico, variáveis metodológicas.</p>
--------------------	--	--	---	--	--	---

Legenda: < maior volume, > menor volume, CC = corpo caloso, CPF = córtex pré-frontal, D = direito, E = esquerdo, EDM = episódio depressivo maior, N.A. = não se aplica, N.I. = não informado, ROI = região de interesse, SB = substância branca, SP = sintomas psicóticos, TB = transtorno bipolar, VBM = *Voxel Based Morphometry*, VSC = volume de substância cinzenta, VSB = volume de substância branca.

Além disso, os estudos salientam a importância de estudos longitudinais em pacientes TB em primeiro episódio maníaco (HALLAHAN et al., 2011; NENADIC et al., 2015) para compreensão do fenômeno nos estágios iniciais e no curso da doença.

Recentemente, um estudo avaliou os aspectos neuroprogressivos em pacientes TB com SP eufímicos que tiveram episódios de humor recorrentes e demonstraram redução em regiões do frontal E, temporal bilateral e no giro pré-central D nesses pacientes quando comparados com controles. As mesmas alterações foram encontradas quando comparados àqueles sem episódios recorrentes, acrescentando redução no parietal E e giro parahipocampal E. Observa-se que as mudanças de VSC no início da doença estão associadas à gravidade clínica, de modo que a neuroprogressão encontrada em pacientes que apresentaram episódios de humor recorrentes não foi observada naqueles com remissão (KOZICKY et al., 2016).

Em contrapartida, outro estudo longitudinal com uma amostra pequena de pacientes TB em PEP não observou alterações de VSC quando comparados com controles (DE CASTRO-MANGLANO et al., 2011).

As discrepâncias descritas podem ser decorrentes da variabilidade metodológica utilizada. Alguns estudos utilizaram o VBM para análise de volume (ALTAMURA et al., 2017; KNÖCHEL et al., 2016), outro incluiu análise da densidade (ADLER et al., 2007). Além disso, alguns utilizaram análise exploratória *whole-brain* (ALTAMURA et al., 2018; CHEN et al., 2012), outros por ROI (STRAKOWSKI; DELBELLO; ADLER, 2005) e ainda tiveram aqueles que utilizaram ambas as análises (EKMAN et al., 2017; NEVES et al., 2016). Também há estudos que não descreveram detalhadamente os diagnósticos que compuseram a amostra de TB, tendo em vista que existem variabilidades de categorias diagnósticas que já foram incluídas em outros estudos (LOCHHEAD et al., 2004; LU et al., 2018; TANG et al., 2014), enquanto outros autores restringiram o grupo de TB em específicos diagnósticos (ADLER et al., 2007; CHEN et al., 2012; HALLAHAN et al., 2011; NEVES et al., 2016).

1.6.2 Achados de alterações dos valores da FA da microestrutura de SB com uso exclusivo de DTI

Em comparação com publicações de VBM, poucos são os estudos que utilizaram a técnica de DTI em TB, ainda que seja notável que a literatura vem aumentando gradativamente.

De forma geral, grande parte dos resultados obtidos até o momento em pacientes TB relatam redução de regiões de SB associados à desconexão límbica (NORTJE et al., 2013; O'DONOGHUE et al., 2017; VEDERINE et al., 2011).

Até o momento, foram publicadas seis revisões sistemáticas em que foram possíveis medir os valores da FA da microestrutura do compartimento de SB a partir de métodos como *Voxel-based analysis* (VBA) e TBSS em pacientes TB. Dentre elas, apenas uma verificou alterações em TB em comparação a Esquizofrenia (JI et al., 2017). Os principais resultados dessas revisões estão sumarizados no Quadro 3.

Os feixes dos fascículos longitudinais superiores e inferiores e o fascículo unicaudado apresentaram menores valores da FA tanto em análises por VBA como por TBSS, assim como em pacientes TB com episódio depressivo e TB com SP quando comparados com controles e àqueles com Esquizofrenia (BELLANI et al., 2016; HENG; SONG; SIM, 2010; JI et al., 2019; NORTJE et al., 2013). Apenas duas revisões apresentaram maiores valores da FA, sendo um no fascículo bilateral e longitudinal superior (HENG; SONG; SIM, 2010) e o outro no unicaudado (DUARTE et al., 2016). Heng, Song e Sim (2010) discutem que essas diferenças nas alterações ainda não são claras, mas podem estar envolvidas com questões metodológicas, estruturais e clínicas.

O mesmo ocorreu para o feixe do corpo caloso, que, com exceção de uma revisão, maiores valores da FA foram descritos (HENG; SONG; SIM, 2010); enquanto cinco outras reportaram menores valores da FA deste feixe, tanto para análises VBA quanto TBSS (BELLANI et al., 2016; DUARTE et al., 2016; HAFEMANA et al., 2012; JI et al., 2019; NORTJE et al., 2013) – este resultado esteve associado aos sintomas depressivos em TB - (BELLANI et al., 2016; HAFEMANA et al., 2012) e ao aumento da vulnerabilidade genética (BELLANI et al., 2016).

Em todas as revisões foram encontradas alterações nas radiações talâmicas anteriores e posteriores, sendo que a maioria apresentou menores valores da FA (DUARTE et al., 2016; HENG; SONG; SIM, 2010; JI et al., 2019; NORTJE et al., 2013) e duas revisões reportam maiores valores, uma posterior (NORTJE et al., 2013) e outra anterior (HENG; SONG; SIM, 2010). Além disso, o uso de lítio, especificamente, esteve associado a maiores valores da FA na radiação talâmica e radiação óptica em pacientes TB (HAFEMANA et al., 2012), tendo em vista que em outro estudo, o uso de estabilizadores de humor esteve associado a menores valores na radiação óptica (HENG; SONG; SIM, 2010).

Menores valores do feixe da corona radiata e as fibras do cíngulo foram descritas em quatro revisões (DUARTE et al., 2016; NORTJE et al., 2013), destacando que características clínicas, como sintomas depressivos (BELLANI et al., 2016; HAFEMANA et al., 2012), estão associadas a esse resultado.

Como observado, existe uma sobreposição nas alterações presentes no grupo de TB e Esquizofrenia, sendo descrito menores valores da FA na corona radiata, cíngulo, corpo caloso, radiações talâmicas e fascículos fronto-occipital, unicaudado e longitudinal (JI et al., 2019).

De forma geral, esses achados envolvem alterações de fibras fronto-límbicas, incluindo conexões com córtex temporal e parietal (NORTJE et al., 2013) e é sugerido que possa haver a desmielinização nestes feixes (BELLANI et al., 2016), portanto, o comprometimento da conectividade anatômica poderia explicar as anormalidades funcionais subjacentes ao processamento emocional anormal e a conectividade funcional alterada observada nos pacientes TB (VEDERINE et al., 2011).

A literatura ainda não é consistente o suficiente para dar um suporte para as hipóteses em investigação e a escassez de estudos longitudinais dificulta uma avaliação direta e consistente (STRAKOWSKI et al., 2012). Portanto, a hipótese seria de que as alterações de SB poderiam representar possível endofenótipo para características nucleares da doença, assim como um marcador inicial em TB (EMSELL et al., 2017; STRAKOWSKI et al., 2012; VAN DER SCHOT et al., 2009).

Quadro 3. Revisões sistemáticas de DTI investigando alterações nos valores da FA da microestrutura de SB em TB

continua

	Tipo de análise/ nº de estudos	Objetivo principal	Objetivos secundários	Pacientes (n)/ controles (n)	TB comparado com controles	Associação com variáveis sociodemográficas e clínicas
Heng et al. (2010)	Revisão sistemática 18 estudos	Revisar sistematicamente todos os dados disponíveis de estudos publicados de DTI sobre integridade da SB no TB, que utilizaram análises por VBA/TBSS	N.A.	465/480	< FA no lobo frontal, pré-frontal, membro posterior/anterior da cápsula interna, RTP, FB, FLS; > FA córtex orbito-frontal medial, córtex pré-frontal fronto-polar, cúneos, córtex temporal, RTS, FB, FLS e CC no joelho/corpo/esplênio.	< FA RTA D e radiação óptica E - pacientes com uso de estabilizador de humor < FA FU E - pacientes com história de uso de SPA ou abuso e quando comparados a pacientes com Esquizofrenia.
Hafeman et al. (2012)	Revisão sistemática 15 estudos	Avaliar o efeito dos medicamentos psicotrópicos nos resultados de imagem em populações pediátricas e adultas com TB	N.A.	424/399	TB deprimido < FA CC, CR, FLS, FU, RTA e cíngulo anterior; TB sintomático FA > FU, radiação óptica e RTA.	Pacientes com uso de lítio > FA nas RTA e radiação óptica anterior em comparação com controles Uso de estabilizador x controles < FA cápsula interna.
Nortje et al. (2013)	Revisão sistemática 15 estudos	Identificar quais setores da SB estão implicados pelas alterações no TB, análises com VBA/TBSS.	N.A.	252/256	VBA < FA CC, RTS, RTA, corona radiata posterior, FLS, FLI; TBSS < FA corona radiata, RTP; > FA RTP.	N.A.
Bellani et al. (2016)	Revisão sistemática 13 estudos	Investigar o envolvimento de oligodendrócitos nas alterações SB no TB por análises de VBA/TBSS, enfatizando o papel da plasticidade da mielina com base nas linhas disponíveis de evidência	N.A.	N.I.	ROI < FA áreas pré-frontais, calosas, límbico-estriatais, cíngulo anterior VBA < FA temporo-parietal D, FFO inferior bilateral, FLI, cíngulo anterior E, pré-frontal, CC, cíngulo posterior; TBSS < FA CC, giro do cíngulo, FLS, FLI, FFO, FU e radiação talâmica.	VBA: o uso de lítio associado a maior volume total de SC em lobo temporal. < FA associado a um aumento de vulnerabilidade genética em pré-frontal, FLS, FU, CC; TBSS: TB com sintomas depressivos x controles < FA CC, cíngulo, corona radiata e FLS.

Quadro 3. Revisões sistemáticas de DTI investigando alterações nos valores da FA da microestrutura de SB em conclusão

Duarte et al. (2016)	Revisão sistemática 18 estudos	Realizar uma revisão sistemática de estudos que utilizaram DTI em TB, com ênfase especial nos achados FA, e discutir a relevância e a conexão desses achados à fisiopatologia da TB	N.A.	641/595	< FA no CC, cíngulo, RTA, trato cortico-espinal; > FA regiões do frontal medial, pré-central, parietal inferior, occipital, FU E, radiação óptica E e RTA D.	N.A.
Ji et al. (2019)	Revisão sistemática 11 estudos	Revisão referente à patologia SB em pacientes com Esquizofrenia e TB, integrando os achados de ambas as metodologias	N.A.	TB/Esquizofrenia/Controle 1039/1145/1911	TB psicótico x Esquizofrenia x controles (no grupo de pacientes): < FA CC, RTP E, RTA D, FFO inferior D, FU bilateral, cíngulo E, corona radiata posterior D; Esquizofrenia x TB x Controles (nos pacientes) < CC (genuíno anterior, genuíno médio, genuíno posterior, posterior, corpo e esplênio anterior), para TB apenas o joelho não apresentou resultado significativo comparados à controles Combinando: Whole-brain e ROI TB x controles < FA RTS (<i>whole-brain</i>) < FA RTS, FU, membro anterior E da capsula interna (ROI)	Esquizofrenia x TB < tratos fronto-occipitais (FLS, FLI, FFO inferior, pinça menor e maior, RTA e cíngulo) Combinando: Whole-brain e ROI TB x Esquizofrenia < FA cíngulo, cápsula interna, CC posterior, corona radiata posterior, FLI, fascículo occipital Sobreposição TB em FLS, RTA, cíngulo

Legenda: < menores valores, > maiores valores, CC = corpo caloso, FA = anisotropia fracionada, FB = fascículo bilateral, FFO = fascículo fronto-occipital, FLI = fascículo longitudinal inferior, FLS = fascículo longitudinal superior, FU = fascículo unicaudado, ROI = região de interesse, RTA = radiação talâmica anterior, RTP = radiação talâmica posterior, RTS = radiação talâmica superior, SB = substância branca, SC = substância cinzenta, TB = transtorno bipolar.

1.6.3 Achados de alterações em estudos com uso conjunto de técnica de VBM e DTI

Poucos são os estudos que avaliam em conjunto alterações volumétricas de SC utilizando VBM e alterações dos valores da FA em SB utilizando DTI especificamente em TB comparados com controles.

Estudos que utilizaram ambas as técnicas com amostra pediátrica em episódio maníaco apresentam diminuição do VSC no hipocampo E e FA mais baixa no cíngulo anterior D, sugerindo que alterações na rede límbica anterior podem contribuir para desregulação emocional e cognitiva nestes pacientes (GAO et al., 2013).

Pacientes homens em primeiro episódio de mania com histórico de SP, sem uso de medicação entre três e sete meses anteriores ao exame apresentaram maior VSC no tálamo bilateral e gânglios da base (incluindo putâmen bilateral estendendo para o cláustro E), quando comparado com controles. Para DTI, os pacientes apresentaram redução da FA no parietal E, que correspondem a fibras da corona radiata posterior E. Os resultados reforçam que as alterações da rede límbica estão presentes no TB (CHEN et al., 2012).

Comparados com controles, pacientes idosos (TB I e II) apresentaram diminuição de SB no corpo caloso bilateral que também esteve associado com o aumento do tempo de duração da doença. Ainda comparados aos controles, os pacientes apresentaram diminuição de SC na ínsula anterior D, núcleo caudado, núcleo accumbens, putâmen ventral e córtex orbital frontal (HALLER et al., 2010).

Os achados descritos nos estudos acima tanto de VBM quanto de DTI ilustram a diversidade de alterações estruturais, comuns e distintas, existentes nas categorias diagnóstica de TB e a necessidade de mais análises em adultos e subgrupos específicos deste diagnóstico, como por exemplo o TB em primeiro episódio maníaco com SP para melhor compreensão etiológica.

1.7 JUSTIFICATIVA

Apesar dos avanços no campo de pesquisa em neuroimagem, os resultados ainda se encontram heterogêneos em estudos com pacientes TB, devido a variações relacionadas à utilização de metodologias diversificadas e à complexidade do fenótipo do transtorno referente às suas manifestações clínicas polimórficas.

A dissecação do TB em subfenótipos mais homogêneos poderia proporcionar melhor entendimento dos fenômenos relacionados aos transtornos, de modo a despontar possíveis candidatos a biomarcadores das bases fisiopatológicas relacionadas ao TB, contribuindo para a investigação e compreensão mais detalhada da sua etiologia.

Nesse sentido, poucos foram os estudos por VBM e DTI que investigaram especificamente os estágios iniciais da doença. Sendo assim, estudos de MRI podem contribuir na identificação de alvos biológicos em conjunto a outros dados que são relevantes na elaboração do diagnóstico e no desenvolvimento de tratamentos novos e personalizados, bem como para o prognóstico. Desta forma, torna-se possível proporcionar estratégias preventivas mais eficazes em relação a grupos de risco (KOZICKY et al., 2016).

Portanto, o presente estudo tem como foco o primeiro episódio de mania, destacando-se pela detecção precoce dos pacientes em sua primeira manifestação psicótica, em que há menor efeito do uso de medicação, possibilitando a observação do início e curso natural da doença. Essas análises pretenderam fornecer conhecimentos mais específicos dessa classe de diagnóstico, bem como avaliar a presença de possíveis alterações estruturais do cérebro presentes nestes pacientes. Além disso, as análises foram controladas por algumas variáveis de confusão como sexo, idade e escolaridade e ainda foi investigado o possível efeito da duração da psicose não tratada (DUP, *duration of untreated psychosis*), tempo de tratamento e duração da doença.

Finalmente, é importante ressaltar que há escassez de dados provenientes de países de baixa e média renda (LAMIC, *low- and middle-income countries*) como no hemisfério sul. Sendo assim, o presente estudo pode contribuir para o avanço na compreensão do TB em primeiro episódio maníaco em indivíduos expostos a condições econômicas e sociais menos favoráveis, o que permite realizar comparações futuras entre esses países e os desenvolvidos.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo foi verificar a existência de alterações da morfometria cerebral da SC e da microestrutura da SB em primeiro episódio maníaco com SP comparados com controles de base populacional, através da MRI, utilizando as técnicas de VBM e DTI.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- (a) Mapear e comparar alterações da morfometria cerebral da SC e da microestrutura da SB de pacientes em primeiro episódio maníaco e controles;
- (b) Avaliar a existência de associações entre DUP, tempo de tratamento, duração da doença com as alterações de estruturas cerebrais.

2.3 HIPÓTESES

- (a) Pacientes bipolares, quando comparados com controles, apresentarão menor volume de SC na ínsula, giro parahipocampal e amígdala; e maior volume no caudado, hipocampo, putâmen e tálamo;
- (b) Pacientes, quando comparados com controles, exibirão menor FA na integridade das fibras de SB do corpo caloso, giro do cíngulo, cíngulo do hipocampo, corona radiata posterior e radiação talâmica posterior incluindo a radiação óptica;
- (c) Haverá correlação entre as alterações de VSC, valores da FA referentes à integridade das fibras de SB e as variáveis DUP, tempo de tratamento e duração da doença.

3 MÉTODOS

3.1 CONTEXTO DO ESTUDO

Este estudo faz parte do projeto temático “Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos: determinantes sociais e biológicos” – Projeto STREAM (*Schizophrenia and Other Psychosis Translational Research: Environment and Molecular Biology*) (FAPESP, processo número 2012/05178-0), que, por sua vez, faz parte do projeto multicêntrico *European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions* (EU- GEI; <http://www.eu-gei.eu/>), consórcio internacional instituído com a finalidade de investigar etiologia, mecanismos e prognóstico da Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos.

Especificamente, o projeto temático visou estimar a incidência de Esquizofrenia e outras psicoses na região de Ribeirão Preto, São Paulo, e investigar possíveis interações entre fatores ambientais e biológicos na ocorrência destes transtornos mentais.

O projeto temático foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRPUSP), em sua 338ª Reunião Ordinária, realizada em 05/12/2011 (ANEXO A).

Os participantes que concordaram em participar do estudo tiveram garantia do sigilo de suas informações e foram esclarecidos quanto à possibilidade de se retirarem da pesquisa no momento em que desejassem, sem qualquer tipo de prejuízo ao seu tratamento. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento livre e Esclarecido (ANEXO B).

3.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO

Para o estudo de neuroimagem, foram selecionados participantes da amostra do projeto STREAM.

A captação de pacientes e controles para a inclusão no estudo STREAM teve início em 01 de abril de 2012 e término em 31 de março de 2015. Os grupos foram compostos por pessoas de ambos os sexos, idade entre 16-64 anos, residentes na área abrangida pelo XIII Departamento Regional da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de São Paulo (DRS XIII), composto por 26 municípios, cuja sede é Ribeirão Preto.

Os pacientes foram incluídos a partir do primeiro contato com o serviço de saúde mental por apresentar primeiro episódio psicótico e os casos incidentes foram identificados por meio de contato regular com os serviços de saúde mental do DRS-XIII.

Para a captação dos controles, foram utilizados os setores censitários disponibilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A estratificação prévia para composição da amostra representativa, em relação a população do DRS-XIII, foi realizada considerando a faixa etária e o sexo. Os setores foram selecionados aleatoriamente e entregues aos colaboradores de pesquisa (psicólogos e enfermeiros), que se direcionaram para área de captação em dias e horários diversificados, elegendo um controle por setor. O grupo de controles foi composto por pessoas que nunca apresentaram SP ao longo da vida.

Após o contato inicial, uma vez identificada a elegibilidade do voluntário, os colaboradores da pesquisa se dirigiam ao serviço de referência ou domicílio para coleta de dados de escalas padronizadas.

3.2.1 Critérios de inclusão e exclusão para coleta de neuroimagem

Os exames de MRI foram coletados para pacientes com outros diagnósticos (como TDM com SP e Esquizofrenia), porém, para o presente estudo, apenas aqueles com TB foram incluídos. Um único paciente TB foi incluído na amostra após concluído o período de rastreamento epidemiológico.

Os critérios para inclusão de paciente na amostra final deste estudo correspondem a:

- (a) Pessoas de ambos os sexos, com idades entre 16 e 54 anos;
- (b) Preencher critérios diagnósticos para TB em primeiro episódio maníaco com SP

Os critérios de exclusão, para pacientes e controles, foram:

- (a) Presença de fragmento metálico no corpo;
- (b) Possuir doença do sistema nervoso central (SNC);
- (c) Uso de SPA e/ou diagnóstico (citado acima) apenas para os voluntários do grupo de controle;
- (d) Peso acima de 120 quilos.

Não foram incluídos na amostra aqueles que recusaram a participar do exame de MRI, aqueles com os quais se perdeu contato (alteração de telefone ou endereço) ou participantes que

não tiveram seus exames concluídos (excesso de movimento, sintomas de claustrofobia e identificação de condição neurológica).

3.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

Os instrumentos de avaliação foram descritos em sequência cronológica de coleta.

Instrumentos para a caracterização diagnóstica correspondem aos itens 3.3.1 Entrevista clínica estruturada para o DSM IV – SCID, 3.3.2 Cronograma de Início de Sintomas Nottingham (NOS), 3.3.3 Escala de Avaliação de Mania (EAM), e 3.3.4 Questionário de Experiências com Maconha (*Cannabis Experience Questionnaire*).

Instrumentos aplicados na coleta do exame de MRI correspondem à 3.3.5 Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS), 3.3.6 Inventário de Dominância Manual de Edimburgo (IDME) e 3.3.7 Lista de medicação.

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

A avaliação diagnóstica foi feita através da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM IV – versão clínica (*Structured Clinical Interview for DSM-IV- clinical version, SCID-CV*) (FIRST, 1997).

A primeira parte da SCID-CV possui informações demográficas como: história escolar, história ocupacional e informações clínicas (exemplo: início e evolução da doença, história de tratamento e o contexto ambiental).

A segunda parte é dividida em módulos de acordo com os critérios diagnósticos do Eixo I do DSM-IV. A versão brasileira da SCID-IV apresentou um Kappa ponderado para o diagnóstico principal de 0,83, valor considerado excelente, o que indica ser um instrumento com bom índice de confiabilidade (DEL-BEN et al., 2001).

3.3.2 Cronograma de Início de Sintomas Nottingham (NOS)

O Cronograma de Início de Sintomas Nottingham (NOS - *Nottingham Onset Schedule*) (SINGH et al., 2005) foi utilizado para investigação da DUP. Para isso foi realizada a subtração entre o tempo do início de sintomas e início do tratamento médico, em semanas (ANEXO C).

O NOS foi traduzido e adaptado para o português pelos autores do projeto temático e submetido à retro-tradução.

Por sua vez, o tempo de tratamento foi calculado subtraindo a data do exame de MRI da data do início de tratamento, fornecida nesta escala. A duração da doença foi calculada pela subtração da data do exame de MRI e do início dos sintomas.

3.3.3 Escala de Avaliação de Mania (EAM)

A Escala de Avaliação de Mania (EAM, *Young Mania Rating Scale*) (YOUNG et al., 1978) foi traduzida e adaptada para o português (VILELA et al., 2005) e é composta por 11 itens, pontuados de 0 a 8. Na pontuação de cada item investigado, há a possibilidade de assinalar com a letra “X” quando não avaliado no momento da coleta (ANEXO D).

Os itens avaliam: 1 – Humor e afetos elevados; 2 – Atividade motora – energia aumentadas; 3 – Interesse sexual; 4 – Sono; 5 – Irritabilidade; 6 – Fala (velocidade e quantidade); 7 – Linguagem – distúrbio do pensamento; 8 – Conteúdo; 9 – Comportamento disruptivo agressivo; 10 – Aparência e 11 – Insight (discernimento).

A soma desses escores individuais representam um indicador clínico referente a gravidade do episódio maníaco, com as seguintes categorias: escore total até 19 – mínimo, escore total de 20 a 25 – leve, escore total de 26 a 37 – moderado, escore total a partir de 38 – grave (VILELA; LOUREIRO, 2016).

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

O instrumento *Cannabis Experiences Questionnaire* (CEQ_{EUGEI}) (DI FORTI et al., 2009) é composto por 16 questões sobre o padrão do uso de maconha, detalhando dados: início, frequência, gastos e incluindo sintomas relacionados ao seu consumo. Há um complemento (“outras drogas/*other drugs*”) com a finalidade de rastrear a dependência de outras nove SPAs.

O instrumento foi traduzido e adaptado para o português pelos autores do projeto temático e submetido à retro-tradução (ANEXO H).

3.3.5 Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)

A Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS - *Brief Psychiatric Rating Scale*) possibilita uma avaliação geral de psicopatologia, incluindo a gravidade de SP, utilizando informações referentes aos três dias anteriores (OVERALL; GORHAM, 1962). Ela foi traduzida e adaptada para o português (CRIPPA et al., 1999) e é composta por 18 critérios, pontuados de 0 a 4 (ANEXO E). A soma total dos escores podem variar entre 0 e 108 (ELKIS, 2016).

Os itens da BPRS investigam: 1 – Preocupações somáticas; 2 – Ansiedade psíquica; 3 – Retraimento emocional; 4 – Desorganização conceitual (incoerência); 5 – Auto depreciação e sentimento de culpa; 6 – Ansiedade somática; 7 – Distúrbios motores específicos; 8 – Auto estima exagerada; 9 – Humor deprimido; 10 – Hostilidade; 11 – Desconfiança; 12 – Alucinações; 13 – Retardo psicomotor; 14 – Falta de cooperação; 15 – Conteúdo do pensamento incomum; 16 – Afeto embotado; 17 – Agitação psicomotora, e 18 – Desorientação e confusão.

3.3.6 Inventário de Dominância Manual de Edimburgo (IDME)

O instrumento é composto por 10 itens relacionados ao uso da mão dominante em atividades diárias com a finalidade de verificar a lateralidade do participante (ANEXO F) (OLDFIELD, 1971).

3.3.7 Lista de Medicação (*Medication List*)

Lista para identificação e registro de uso de medicações atuais e/ou passadas, descrevendo doses diárias, períodos, datas e necessidade de uso (ANEXO G).

3.4 PROCEDIMENTOS PARA A COLETA DE DADOS DE NEUROIMAGEM

As imagens foram coletadas em equipamento de imagem de ressonância magnética nuclear Philips, de intensidade de campo magnético de 3 T. Este sistema de MRI é coordenado

pelo Prof. Dr. Antônio Carlos dos Santos e encontra-se no Serviço de Radiodiagnóstico do HC-FMRPUSP.

A partir do consentimento do participante para a realização do exame de MRI, foi feito o agendamento e solicitado que o participante comparecesse no local, no dia e horário previamente estabelecidos.

No dia anterior ao exame, foram feitas ligações para confirmar a presença dos participantes. Os exames foram organizados pelos colaboradores de pesquisa e realizados em mutirões, aos sábados ou feriados. Houve exceções, em casos que os participantes não puderam comparecer nas datas pré-estabelecidas dos mutirões, sendo feito o agendamento conforme a sua disponibilidade.

No dia do exame, foi aplicado o IDME (descrito no item 3.3.6), coletadas informações referentes ao uso atual de medicação e uso de SPA em todos os participantes e a BPRS (descrita no item 3.3.2) apenas nos pacientes.

Em seguida, o participante passava por uma triagem com um técnico em enfermagem responsável do laboratório da Neuroimagem para retirada de qualquer objeto metálico e a troca de roupa. Antes do início do exame, o paciente foi orientado a permanecer imóvel durante todo o exame, de olhos abertos e fixos em um espelho que refletia uma cruz que se encontrava na parede posterior do aparelho de MRI.

Todos que concordaram em participar do exame de neuroimagem receberam uma ajuda de custo, proveniente do projeto, como ressarcimento de possíveis gastos com transporte e alimentação.

3.5 AQUISIÇÃO DE IMAGENS POR RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

Os dados morfológicos de VBM para análise de SC foram adquiridos a partir de uma sequência ponderada em T1 3D FFE e foram utilizados os seguintes parâmetros: tempo de repetição (TR) = 7,0 ms; tempo de eco (TE) = 3,2 ms; número de amostragens (NEX) = 1; campo de visão (*field of view*, FOV) = 240 mm; ângulo de inclinação (*flip angle*) = 8 graus; aquisição de matrix = 240 x 240 pixels; espessura de corte (*slice thickness*) = 1,0 mm (sem intervalo entre os cortes); tamanho do voxel = 1,0 x 1,0 x 1,0 mm; resultando em 160 fatias cobrindo todo o cérebro.

A aquisição das imagens por DTI foi feita com uso de uma bobina para exames de cabeça com oito canais e tecnologia de aquisição paralela. O protocolo de DTI é baseado em

imagem *ecoplanar spin-echo single-shot* (EPI) e consiste em uma imagem basal ponderada em T2 sem gradiente de difusão ($b=0$ s/mm²), além de imagens ponderadas em difusão (DWI), obtidas ao longo de direções não colineares ($b=1,000$ s/mm²). Foram empregados os seguintes parâmetros: TR = 8,864 ms; TE = 65 ms; NEX = 1; FOV = 256 x 256 mm; matriz = 128 x 128 pixels; espessura de corte = 2 mm (sem intervalo entre os cortes); tamanho do voxel = 2,0 x 2,0 x 2,0 mm, 03 *averages*, *partial Fourier encoding* = 60%; resultando em 75 cortes cobrindo todo o cérebro. As duas seqüências de imagens foram adquiridas em 25 minutos.

Estas imagens foram avaliadas por radiologista experiente visando identificar anormalidades estruturais (outras doenças neurológicas), tais como tumores, lesões silenciosas, acidente vascular cerebral e artefatos que pudessem interferir no processamento e análise de imagens. Em caso de evidência de lesões cerebrais ao exame de MRI, o participante seria encaminhado para avaliação complementar por profissionais das divisões de Psiquiatria e de Neurologia do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento do HC-FMRPUSP.

3.6 PROCESSAMENTO DE IMAGENS

Os dados foram processados e analisados no Laboratório LIM 21 do Hospital das Clínicas da FMUSP, coordenado pelo Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho.

3.6.1 Pré-processamento das imagens para processamento e análise em VBM e DTI

A partir das imagens coletadas, foi realizado o pré-processamento para controle de qualidade, sendo, portanto, inspecionadas individualmente, para avaliar a inclusão e exclusão das imagens para o processamento.

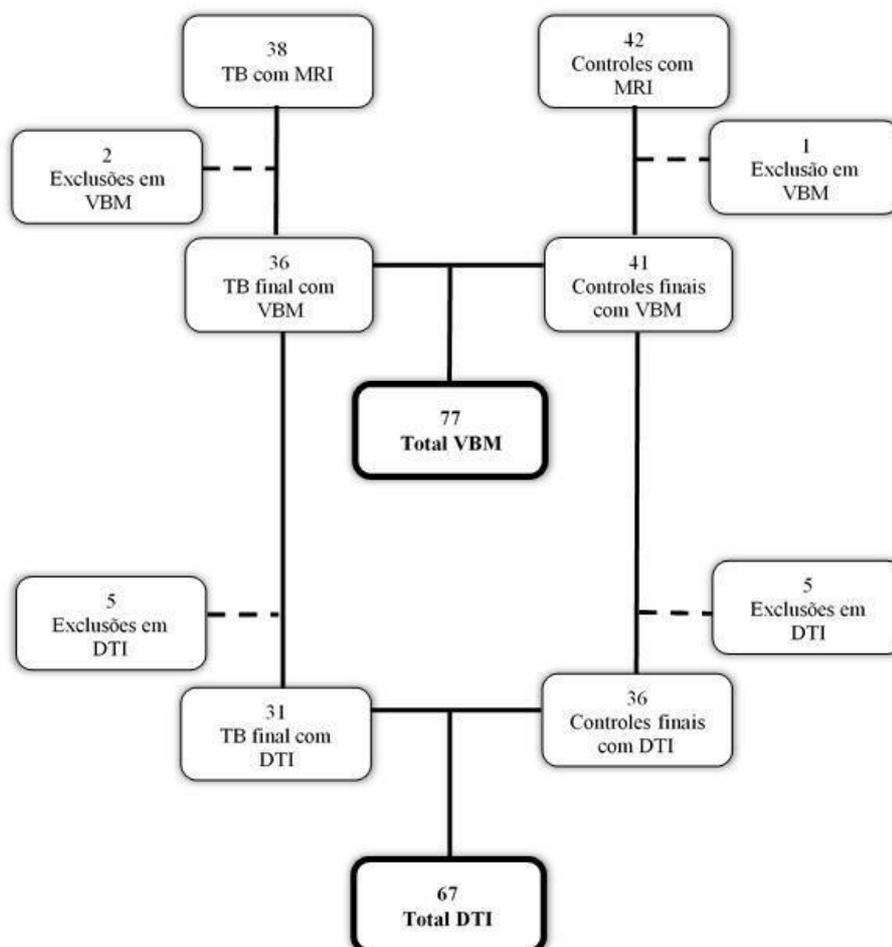
A avaliação das imagens é realizada após serem convertidas do padrão DICOM para o *Analyze*. A verificação foi feita corte a corte, em todos os planos do cérebro (axial, coronal e sagital).

Nessa verificação da qualidade das imagens, foi observada a existência de artefatos decorrentes da movimentação do participante durante o exame de MRI, assim como artefatos que foram causados por falhas no aparelho de MRI durante a aquisição da imagem.

Na amostra do presente estudo, houve três exclusões por conta de artefato na imagem, sendo dois pacientes e um controle. Já para as análises de DTI, 10 participantes foram excluídos pelo mesmo motivo, sendo cinco pacientes e cinco controles.

Para as análises de VBM, a amostra foi composta por 77 participantes, sendo 36 pacientes TB e 41 controles (Figura 7). Por sua vez, a amostra total de DTI correspondeu às imagens de 67 participantes, sendo 31 pacientes e 36 controles.

Figura 7. Fluxograma do pré-processamento de imagem de pacientes e controles subdividido pelas técnicas de VBM e DTI



Fonte: Imagem autoral. Legenda: Exclusões em VBM e DTI referentes a artefatos na imagem.

3.6.2 Morfometria baseada no voxel

Os dados foram processados utilizando o SPM, versão 12 [Wellcome Trust Centre de Neuroimagem], Londres, Reino Unido (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), implantando sob a plataforma MATLAB R2012a (MathWorks, Sherborn, MA [<http://www.mathworks.com/products/matlab>]).

Primeiramente, todas as imagens anatômicas foram reorientadas para a convenção neurológica e a comissura anterior definida como ponto de origem adequado ao padrão

tridimensional espacial de coordenadas x e y z (0, 0, 0) e a orientação aproximada ao espaço de Instituto Neurológico de Montreal (MNI 152). Em seguida, as imagens foram segmentadas em SC, SB e LC, usando o procedimento de segmentação unificada (ASHBURNER; FRISTON, 2005).

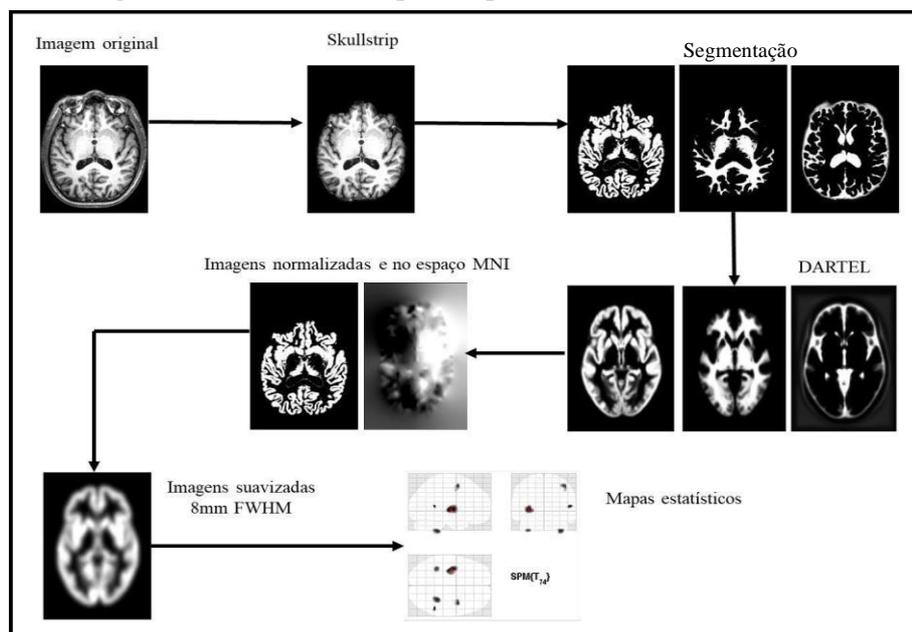
Logo após, as imagens foram processadas utilizando a ferramenta DARTEL (*The Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie Algebra*XII (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>) (ASHBURNER, 2007). O registro de imagens difeomórficas prevê melhor precisão anatômica comparada aos métodos anteriores de VBM.

Ao normalizar espacialmente as imagens segmentadas, esse procedimento maximiza a sensibilidade e precisão da localização, registrando as imagens estruturais individuais para um modelo customizado assimétrico derivado das imagens estruturais ponderadas em T1 dos participantes, ao invés de um modelo de imagens baseado numa amostra diferente (ASHBURNER; FRISTON, 2000). Essas imagens totalmente normalizadas foram virtualmente fatiadas com a interpolação trilinear para um tamanho de voxel final $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$.

Uma etapa adicional de modulação consistiu na multiplicação de cada imagem espacialmente normalizada da SC por seus volumes relativos antes e após a normalização, garantindo, assim, que a quantidade total de SC em cada voxel fosse preservada.

Por fim, as imagens da SC resultantes foram suavizadas com filtro gaussiano isotópico de 8 mm-FWHM (*full-width at half-maximum*) para assegurar uma distribuição normal dos dados como exigido pelos testes estatísticos paramétricos (Figura 8).

Figura 8. Fluxograma referente às etapas de processamento em VBM



Fonte: Imagem autoral. Legenda: Fluxograma construído pelo técnico responsável do laboratório LIM 21 do Hospital das Clínicas da FMUSP, as figuras correspondem as imagens coletadas este estudo.

3.6.3 Tensor de difusão

As propriedades anisotrópicas e da difusividade cerebral foram inferidas por meio dos dados das DTI. Inicialmente as imagens foram convertidas do formato DICOM para o formato NiFTI (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*) empregando a ferramenta “dcm2nii” do programa MRICron (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/index.html>).

As direções de gradiente (bvecs) e seus respectivos b-valores (bvals) foram previamente extraídos da sequência adquirida pelo equipamento de MRI. Esses procedimentos são necessários para calcular os índices quantitativos das DTI: FA, MR, RD e a AD (BASSER, 1995).

Em seguida, por meio do programa FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>), foi realizada a correção das distorções provocadas pelos gradientes suscetíveis à difusão e, também, para a correção de movimentos, tendo como guia o volume b_0 .

Na sequência, executou-se a segmentação automatizada, com o objetivo de remover os tecidos extracerebrais e, após essa etapa, as medidas dos autovalores e autovetores foram estimadas, para serem calculados os índices da FA (que foram analisados neste estudo).

Após o processamento inicial conduzido pelo FSL, o processamento dos tratos das fibras foi efetuado utilizando o programa TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*), método que funciona sobre o *software* FSL.

Em primeiro lugar, os mapas da FA dos sujeitos foram alinhados uns com os outros, baseados nas deformações e com registro não linear da função B-Splines. Essa aproximação é escolhida em razão da capacidade de selecionar graus intermediários de liberdade, uma alternativa útil para alinhar o trato no esqueleto. Levando em consideração a faixa etária dos sujeitos, bem como as possíveis diferenças neuroanatômicas cerebrais nos TB, os registros foram realizados alinhando-se cada imagem da FA dos controles uns com os outros, para que fosse identificada as imagens mais representativa dos controles, com a finalidade de usar essa única imagem-alvo como referência.

Em seguida, a imagem-alvo foi alinhada para o espaço anatômico padronizado MNI, e cada imagem foi normalizada espacialmente para o espaço padrão do MNI, combinado com parâmetros de transformações não lineares e lineares, e interpolada para uma dimensão final de voxel igual a $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$.

Como passo seguinte, calculou-se a imagem média para gerar um esqueleto da média da FA (*skeletonisation*). Para que assim fosse feito, o voxel com o maior valor ao longo de uma linha de FA perpendicular à direção do trato foi definido para ser o centro desse trato. Esta investigação é feita em todos os voxels localizados perpendicularmente na direção de um trato

específico (SMITH et al., 2006).

Para completar a esquematização do esqueleto, o limiar de significância para o esqueleto da FA foi fixado em 0,2 com o propósito de excluir regiões de FA média ou baixa. Posteriormente, os dados da FA alinhados de cada sujeito foram projetados sobre esse esqueleto; essa metodologia é concebida ao pesquisar os valores mais altos da FA dos sujeitos que estão na direção perpendicular ao trato, dentro da média do esqueleto da FA. Este é um passo essencial para o algoritmo de processamento, porque remove o efeito das variabilidades espaciais entre os sujeitos.

3.7 ANÁLISE DE DADOS

3.7.1 Análise estatística das variáveis sociodemográficas e clínicas

A estatística descritiva dos dados sociodemográficos e clínicos foi realizada no programa *Stata Statistical Software: Release 13* (StataCorp LP).

As variáveis categóricas foram analisadas pelo Qui-quadrado de Pearson. As variáveis contínuas foram analisadas pelos testes Kruskal Wallis e U de Mann-Whitney.

Além das comparações entre grupos TB e controle, foi realizada uma análise complementar apenas com a amostra de pacientes com o intuito de averiguar o impacto de algumas variáveis clínicas (tipo de medicação, DUP, tempo de tratamento e tempo e doença) no volume das áreas cerebrais para as quais foram observadas alterações significativas de VSC nas análises por SPM (descritas a seguir). Na comparação pelo tipo de medicação (lítio vs. outras), não foram incluídos dois pacientes por não estarem em uso de medicação no momento do exame. Para as variáveis contínuas de tempo, a amostra foi dividida em tercís.

Diferenças estatísticas com valor de $p \leq 0,05$ foram consideradas significativas.

3.7.2 Análise das imagens

3.7.2.1 Dados das imagens por ressonância magnética pela morfometria baseada em voxel

Os volumes totais da SC, SB e LCR foram obtidos pelo MATLAB por meio do *script* `get_totals` (http://www.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridway/vbm/get_totals.m) implementado para o SPM12, que emprega as imagens segmentadas no espaço nativo de cada sujeito.

Em primeiro lugar, mensurações voxel a voxel das imagens obtidas foram realizadas em todo o cérebro nas comparações entre os grupos. Empregou-se a análise de covariância

(ANCOVA), modelo disponível no SPM. As variáveis idade, sexo e escolaridade (anos) foram consideradas como fatores de confusão e inseridas em todas as análises.

Os resultados estatísticos dessa análise com o limiar definido de $p < 0,001$ e nível de significância ($Z = 3,09$) foram exibidos como SPMs no espaço anatômico padrão. O conjunto dos resultados voxel a voxel para cada um dos contrastes (comparações), mencionados anteriormente, constituiu um mapa estatístico SPM t [SPM (t)], empregando um limiar não corrigido de valor de $p \leq 0,001$.

Resultados não previsíveis foram considerados significativos se resistissem ao *Family wise error* (FWE) na correção por múltiplas comparações ($p_{FWE} \leq 0,05$). Além disso, somente regiões com no mínimo 25 voxels contíguos foram reportadas.

Posteriormente, cada mapa estatístico foi inspecionado quanto à presença de *clusters* de diferenças significativas em regiões nas quais as alterações volumétricas haviam sido previstas *a priori*, empregando a ferramenta *small volume correction* (SVC), com a finalidade de limitar o número total de voxels incluídos nas análises.

Cada região foi circunscrita pela composição das imagens espacialmente normalizadas nas ROIs que estão disponíveis na caixa de ferramentas *Automatic Anatomic Labeling* (AAL) do SPM. Máscaras com as ROIs foram usadas para cada hemisfério cerebral, envolvendo as regiões nas quais diferenças *a priori* foram identificadas em estudos de neuroimagem, descritos em pacientes TB em primeiro episódio maníaco ou em primeiro episódio psicótico (ADLER et al., 2007; HALLAHAN et al., 2011; WANG et al., 2018), nas seguintes ROIs: ínsula, hipocampo, giro parahipocampal, amígdala, caudado, putâmen, e, tálamo bilaterais.

Finalmente, foi investigada a correlação com a DUP, tempo de tratamento e duração da doença no grupo de pacientes com volumes regionais da SC. Foram reportados resultados pressupostos, *a priori*, que resistissem a um limiar estatístico com $p_{FWE} \leq 0,05$. Outro critério adotado foi que regiões com, no mínimo, 25 voxels contíguos, sobre a respectiva ROI, foram descritas.

3.7.2.2 Dados das imagens por ressonância magnética por tensor de difusão

Os dados do processamento das imagens foram transportados para o programa SPM para ser conduzida a análise estatística. Somente voxels com valores acima de um limite absoluto de $p = 0,05$ foram incluídos. Em seguida, mensurações voxel a voxel nos valores da FA das imagens obtidas foram realizadas em todo o cérebro.

Para as comparações entre os grupos, novamente, empregou-se a análise de covariância (ANCOVA). As variáveis idade, sexo e escolaridade (anos) foram consideradas como fatores de confusão e inseridas em todas as análises.

Os resultados estatísticos desta análise como limiar definido de $p < 0,001$ e nível de significância ($Z = 3,09$) foram exibidos como SPMs no espaço anatômico padrão. O conjunto dos resultados voxel a voxel para cada um dos contrastes mencionados anteriormente constituiu em SPM t, empregando um limiar não corrigido ao nível de $p \leq 0,001$.

Resultados não esperados *a priori* foram considerados significativos se resistissem ao nível de $pFWE \leq 0,05$ (corrigido para múltiplas comparações). Adicionalmente, somente regiões com no mínimo 25 voxels contíguos foram reportadas.

Posteriormente, cada mapa estatístico foi inspecionado quanto à presença de *clusters* de diferenças significativas em regiões em que as alterações volumétricas nos valores da FA haviam sido previstas, *a priori*, empregando a ferramenta SVC, com a finalidade de limitar o número total de voxels incluídos nas análises. Cada região foi circunscrita pela composição das imagens espacialmente normalizadas nas ROIs definidas pelos atlas da SB: DTI e JHU (HUA et al., 2008; MORI et al., 2005; WAKANA et al., 2007)

Máscaras com as ROIs foram usadas para cada hemisfério cerebral, envolvendo os feixes em que as diferenças, *a priori*, foram identificadas em estudos de neuroimagem sobre TB e TB I (DUARTE et al., 2016; NORTJE et al., 2013; SARLÇIÇEK et al., 2016) que verificaram alterações nos valores da FA nas seguintes ROIs: corpo caloso joelho/corpo/esplênio, giro do cíngulo D/E, cíngulo do hipocampo D/E, corona radiata posterior D/E, radiação talâmica posterior incluindo a radiação óptica D/E.

Foram reportados os resultados pressupostos, *a priori*, que sobrevivessem a um limiar estatístico com $pFWE \leq 0,05$. Outro critério adotado foi que regiões com, no mínimo, 25 voxels contíguos, sobre as respectivas ROIs, foram descritas.

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA DE NEUROIMAGEM

A amostra deste estudo foi composta por 77 participantes, sendo 36 pacientes TB em primeiro episódio psicótico e 41 controles de base populacional.

Houve diferenças em relação à idade dos participantes ($p = 0,011$), sendo controles mais velhos que os pacientes. Além disso, os controles também apresentaram mais anos de estudo do que os pacientes ($p < 0,001$). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação ao sexo, estado civil e renda pessoal. A maioria dos participantes, nos dois grupos, eram destros ($p = 0,702$) (Tabela 1).

Tabela 1. Variáveis sociodemográficas de controles de base populacional, e de pacientes TB em primeiro episódio maníaco com SP ($n = 77$)

	TB (n = 36)	Controle (n = 41)	χ^2/U (gl)	p
Idade MRI: média (DP)	25,2 (7,4)	31,6 (11,3)	U = 2,526	0,011
Escolaridade: média (DP)	9,0 (3,1)	12,4 (3,2)	U = 4,949	< 0,001
Masculino: n (%)	20 (55,5)	28 (68,2)	$\chi^2 = 1,324$ (1)	0,250
Com vínculo afetivo: n (%)	16 (44,4)	24 (58,5)	$\chi^2 = 1,525$ (1)	0,217
Com renda: n (%)	18 (50,0)	29 (70,7)	$\chi^2 = 3,464$ (1)	0,063
Destro: n (%)*	24 (92,3)	34 (89,4)	$\chi^2 = 0,145$ (1)	0,702

Legenda: TB = transtorno bipolar; DP = desvio padrão; MRI = exame de imagem por ressonância magnética; χ^2 = teste Qui-quadrado de Pearson; U = Teste de Mann-Whitney; gl = grau de liberdade. Critério $p \leq 0,05$. *Nota: Não foram coletados dados de lateralidade de 3 controles e 10 pacientes.

A amostra de pacientes (Tabela 2) foi composta por indivíduos com início de doença no início da vida adulta (mediana de idade de 23 anos), com duração curta de psicose não tratada (mediana de 6 semanas), poucos meses de tratamento medicamentoso (mediana de 19,5 semanas) e nas fases iniciais do transtorno (mediana de duração de doença de 32 semanas).

No momento da realização da entrevista para confirmação diagnóstica, os pacientes apresentavam sintomatologia mínima (mediana do escore total da EAM de 13,0). No total, 21 pacientes preencheram critério para dependência/abuso de substâncias, atual ou passado, correspondendo a 58,2% da amostra estudada ($\chi^2 = 32,885$; $p \leq 0,0001$, dado não apresentado na tabela).

No geral, os pacientes apresentavam assintomáticos ou com sintomatologia leve/moderada (mediana BPRS total de 7,0) durante a realização dos exames de neuroimagem e a grande maioria estava em uso de antipsicóticos e/ou estabilizadores de humor (Tabela 2). A coleta de dados de neuroimagem ocorreu algumas semanas [mediana = 18 (intervalo de 4 - 45), dado não apresentado na tabela] após a entrevista para confirmação diagnóstica.

Tabela 2. Variáveis clínicas de pacientes TB em primeiro episódio maníaco com SP (n = 36)

Características clínicas	TB (n = 36)
Idade de início da doença, anos	
Média (DP)	24,5 (7,2)
Mediana (intervalo)	23 (16 – 52)
DUP, semanas	
Média (DP)	13,3 (28,2)
Mediana (intervalo)	6 (0 – 166)
Tempo de tratamento, semanas	
Média (DP)	25,4 (20,6)
Mediana (intervalo)	19,5 (0 – 94)
Duração da doença, semanas	
Média (DP)	38,5 (33,9)
Mediana (intervalo)	32 (1 – 174)
EAM total*	
Média (DP)	15,6 (10,3)
Mediana (intervalo)	13,0 (0 – 51)
BPRS**	
Média (DP)	8,9 (8,9)
Mediana (intervalo)	7,0 (0 – 37)
SPA*, n (%)	
Cannabis	7 (19,4)
Cannabis + outras SPA	9 (25,0)
Outras SPA	5 (13,8)
Nenhuma	15 (41,7)
Medicação**, n (%)	
Antipsicótico	10 (27,8)
Estabilizador de humor	7 (19,4)
Antipsicótico + estabilizador de humor	17 (47,2)
Nenhum	2 (5,6)

Legenda: DP = desvio padrão; DUP = *Duration of Untreated Psychosis* (Duração de Psicose não tratada); EAM = Escala de Avaliação de Mania; BPRS = Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (Nota: não foi coletado dados de um paciente); SPA = Substância Psicoativa. * Dados coletados no momento da realização da entrevista diagnóstica; ** Dados coletados na coleta do exame de MRI.

4.2 VOLUMES TOTAIS CEREBRAIS E DIFERENÇAS ENTRE GRUPOS

Os volumes totais da SC, SB e tecidual total (TV, calculado pela soma da SB e SC) estão representados na Tabela 3.

Houve diferença no VSB em pacientes TB quando comparados com controles ($p = 0,028$) e, conseqüentemente, o TV também esteve menor nos pacientes TB ao serem comparados com os controles ($p = 0,053$).

Nenhuma alteração significativa foi encontrada para SC ao se comparar os dois grupos, confirmando resultado observado pela análise feita com o SPM referida na seção seguinte.

Tabela 3. Volumes totais cerebrais de pacientes TB e controles ($n = 77$)

	TB (n = 36)	Controle (n = 41)	U (gl)	p
	Média (DP)			
Volume SC (ml)	682,4(80,9)	708,5(66,6)	1,174	0,240
Volume SB (ml)	405,8(66,9)	430,4(50,6)	2,195	0,028
TV (ml)	1080,0(126,3)	1139,0(116,2)	1,930	0,053

Legenda: TB = transtorno bipolar; SC = substância cinzenta; SB = substância branca; TV = volume tecidual total, composto pela soma de SC e SB; ml = mililitros; DP = desvio padrão; U = Teste de Mann-Whitney; gl = grau de liberdade. Critério $p \leq 0,05$.

4.3 MORFOMETRIA BASEADA NO VOXEL: *WHOLE-BRAIN*

Inicialmente, foi realizada uma análise geral dos dados de morfometria voxel a voxel comparando pacientes TB e controles. Não foram encontradas diferenças significativas no volume do compartimento de SC entre os grupos.

Em seguida, somente para o grupo de pacientes, as análises exploratórias para o cérebro inteiro foram repetidas correlacionando os dados de morfometria cerebral com variáveis clínicas (DUP, tempo de tratamento e duração da doença), medidas em semanas.

Encontrou-se uma correlação positiva entre DUP e região com 55 voxels no giro pré-central E, que corresponde à área de Brodmann (BA) 06 (Tabela 4; Figura 9).

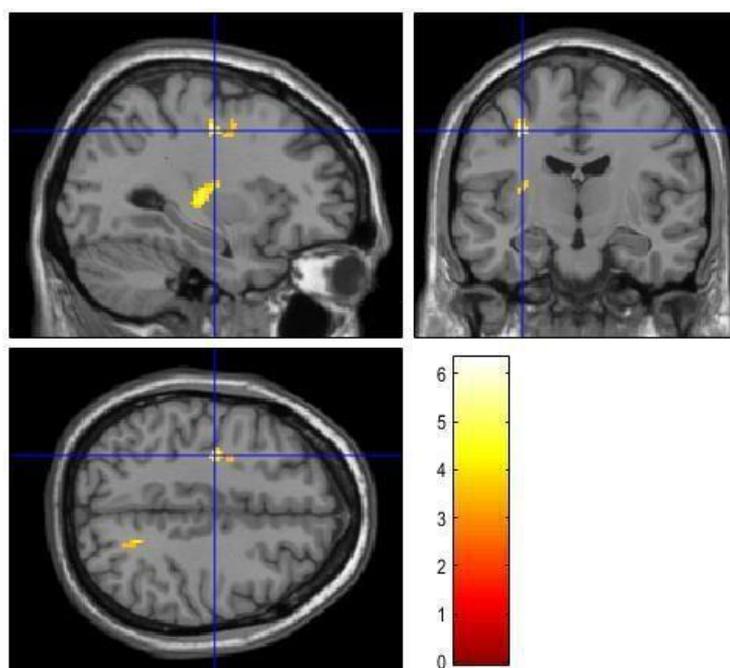
Não foram observadas correlações, feitas correções por múltiplas comparações ($p_{FWE} \leq 0,05$), entre tempo de tratamento e duração da doença e volumes de SC.

Tabela 4. Correlação positiva entre o volume do compartimento de SC e a variável DUP em pacientes – *whole-brain* (n = 36)

Área cerebral	BA	D/E	x	y	z	K_E	p_{FWE}	Z
DUP								
Giro pré-central	06	E	-30	-12	44	55	0,017	4,99

Legenda: BA – área de Brodmann; D – direito E – esquerdo; x,y,z – MNI coordenadas do voxel de máxima significância estatística dentro de cada cluster; K_E – número de voxels contíguos que ultrapassou o limite inicial de $p < 0,001$ (não corrigido) nos mapas paramétricos; p_{FWE} – valor de P corrigido para múltiplas comparações, deduções foram feitas em cada voxel, individualmente (*Family wise error – FWE*) e com um limite mínimo de 25 voxels contíguos; Z score para o voxel de significância estatística máxima dentro de cada cluster. Nota: análise controlada pelas covariáveis sexo, idade e escolaridade.

Figura 9. Volume do giro pré-central E com correlação positiva com a DUP (n = 36)



Legenda: A intersecção evidencia o pico de significância estatística máxima localizado no **giro pré-central E**, ressaltado em amarelo. Esta região de SC apresentou diferença estatisticamente significativa de ($p \leq 0,05$) após correção por múltiplas comparações, com um limiar mínimo de 25 voxels contíguos. Os dados estatísticos estão na Tabela 2, que inclui as coordenadas do voxel de significância estatística máxima e seu pico Z-score. A barra colorida representa o valor de T.

4.4 DIFERENÇAS REGIONAIS DE VOLUME NA SC POR VBM: COM APLICAÇÃO DA FERRAMENTA SVC

Ao aplicar a ferramenta SVC do SPM, foi possível constatar maior volume da ínsula E (BA 13) nos pacientes quando comparados com controles (Tabela 5; Figura 10). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nas demais regiões previamente selecionadas (ínsula D, hipocampo D/E, giro parahipocampal D/E, amígdala D/E, caudado D/E, putâmen D, e tálamo D/E).

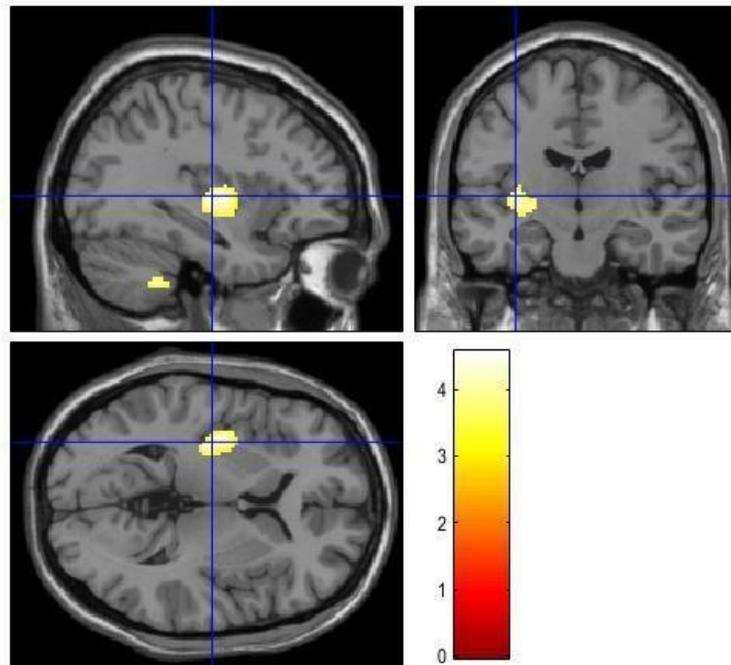
Além disso, os pacientes apresentaram uma correlação positiva entre DUP e o volume de putâmen E. Os dados estatísticos estão dispostos na Tabela 5 e as diferenças como aumento da ínsula E e correlação positiva da DUP em relação ao putâmen podem ser observadas nas Figuras 10 e 11. Não foram encontradas outras correlações significativas entre tempo de tratamento e duração da doença.

Tabela 5. Resultado da análise por região de interesse do volume do compartimento de SC

Área cerebral	BA	D/E	x	y	z	K _E	p _{FWE}	Z
Pacientes > Controles								
Ínsula	13	E	-36	10	2	46	0,041	3,52
Pacientes:								
DUP – correlação positiva								
Putâmen	N.A.	E	-28	-20	8	26	≤0,001	4,38

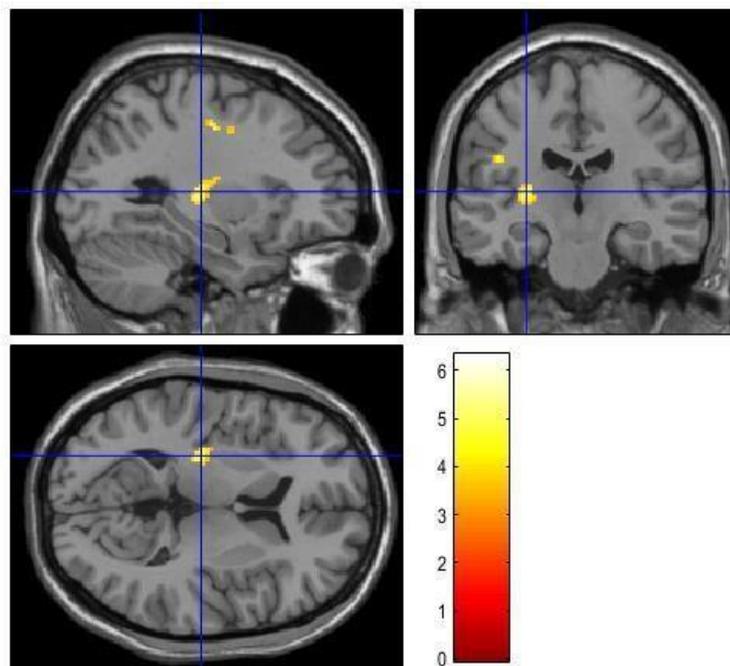
Legenda: BA – área de Brodmann; D – direito, E – esquerdo; x,y,z – MNI coordenadas do voxel de máxima significância estatística dentro de cada cluster; K_E – número de voxels contíguos que ultrapassaram o limite de ≥ 25 voxel; p_{FWE} – valor de P corrigido para múltiplas comparações (p_{FWE} ≤ 0,05); Z score para o voxel de significância estatística máxima dentro de cada cluster; N.A. não se aplica. Nota: análise controlada pelas covariáveis sexo, idade e escolaridade.

Figura 10. Ínsula E com maior VSC nos pacientes quando comparados com controles (n = 77)



Legenda: A intersecção evidencia o pico de significância estatística máxima localizado na **ínsula esquerda**, ressaltada em amarelo. Esta região de SC apresentou diferença estatisticamente significativa de ($p \leq 0,05$) após correção por múltiplas comparações, com um limiar mínimo de 25 voxels contíguos, empregando a ferramenta *Small Volume Correction (SVC)* do *Statistical Parametric Mapping (SPM)*. Os dados estatísticos estão na Tabela 3, que inclui as coordenadas do voxel de significância estatística máxima e seu pico *Z-score*. A barra colorida representa o valor de *T*.

Figura 11. VSC do putâmen E com correlação positiva com a DUP (n = 36)



Fonte: Imagem autoral. Legenda: A intersecção evidencia o pico de significância estatística máxima localizado no **putâmen esquerdo**, ressaltado em amarelo. Esta região de SC apresentou diferença estatisticamente significativa de ($p \leq 0,05$) após correção por múltiplas comparações, com um limiar mínimo de 25 voxels contíguos, empregando a ferramenta *Small Volume Correction (SVC)* do *Statistical Parametric Mapping (SPM)*. Os dados estatísticos estão na Tabela 3, que inclui as coordenadas do voxel de significância estatística máxima e seu pico *Z-score*. A barra colorida representa o valor de *T*.

4.5 COMPARAÇÕES DO VSC DAS REGIÕES COM RESULTADOS SIGNIFICATIVOS DE ACORDO COM VARIÁVEIS CLÍNICAS

A primeira variável clínica analisada foi o uso de medicação. Esta informação foi classificada inicialmente nas seguintes categorias: a) lítio e lítio em uso simultâneo de antipsicótico; b) ácido valpróico e ácido valpróico em uso simultâneo de antipsicótico; c) apenas antipsicótico; e, d) outros (Tabela 6).

Os pacientes foram distribuídos na seguinte forma: do total de 36 pacientes, 13 estavam em uso de lítio apenas (n = 2) ou em combinação com antipsicóticos (n = 11), nove em uso de ácido valpróico isolado (n = 2) ou em combinação com antipsicóticos (n = 7) e nove em uso de antipsicóticos (n = 4) ou em combinação apenas anticolinérgico (n = 1), ou com sedativo (n = 1) ou anticolinérgico e sedativo (n = 1), ou com antidepressivo, sedativo e anticolinérgico (n = 1). Cinco pacientes foram excluídos da análise (dois pacientes não faziam uso de qualquer

medicação, dois pacientes em uso de lítio em combinação com ácido valpróico e um paciente em uso de lítio em combinação à ácido valpróico e antipsicótico) (Tabela 6).

Em uma segunda tentativa para investigar o efeito da medicação, foi proposta uma classificação apenas entre uso e não uso de lítio.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de medicações (Tabelas 6 e 7) ao serem comparados com as regiões que foram significativas em VSC nas análises por SPM.

Também não foram observadas diferenças significativas entre as médias de VSC destas regiões de acordo com os tercis das variáveis de duração de doença, tempo de tratamento e DUP (Tabela 8).

Tabela 6. Média (DP) do VSC de áreas cerebrais com resultados significativos nas análises pelo SPM de acordo com o tipo de tratamento medicamentoso

	n (%)	GPC E		GPC D		Ínsula E		Ínsula D		Putâmen E		Putâmen D	
		Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p						
L e L+ antipsicótico	13 (36,1)	13,3 (0,77)	0,199	13,8 (0,83)	0,273	12,0 (0,42)	0,529	11,3 (0,48)	0,433	6,5 (0,61)	0,574	6,6 (0,66)	0,393
AcV e AcV + antipsicótico	9(25,0)	13,1 (0,62)		13,6 (0,55)		11,9 (0,47)		11,1 (0,42)		6,7 (0,39)		6,7 (0,46)	
Antipsicótico	9(25,0)	12,9 (0,62)		13,5 (0,28)		11,8 (0,42)		11,1 (0,45)		6,5 (0,45)		6,5 (0,52)	
Outros	5(13,8)	-		-		-		-		-		-	
Total	36(100,0)	13,1 (0,67)		13,7 (0,63)		11,9 (0,43)		11,2 (0,45)		6,6 (0,50)		6,6 (0,56)	

Legenda: DP = desvio padrão; L = lítio; AcV = ácido valpróico; D = direito; E = esquerdo; GPC = giro pré-central. Kruskal Wallis, critério $p \leq 0,05$.

Tabela 7. Comparação do VSC de áreas cerebrais com resultados significativos nas análises pelo SPM entre paciente com e sem uso de lítio

	n (%)	GPC E		GPC D		Ínsula E		Ínsula D		Putâmen E		Putâmen D	
		Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p
Lítio	16 (47,1)	13, 3 (0,74)	0,333	13,8 (0,79)	0,239	12,1 (0,40)	0,298	11,3 (0,44)	0,276	6,6 (0,57)	0,768	6,7 (0,62)	0,876
Outras medicações	18 (52,9)	13,0 (0,57)		13,6 (0,43)		11,9 (0,44)		11,1 (0,43)		6,7 (0,42)		6,7 (0,50)	
Total	34 (100,0)	13,1 (0,65)		13,7 (0,62)		12,0 (0,42)		11,2 (0,44)		6,6 (0,49)		6,7 (0,55)	

Legenda: DP = desvio padrão; ml = mililitros; D = direito; E = esquerdo; GPC = giro pré-central. U de Mann Whitney, critério $p \leq 0,05$.

Tabela 8. Comparações entre variáveis clínicas e áreas cerebrais com resultados significativos de VSC

	n (%)	GPC E (ml) Média (DP)	p	GPC D (ml) Média (DP)	p	Insula E (ml) Média (DP)	p	Insula D (ml) Média (DP)	p	Putâmen E (ml) Média (DP)	p	Putâmen D (ml) Média (DP)	p
Duração da doença*			0,762		0,631		0,398		0,304		0,110		0,298
1 – 22,0	13 (36,1)	13,1 (0,76)		13,5 (0,70)		12,0 (0,48)		11,2 (0,45)		6,7 (0,39)		6,7 (0,45)	
22,1 – 39,8	11 (30,5)	13,2 (0,48)		13,7 (0,52)		11,8 (0,32)		11,2 (0,40)		6,4 (0,66)		6,4 (0,78)	
39,9 – 174	12 (33,3)	12,9 (0,68)		13,8 (0,56)		11,9 (0,45)		11,0 (0,44)		6,6 (0,37)		6,7 (0,47)	
Total	36 (100,0)	13,1 (0,65)		13,6 (0,60)		11,9 (0,43)		11,1 (0,44)		6,6 (0,49)		6,6 (0,57)	
Tempo de tratamento*			0,352		0,433		0,765		0,068		0,349		0,733
0 – 14,0	14 (38,8)	13,2 (0,76)		13,5 (0,73)		11,9 (0,47)		11,3 (0,47)		6,7 (0,40)		6,6 (0,49)	
14,1 – 32,4	10 (27,7)	13,2 (0,43)		13,7 (0,46)		12,0 (0,36)		11,2 (0,39)		6,5 (0,68)		6,7 (0,76)	
32,5 – 94	12 (33,3)	12,8 (0,63)		13,8 (0,53)		11,9 (0,45)		10,9 (0,38)		6,4 (0,40)		6,5 (0,50)	
Total	36 (100,0)	13,1 (0,65)		13,6 (0,60)		11,9 (0,43)		11,9 (0,44)		6,6 (0,49)		6,6 (0,57)	
DUP*			0,769		0,496		0,574		0,691		0,700		0,737
0 – 3,2	12 (33,3)	13,0 (0,81)		13,5 (0,80)		12,0 (0,46)		11,2 (0,54)		6,6 (0,54)		6,5 (0,55)	
3,3 – 8,4	12 (33,3)	13,1 (0,48)		13,8 (0,48)		11,9 (0,37)		11,1 (0,33)		6,5 (0,38)		6,5 (0,46)	
8,5 – 166	12 (33,3)	13,1 (0,65)		13,6 (0,47)		11,8 (0,46)		11,2 (0,46)		6,7 (0,56)		6,8 (0,67)	
Total	36 (100,0)	13,1 (0,65)		13,6 (0,60)		11,9 (0,43)		11,1 (0,44)		6,6 (0,49)		6,6 (0,57)	

Legenda: DP = desvio padrão; ml = mililitros; D = direito; E = esquerdo; GPC = giro pré-central; DUP = *Duration of Untreated Psychosis* (Duração de Psicose não tratada), * em semanas. Kruskal Wallis, critério $p \leq 0,05$.

4.6 DIFERENÇAS NOS VALORES DA FA POR DTI: *WHOLE-BRAIN*

Análises estatísticas TBSS comparando os dois grupos, TB e controles, não encontraram nenhum feixe com diferenças estatisticamente significativas.

Em seguida, foram realizadas análises apenas para o grupo de pacientes incluindo as covariáveis DUP, tempo de tratamento e duração da doença. Foi verificada correlação positiva entre tempo de tratamento farmacológico e região com 41 voxels na radiação talâmica posterior incluindo radiação óptica D (Tabela 9; Figura 12).

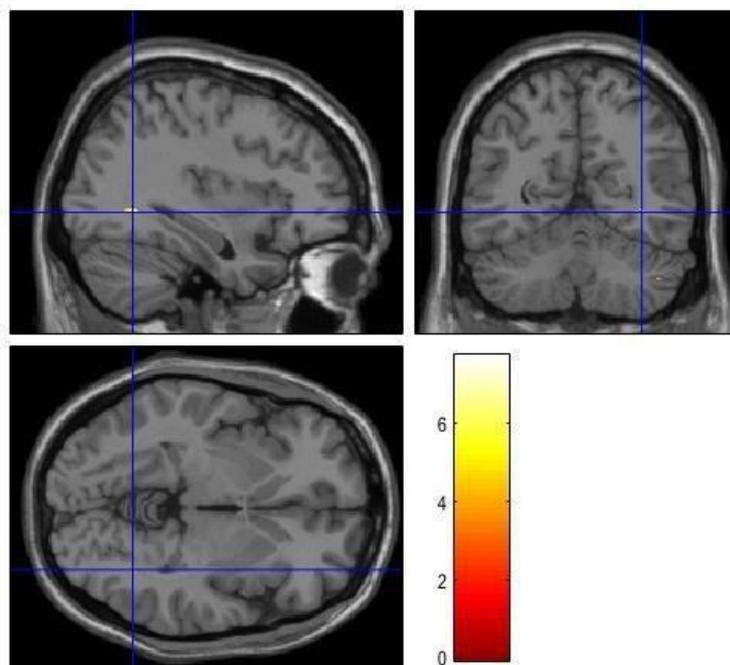
Não foram encontradas correlações significativas em relação a DUP e a duração da doença.

Tabela 9. Correlação positiva entre os valores de FA no compartimento de SB e a variável tempo de tratamento em pacientes (n = 31)

Área cerebral	D/E	x	Y	z	K _E	p _{FWE}	Z	T
Tempo de tratamento								
Radiação talâmica posterior incluindo radiação óptica	D	36	-58	-2	41	0,003	5,51	7,71

Legenda: D – direito, E – esquerdo; x,y,z – MNI coordenadas do voxel de máxima significância estatística dentro de cada cluster; K_E – número de voxels contíguos que ultrapassaram o limite inicial ≥ 25 voxels; p_{FWE} – valor de p corrigido para múltiplas comparações ($p_{FWE} \leq 0,05$); Z score para o voxel de significância estatística máxima dentro de cada cluster; valor de T para o voxel de significância estatística máxima dentro de cada cluster. Nota: análise controlada pelas covariáveis sexo, idade e escolaridade.

Figura 12. Radiação talâmica posterior incluindo radiação óptica D em correlação positiva entre os valores de FA de SB nos pacientes quando correlacionado o tempo de tratamento (n = 31)



Fonte: Imagem autoral. Legenda: A intersecção evidencia o pico de significância estatística máxima localizado na **radiação talâmica posterior incluindo radiação óptica direita**, ressaltado em amarelo. Esta região de SB apresentou diferença estatisticamente significativa de ($p \leq 0,05$) após correção por múltiplas comparações, com um limiar mínimo de 25 voxels contíguos, empregando a ferramenta *small volume correction* (SVC) do *Statistical Parametric Mapping* (SPM). Os dados estatísticos estão na Tabela 3, que inclui as coordenadas do voxel de significância estatística máxima e seu pico *Z-score*. A barra colorida representa o valor de *T*.

4.7 DIFERENÇAS NOS VALORES DA FA POR DTI: COM APLICAÇÃO DA FERRAMENTA SVC

Foi aplicada a ferramenta SVC do SPM nas ROIs para as comparações entre os dois grupos, e não foram encontradas alterações na FA. Em seguida, foram feitas correlações incluindo as covariáveis: DUP, tempo de tratamento e duração da doença; somente para o grupo de pacientes. Foi encontrada correlação positiva no tempo de tratamento na radiação talâmica posterior incluindo a radiação óptica D. Os dados dos resultados significativos encontram-se na Tabela 10 e figura 13.

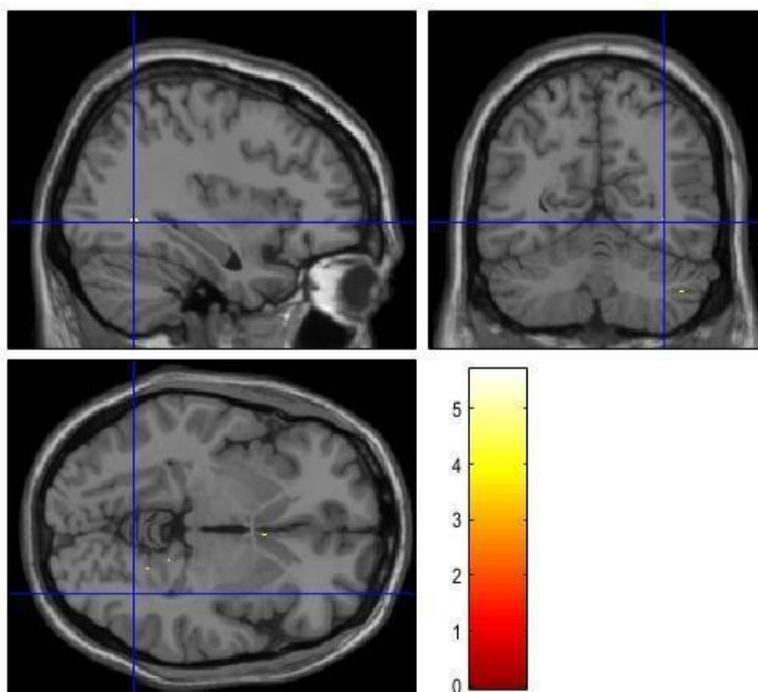
Para os demais feixes escolhidos *a priori* [corpo caloso (joelho/corpo/esplênio), giro do cíngulo D/E, cíngulo do hipocampo D/E, corona radiata posterior D/E, e radiação talâmica posterior incluindo a radiação óptica E] não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 10. Correlação positiva entre os valores de FA de SB e a variável tempo de tratamento no grupo de pacientes (n = 31)

Área cerebral	D/E	x	Y	z	K_E	p_{FWE}	Z	t
Tempo de tratamento								
Radiação talâmica posterior incluindo radiação óptica	D	36	-58	-2	32	≤ 0.001	5.51	7.71

Legenda: D – direito, E – esquerdo; x,y,z – MNI coordenadas do voxel de máxima significância estatística dentro de cada cluster; K_E – número de voxels contíguos que ultrapassaram o limite inicial ≥ 25 voxels; p_{FWE} – valor de p corrigido para múltiplas comparações ($p_{FWE} \leq 0,05$); Z score para o voxel de significância estatística máxima dentro de cada cluster; valor de T para o voxel de significância estatística máxima dentro de cada cluster. Nota: Análise controlada pelas covariáveis sexo, idade e escolaridade.

Figura 13. Radiação talâmica posterior incluindo radiação óptica D em correlação positiva entre os valores de FA de SB nos pacientes quando correlacionado o tempo de tratamento (n = 31).



Fonte: Imagem autoral. Legenda: A intersecção evidencia o pico de significância estatística máxima localizado no **Radiação talâmica posterior incluindo radiação óptica direita**, ressaltado em amarelo. Esta região de SB apresentou diferença estatisticamente significativa de ($p \leq 0,05$) após correção por múltiplas comparações, com um limiar mínimo de 25 voxels contíguos, empregando a ferramenta *small volume correction* (SVC) do *Statistical Parametric Mapping* (SPM). Os dados estatísticos estão na Tabela 3, que inclui as coordenadas do voxel de significância estatística máxima e seu pico Z-score. A barra colorida representa o valor de T.

5 DISCUSSÃO

Neste estudo de caráter exploratório, o objetivo foi verificar a existência de alterações da morfometria cerebral da SC e da microestrutura da SB em pacientes em primeiro episódio maníaco com SP, comparados com controles, através da MRI, utilizando as técnicas de VBM e DTI.

Em relação aos volumes totais cerebrais foi encontrada diferença apenas na SB em pacientes TB quando comparados com controles. Em análises por ROI, foi possível constatar maior volume da ínsula E nos pacientes TB quando comparados com controles e correlação positiva entre DUP e o putâmen E, assim como, em análise *whole-brain*, houve correlação positiva entre DUP e o giro pré-central em pacientes. Valores da FA do compartimento de SB mostraram correlação positiva entre tempo de tratamento farmacológico e o feixe da radiação talâmica posterior incluindo radiação óptica D.

5.1 DIFERENÇAS NOS VOLUMES TOTAIS

O menor volume total na SB de pacientes TB quando comparados com controles observado em nosso estudo é condizente com resultados prévios. Uma meta-análise apontou para a existência de redução de VSB de ROIs em pacientes TB no mesmo tipo de análise entre grupos (PEZZOLI et al., 2018). De modo análogo, em um estudo com análise de volume total, pacientes TB I eutímicos, com aspectos cognitivos preservados, apresentaram o VSB reduzido (ALONSO-LANA et al., 2016).

Nesse sentido, sugere-se que, a diminuição de SB observada pode ser caracterizada como um possível marcador biológico da doença, tendo em vista que o menor volume total de SB foi descrito em pacientes TB tanto em estágios iniciais como tardios da doença (DUARTE et al., 2018). Portanto, o menor VSB encontrado em nosso estudo com pacientes em estágios iniciais da doença é congruente com a literatura.

No presente estudo, não foram encontradas diferenças no VSC total entre os grupos. Estudos anteriores descreveram alterações de VSC, como uma mega-análise que aponta para aumento de VSC total, assim como, em regiões específicas em pacientes TB quando comparados com controles (HALLAHAN et al., 2011). Contudo, a literatura também descreve menor VSC total neste pacientes ao serem comparados com controles (DUARTE et al., 2018). Outro estudo reporta achados apenas quando são realizadas análises por ROIs entre estes mesmos grupos (LI et al., 2011). Em contrapartida, não foram encontradas alterações no VSC

em análises realizadas entre pacientes TB e controles (SCHERK et al., 2008), assim como no presente estudo.

Desta forma, apesar das vantagens oferecidas pelo método do VBM, sugere-se que as diferenças existentes entre os estudos podem ser justificadas pela impossibilidade em se detectar pequenas anormalidades em análises de volumes totais, sendo, portanto, mais sutil a identificação das alterações com o uso de ROI.

5.2 ALTERAÇÕES EM VSC POR VBM – *WHOLE-BRAIN* E ROI

No presente estudo, pacientes com TB apresentaram maior do VSC da ínsula E quando comparados com controles em análises por ROI definida *a priori*.

O córtex insular é importante por ser uma região responsável pela integração límbica (AUGUSTINE, 1996). Nesse sentido, existem anormalidades de estruturas da ínsula em diversos diagnósticos neuropsiquiátricos, tais como em Esquizofrenia (CROW et al., 2013), TDM (FUNG et al., 2015), Transtorno do Pânico (UCHIDA et al., 2008) e Autismo (PARELLADA et al., 2017).

No TB, os resultados dos estudos investigando alteração no VSC ainda são controversos. A maioria dos estudos apontam para um menor VSC da ínsula, principalmente no hemisfério D em pacientes TB em relação aos controles (CROW et al., 2013; DUARTE et al., 2017; MATSUO et al., 2012; SELVARAJ et al., 2012; WANG et al., 2018). Essas discrepâncias podem estar relacionadas ao tempo e duração de doença, já que, em nosso estudo, os pacientes encontravam-se nos estágios iniciais da doença.

Interessante notar que o aumento do VSC da ínsula E foi descrito em pacientes TB I e em seus parentes de primeiro grau, quando comparados aos controles (KEMPTON et al., 2009), sendo sugerido que, independente do sentido da alteração nessa região, estas anormalidades podem estar associadas à diátese genética para TB (KEMPTON et al., 2009). Complementarmente, essas alterações podem ser consideradas como um marcador de desregulação emocional em pacientes com TB (ALMEIDA et al., 2015).

É importante salientar que as variações reportadas no VSC em pacientes TB podem estar relacionadas com a exposição à terapia medicamentosa. O aumento do volume da ínsula E já foi descrito em pacientes TB na ausência do uso de medicação (14 dias antes da realização do exame) em relação aos controles (LOCHHEAD et al., 2004), mas também em pacientes TB em uso de medicação quando comparados àqueles sem uso (MATSUO et al., 2012). Um limitante

para comparações dos resultados é o fato de que esses estudos foram conduzidos em grupos de pacientes que não estavam em primeiro episódio maníaco com SP.

Em nosso estudo, foram incluídos pacientes com tempo relativamente curto de doença (mediana de 32 semanas) e o maior do VSC da ínsula E não teve associação com o tempo de tratamento farmacológico. Nesse sentido, nossos resultados sugerem que o maior de VSC na ínsula E pode estar relacionado com a fisiopatologia dos estágios iniciais do TB com SP.

Estudos prévios sugerem que o uso de lítio está associado com o aumento de regiões encefálicas, como o hipocampo e amígdala em pacientes TB crônico (HALLAHAN et al., 2011; WANG et al., 2018). Dessa forma, esses autores discutem que essa medicação atua como fator neuroprotetivo e que pode estar associada ao aumento de VSC. Em nosso estudo, 47,1% dos pacientes estavam em uso dessa medicação no momento do exame; no entanto, não encontramos diferenças significativas em análises complementares realizadas entre uso de medicação psicotrópica e a ínsula bilateral, reforçando que o aumento observado pode estar associado com a fisiopatologia do transtorno e independente do tratamento farmacológico.

A inflamação, e em particular o aumento de citocinas inflamatórias, pode ser um possível mecanismo biológico associado com o maior do volume da ínsula E observado em nossa amostra. As citocinas são importantes componentes da imunidade inata e adaptativa, pois elas são proteínas de baixo peso molecular que regulam atividades tanto a nível periférico como central. Funções fisiológicas das citocinas no SNC incluem a diferenciação, proliferação e migração neuronal, a maturação e plasticidade sináptica, bem como a síntese, liberação e recaptação dos neurotransmissores. Por outro lado, sugere-se que o desbalanço na produção de citocinas pode facilitar as alterações neuroquímicas e morfológicas no SNC, aumentando o risco para alterações comportamentais na vida adulta, incluindo vulnerabilidade aumentada para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos (MEYER, 2011).

Estudos de caráter genético, epidemiológico, de imagem e de biomarcadores no sangue periférico apontam o envolvimento do sistema imunológico e inflamatório na patogênese das psicoses (GOLDSMITH; RAPAPORT; MILLER, 2017; RIPKE et al., 2014). Em uma caracterização recente do perfil inflamatório de pacientes em PEP, residentes na área de cobertura do DRS XIII, realizado por nossa equipe de pesquisa, incluindo parte dos pacientes incluídos no presente estudo, observamos que pacientes em PEP apresentaram altos níveis de diversas citocinas inflamatórias mensuradas no sangue periférico quando comparados aos controles de base populacional, independentes de variáveis de confusão importantes (CORSI-ZUELLI et al., 2019). Esses achados reforçam o papel das citocinas inflamatórias na fisiopatogenia da doença.

De maneira interessante, uma meta-análise recente incluindo estudos de Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET *scan*) e de Ressonância Magnética funcional (fMRI, *Functional Magnetic Resonance Imaging*) descreve importante associação entre o aumento da atividade da ínsula e o aumento de citocinas inflamatórias periféricas, sugerindo que a ínsula pode ter papel importante nos processos inflamatórios (KRAYNAK et al., 2018). Por exemplo, sabe-se que a ínsula está envolvida no controle homeostático via participação do sistema nervoso autônomo, o qual é responsável pelo controle visceromotor e tem participação direta na regulação da inflamação periférica, via nervo vago (o qual reduz a inflamação) ou por ativação do sistema nervoso simpático (o qual aumenta a inflamação) (KRAYNAK et al., 2018). Nesse sentido, os autores sugerem que a ínsula é, possivelmente, uma estrutura central no controle da inflamação periférica. Essa hipótese poderia sugerir que o aumento da ínsula E poderia ser um possível mecanismo potencial contribuindo para a desregulação inflamatória das psicoses. No entanto, essa hipótese ainda precisa ser testada em amostras de pacientes em primeiro episódio maníaco.

Em síntese, o maior do VSC na ínsula E encontrada em nossa amostra pode estar relacionado aos estágios iniciais da doença, independente do tratamento farmacológico. Ademais, considerando o papel central da ínsula no controle da inflamação periférica, o maior VSC dessa estrutura poderia ser um possível mecanismo favorecendo a desregulação inflamatória de baixo grau nos pacientes incluídos. Conforme discutidos anteriormente, essa hipótese ainda precisa ser testada em futuros estudos.

No presente estudo, também foram encontradas correlações positivas entre a DUP e o VSC do giro pré-central E, em análises *whole-brain*, e do putâmen E, em análises por ROI. Essas alterações podem estar relacionadas à presença de SP, uma vez que pacientes TB com SP comparados com TB sem SP ou controles apresentaram aumento do volume do giro pré-central no hemisfério D (CHEN et al., 2007; LU et al., 2018; WANG et al., 2018).

Complementarmente, pacientes em estágios iniciais de TB com SP compartilham algumas alterações de estruturas cerebrais também presentes nos estágios iniciais da Esquizofrenia (DE PERI et al., 2012; ROSA et al., 2010) que não estiveram presentes em pacientes TB sem SP e controles (STRASSER et al., 2005), como por exemplo, o aumento do volume do giro pré-central E, pela técnica de *freesurfer* (JØRGENSEN et al., 2016). Como descrito na literatura, os SP estão associados ao aumento do volume do giro pré-central, corroborando para o resultado encontrado no presente estudo referente a maior VSC nessa região ao ser correlacionado com o maior tempo sem tratamento para os SP em estágios iniciais da doença.

Em relação ao putâmen, grande parte da literatura registra maiores volumes dessa região em pacientes TB quando comparados a controles (CHEN et al., 2012; GANZOLA; DUCHESNE, 2017; HALLAHAN et al., 2011; LU et al., 2018; WANG et al., 2018). Apesar da heterogeneidade entre as características dos pacientes nos estudos referidos, a representação do VSC no putâmen E foi homogênea referente ao seu aumento tanto em pacientes jovens com TB I (DELBELLO et al., 2004), como em pacientes em primeiro episódio maníaco e em pacientes com múltiplos episódios de humor (STRAKOWSKI et al., 2002; STRAKOWSKI; DELBELLO; ADLER, 2005).

O uso de medicação foi associado ao aumento VSC no putâmen D em pacientes TB (HALLAHAN et al., 2011) e também quando comparados a controles e com pacientes com Esquizofrenia (CUI et al., 2011a). Em contrapartida, a ausência do uso de medicação em estágios iniciais da doença também esteve associada a aumento dessa região bilateralmente em primeiro episódio maníaco com histórico de SP (CHEN et al., 2012).

No presente estudo não foram encontradas associações entre o uso de medicação e o volume do putâmen, ressaltando que 47,2% estavam em uso de antipsicótico e estabilizador de humor (Tabela 4). Sendo assim, sugere-se que a correlação positiva entre DUP e o putâmen também esteja relacionada aos estágios iniciais da doença (CHEN et al., 2012; STRAKOWSKI et al., 2002; STRAKOWSKI; DELBELLO; ADLER, 2005).

Complementarmente, um estudo descreveu o aumento do VSC do putâmen em pacientes TB com e sem SP quando comparados a controles (ALTAMURA et al., 2018). Análogo a este estudo, outros dois, que realizaram comparação entre pacientes TB com SP e controles, também descreveram aumento do putâmen (CHEN et al., 2012; CUI et al., 2011a). Portanto, apesar do aumento ter sido descrito em pacientes sem SP, como mencionado, observa-se que a maioria dos estudos reportam o achado em pacientes com SP. Sugere-se que o aumento dessa região encontrado em nosso estudo, possa estar relacionado aos SP, sendo assim, congruente ao achado referente a correlação positiva entre a DUP e o putâmen. No entanto, essa hipótese ainda precisa ser replicada entre amostras de pacientes com e sem SP.

Assim como no presente estudo, a literatura também aponta para a ausência de achados referentes a alterações do volume do giro pré-central e do putâmen associados a outras variáveis clínicas como duração da doença e tempo de tratamento (CHEN et al., 2012; DELBELLO et al., 2004; STRAKOWSKI et al., 2002; WANG et al., 2018; WISE et al., 2017), corroborando para que os resultados de VSC encontrados em nosso estudo possam estar relacionados aos estágios iniciais da doença.

Em resumo, os dados do presente estudo, referentes às correlações positivas entre a DUP e os VSC nas duas regiões, estão relacionadas aos aspectos iniciais da doença, não parecendo haver influência da medicação.

5.2.1 Regiões de interesses não encontradas em VSC

A hipótese inicial de que pacientes em primeiro episódio maníaco teriam alterações volumétricas nas ROIs hipocampo, giro parahipocampal, amígdala, caudado e tálamo (bilaterais) não foi corroborada. A escolha das ROIs foi baseada em alterações límbicas referentes a estruturas corticais e subcorticais descritas em pacientes em primeiro episódio maníaco com e sem SP (ADLER et al., 2007; HALLAHAN et al., 2011; WANG et al., 2018).

Estudos descrevem alterações no VSC tanto no hipocampo quanto na amígdala em pacientes quando comparados a controles, assim como em pacientes com ou sem uso de lítio (HALLAHAN et al., 2011; HARTBERG et al., 2015). Em contraste com esses estudos, mas congruente ao nosso resultado negativo referente ao hipocampo e amígdala, uma mega-análise também refere não ter encontrado alteração significativa nestas duas regiões em pacientes TB com SP quando comparados a controles e aqueles pacientes TB sem SP (WANG et al., 2018). Estes autores sugerem que as análises realizadas por VBM podem ter sensibilidades insuficientes para a detecção de diferenças entre grupos em pequenas estruturas límbicas como estas.

O aumento de VSC do giro parahipocampal foi descrito em pacientes TB I e naqueles que não faziam uso de lítio quando comparados com controles (CHEN et al., 2007). O menor volume desta região esteve associado a episódios de humor recorrentes (KOZICKY et al., 2016) e ao uso de SPA e em pacientes com SP induzido por SPA quando comparados com aqueles que não usavam SPA e controles (ALTAMURA et al., 2017).

Em comparação com controles, os achados de VSC do núcleo caudado foram menores em pacientes TB I e quando associados a SP e uso de antipsicótico (LI et al., 2011; WANG et al., 2018; WOMER et al., 2014). Contudo, dois estudos também descrevem maior volume associado a SP (CHEN et al., 2007; LU et al., 2018). Ademais, assim como no presente estudo, não foram encontradas alterações nessa região ao comparar pacientes com e sem SP com controles (MAMAH et al., 2016).

Observa-se que nos estudos citados acima, que referem à alterações do giro parahipocampal e núcleo caudado, a composição da amostra é heterogenea, sendo assim, foi possível realizar análises associativas com variáveis clínicas, contudo, pelo caráter homogêneo

dos pacientes do nosso estudo, com o objetivo de proporcionar melhor entendimento dos fenômenos relacionados TB, não foi possível realizar estes tipos de análises. Além disso, em relação a aspectos metodológicos, também é possível observar que o software utilizado nos estudos é referente a versões anteriores (SPM 2 e 5) em relação ao que foi utilizado em nosso estudo (SPM 12), podendo influenciar no resultado das análises realizadas em VSC (LI et al., 2011; WANG et al., 2018), contribuindo, assim, para o resultado negativo em análise por ROI.

Maior VSC do tálamo foi encontrado em pacientes em primeiro episódio maníaco quando comparados com controles (ADLER et al., 2007; CHEN et al., 2012). A redução do tálamo D esteve associada em estudo com paciente que faziam uso de SPA (ALTAMURA et al., 2017). Diferentemente da amostra do nosso estudo, um dos estudos citados foi composto apenas por homens (CHEN et al., 2012) e o outro por pacientes jovens (ADLER et al., 2007), o que pode resultar no contraste do achado negativo dessa região em nosso estudo.

Além disso, não foram encontradas alterações volumétricas no tálamo em estudos de análise com seleção de ROIs em pacientes eutímicos com e sem história de alucinação (NEVES et al., 2016), assim como para pacientes TB com (LIBERG et al., 2015) e sem SP quando comparados a controles (WOMER et al., 2014), sendo que estes dois últimos estudos, respectivamente, utilizaram a técnica de *freesurfer*, o que pode implicar em resultados divergentes entre eles e em relação aos nossos dados.

Com base na literatura, a ausência de alteração de VSC nas presentes ROIs pode ser explicada pela metodologia diversificada em diferentes estudos com MRI, como a intensidade do magnetismo do equipamento para a coleta de imagens, as atualizações dos programas de análise estatística e diferentes softwares utilizados para análise das imagens. Além disso, existem limitações referentes a análise longitudinal, heterogeneidade diagnóstica, duração e tipo de medicação psicotrópica, e uso de SPA que podem influenciar a obtenção das alterações estruturais (CAGRI et al., 2012; CHEN et al., 2007; FUSAR-POLI et al., 2012; KOZICKY et al., 2016; LIBERG et al., 2015; MAHON et al., 2012; NENADIC et al., 2015; WATSON et al., 2012).

5.3 ALTERAÇÃO DO VALOR DA FA POR DTI – *WHOLE-BRAIN* E ROI

Ao explorar alterações estruturais de SB pela análise da TBSS no cérebro todo, observou-se que os valores da FA apresentaram correlação positiva entre o tempo de tratamento

e a radiação talâmica posterior incluindo a radiação óptica D, também presentes em análises por ROI.

As fibras de SB podem ser representadas por: a) fibras de projeção (radiação talâmica posterior), responsáveis por conectar o córtex cerebral a regiões subcorticais; b) fibras de associação (cíngulo), que conectam diferentes áreas do córtex, sendo classificadas como curtas e longas (MORI et al., 2005), e c) fibras comissurais (corpo caloso) que interconectam os dois hemisférios (ENGELHARDT; MOREIRA, 2008a).

A radiação talâmica posterior é composta por axônios que conectam o córtex cerebral, os gânglios da base e as partes caudais do tálamo (SARLÇIÇEK et al., 2016). Menor FA na radiação talâmica posterior foi descrita em estudos que utilizaram a análise em TBSS pela técnica de DTI (DUARTE et al., 2016; NORTJE et al., 2013), assim como no presente estudo. Salienta-se que as diferenças encontradas no valores da FA podem estar relacionadas a alterações referentes à mielinização, orientação das fibras e densidade de agrupamento das fibras na SB (CHAN et al., 2010).

Pacientes em primeiro episódio maníaco remitidos apresentaram menores valores da FA na radiação talâmica posterior bilateral (CHAN et al., 2010; SARLÇIÇEK et al., 2016) e no hemisfério E em irmãos não afetados (SARLÇIÇEK et al., 2016). A alteração encontrada nesse feixe tanto em pacientes quanto em irmãos pode ser devida ao compartilhamento de fatores de risco genéticos e ambientais (SARLÇIÇEK et al., 2016). Nosso achado está em consonância com a literatura que descreve menores valores de FA em pacientes em estágios iniciais da doença. De forma análoga, nossos pacientes apresentam frequência semelhante de uso de estabilizadores de humor e antipsicótico, reforçando que a correlação positiva encontrada em relação ao tempo de tratamento e o feixe pode se caracterizar pela fisiopatologia do transtorno em estágios iniciais e o menor tempo de exposição a medicação psicotrópica.

Em adultos (≥ 27 anos) o início tardio de sintomas maníacos esteve associado com redução nesse mesmo feixe no hemisfério D (ALVES et al., 2018). Apesar da diferença existente em relação a idade de início da doença entre os pacientes do estudo citado e os pacientes do nosso estudo, sugere-se que o menor valor da FA na radiação talâmica posterior está relacionado aos estágios iniciais da doença, independentemente idade de início dos sintomas.

Além disso, dois dos estudos citados acima, de forma geral, apresentam o tempo de duração da doença maiores (461,9 e 537,0 semanas – respectivamente) (ALVES et al., 2018; SARLÇIÇEK et al., 2016) em comparação ao nosso estudo (38,5 semanas) e apenas o estudo com pacientes em primeiro episódio maníaco apresentou menor duração de doença comparado

ao nosso (10 semanas) (CHAN et al., 2010), justificando a ausência de correlação com essa variável e a alteração do feixe, devido a discordância entre os dados.

Até o momento, não foram encontrados artigos em TB que relatam alteração do feixe da radiação talâmica posterior incluindo a radiação óptica. Separadamente, apenas um estudo descreve resultados referentes a alteração dos valores da FA da radiação óptica (VERSACE et al., 2009).

O maior valor da FA na radiação óptica E foi descrito em pacientes TB quando comparados com controles, sugerindo que as fibras longitudinais estão mais alinhadas nesse trato. O menor valor da FA foi descrito em pacientes TB com uso de estabilizadores de humor em relação aqueles sem uso, assim como, em pacientes TB com presença de humor deprimido em comparação a eutímicos (VERSACE et al., 2009).

No estudo referido (VERSACE et al., 2009), apesar dos pacientes que estavam em uso de estabilizadores de humor apresentarem menor valor da FA na radiação óptica, o aumento encontrado desse feixe nos pacientes TB em comparação aos controles pode estar relacionado a esse tipo de medicação. Nesses casos, a literatura descreve ação neuroprotetiva na integridade das fibras e a possível influência desta na conectividade estrutural de SB nestes pacientes (MAMAH et al., 2019). Sugere-se, portanto, que o achado do presente estudo pode estar relacionado ao tempo de uso de estabilizador de humor.

Contudo, ao contrário dos nossos pacientes TB, observa-se que 45% dos pacientes do estudo referido encontravam-se em episódio de humor depressivo no momento do exame, sugerindo que a divergência dos resultados pode ser devido ao estado de humor assim como a maior duração da doença (TB em episódio depressivo 12,2 e TB remitido 11,8 anos) e não exclusivamente o uso de estabilizador de humor. Nesse sentido, a ausência de correlação com a DUP no presente estudo pode ser explicada devido as alterações associadas a sintomas depressivos. No entanto, são necessários estudos futuros com amostra de TB mais homogêneas, em primeiro episódio maníaco, para elucidar possíveis alterações existente nos valores da FA na radiação óptica.

Em síntese, podemos sugerir que a correlação positiva entre o tempo de tratamento e o feixe da radiação talâmica posterior pode ser devido aos estágios iniciais da doença e menor tempo de uso de medicação que interfere nas microestruturas do compartimento de SB, tendo em vista que o tempo e o tipo de medicação psicotrópica podem influenciar a conectividade estrutural em pacientes TB, atuando de maneira protetiva na integridade dessas fibras (MAMAH et al., 2019).

5.4 REGIÕES DE INTERESSES NÃO ENCONTRADAS EM RELAÇÃO AOS VALORES DE FA POR DTI

A hipótese inicial de que pacientes em primeiro episódio maníaco teriam alterações dos valores da FA nas ROIs: corpo caloso joelho/corpo/esplênio, giro do cíngulo D/E, cíngulo do hipocampo D/E e corona radiata posterior D/E não foi corroborada. A escolha das ROIs foi baseada em alterações límbicas referentes a estruturas corticais e subcorticais, descritas em pacientes TB (DUARTE et al., 2016; NORTJE et al., 2013; SARLÇIÇEK et al., 2016).

O corpo caloso é o maior feixe de SB cerebral, composto por um grande conjunto de fibras comissurais com a função de interconectar os hemisférios cerebrais (MORI et al., 2005).

Análogos ao presente estudo, pacientes TB I ao serem comparados com controles também não apresentaram alterações significativas nos valores da FA do feixe do corpo caloso (TORGERSON et al., 2013).

O cíngulo é um feixe de associação presente no sistema límbico (BECKMANN; JOHANSEN-BERG; RUSHWORTH, 2009). Ele é composto por dois grupos, sendo que, na parte frontal encontra-se o feixe do cíngulo no giro do cíngulo e na parte inferior, ao longo do lado ventral do hipocampo, encontra-se o feixe do cíngulo do hipocampo (ENGELHARDT; MOREIRA, 2008b).

A literatura descreve menores valores da FA no feixe do cíngulo e do giro do cíngulo em pacientes TB em diversas categorias diagnósticas comparados aos controles (BELLANI et al., 2016; CHAN et al., 2010; SARLÇIÇEK et al., 2016). Também foram descritos menores valores da FA no feixe do cíngulo do hipocampo em pacientes TB eutímicos e sem uso de lítio quando comparados com controles (BARYSHEVA et al., 2013). Além disso, a diminuição da FA no feixe do cíngulo do hipocampo esteve associado ao início tardio dos sintomas (ALVES et al., 2018).

O presente estudo não identificou alterações na FA nessas duas fibras que compõem o feixe do cíngulo, assim como em um estudo com pacientes TB I em episódio depressivo sem uso de lítio há seis meses comparado a controles (BENEDETTI et al., 2011), obtendo apenas resultados referentes a maiores difusividade radial e medial no feixe do cíngulo. Os autores sugerem que não identificar alteração na FA, mas sim nas duas difusividades, pode corresponder a uma interrupção menos grave nos tratos de SB, concomitantemente menores prejuízos funcionais (BENEDETTI et al., 2011).

Ademais, em comparação com os nossos pacientes, é possível observar, entre os estudos citados (com e sem a presença de alteração em ambos os feixes), há variabilidade referente a

características clínicas e amostrais. Essas discrepâncias dificultam a replicabilidade dos estudos e compreensão da neuropatologia referente a possível alteração dos valores da FA em pacientes TB.

A corona radiata é um feixe de projeção (CATANI; THIEBAUT; SCHOTTEN, 2008) que se localiza ventralmente na cápsula interna e apresenta conexões de SB de fibras aferentes e eferentes do córtex cerebral com predomínio de fibras talâmicas (ENGELHARDT; MOREIRA, 2008b).

De maneira geral, os estudos descrevem menor FA na corona radiata em pacientes TB (NORTJE et al., 2013), em primeiro episódio maníaco (CHEN et al., 2012) e com história de SP (CUI et al., 2011b), quando comparados com controles. Até o momento, não foram encontrados estudos que descrevessem resultado negativo deste feixe. Diferentemente dos estudos citados (CHEN et al., 2012; CUI et al., 2011b), em que o uso de SPA foi considerado como critério de exclusão, 58,3% do nossos pacientes estavam em uso de SPA, o que pode justificar o fato de não termos encontrado alteração na corona radiata.

Em síntese, e de forma geral, as ROIs definidas *a priori* para o presente estudo também não foram encontradas em alguns estudos da literatura, referidos anteriormente. Além da heterogeneidade diagnóstica, duração e tipo de medicação psicotrópica, e uso ou não de SPA que podem influenciar a obtenção das alterações na FA, a maioria dos estudos de DTI discutem que as discrepâncias nos resultados podem ser referentes ao tamanho amostral, como suas características clínicas e aos aspectos metodológicos (diferentes softwares e atualizações destes que foram utilizados para as análises) (LI et al., 2014; TORGERSON et al., 2013; VEDERINE et al., 2011). A análise de tractografia fornece uma ferramenta para a estimativa de características macro e microestruturais ao longo de todo o feixe de fibras reconstituídas pelo software, como FA, número e comprimento de fibras (BASSER; MATTIELLO; LEBIHAN, 1994). Assim, FA pode permanecer inalterada se o feixe de fibras exibir apenas modificações macroestruturais, mas não microestruturais, devido a alteração da densidade da fibra pela reconstituição virtual (HOUEYOU et al., 2007).

5.5 FORÇAS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo apresenta algumas limitações. Uma delas é referente à variação de tempo entre a entrada do paciente no estudo do projeto temático e a data em que o exame foi realizado, devido à gravidade dos sintomas dos pacientes, problemas técnicos referentes a manutenção da

máquina de MRI durante alguns meses e a pouca disponibilidade para utilização do equipamento para coleta de exames para pesquisa. Esse dado resulta, conseqüentemente, na perda de contato com alguns participantes.

Outra limitação foi a avaliação da gravidade de sintomas maníacos apenas na admissão no estudo, não sendo replicado no momento do exame. Assim, não foi possível verificar se possíveis diferenças na gravidade dos sintomas maníacos poderiam estar relacionadas a alterações estruturais.

Como mencionado ao longo da discussão, o tamanho amostral é uma limitação presente nos estudos de MRI e complementarmente destacamos que pacientes em primeiro episódio maníaco apresentam mais dificuldades para que se possa realizar o exame sem movimentos, devido aos possíveis sintomas presentes.

Existem ainda limitações de caráter metodológico em MRI, que englobam tanto coleta como a análise de dados nos métodos de VBM como de DTI, associadas à heterogeneidade principalmente de dados referentes às alterações de VSC e de valores da FA em SB.

O desenho de estudo foi transversal, sendo que há a necessidade de realização de estudos longitudinais para que realmente possa ser compreendido se as alterações estruturais estão presentes em estágios iniciais da doença, ou se possuem alterações devido a cronicidade e/ou episódios de humor recorrentes, assim como de SP.

Como força do estudo, observa-se que os resultados desta pesquisa contribuem para a literatura por ser proveniente de uma amostra de pacientes em primeiro episódio maníaco com SP, dada a dificuldade de identificação e seguimento desses pacientes, inclusive de realizar o exame.

O foco em realizar exames em estágios iniciais da doença a partir da detecção precoce dos sintomas, em que há menor efeito do uso de medicação, possibilita a observação do que seria a apresentação inicial e da doença, concomitantemente, contribui para conhecimentos específicos referentes às alterações estruturais para esse tipo de classe diagnóstica. Ressaltando que nossas análises foram controladas por algumas variáveis de confusão como sexo, idade e escolaridade, bem como covariadas para DUP, tempo de tratamento e duração da doença.

Adicionalmente, nosso estudo fornece caracterização metodológica e clínica detalhada, incluindo a aplicação de instrumentos padronizados, favorecendo a validade das informações obtidas por meio da replicabilidade do estudo.

Acrescenta-se a utilização de duas técnicas VBM e DTI para análise referente a possíveis alterações estruturais presentes em pacientes em primeiro episódio maníaco com SP.

Como mencionado anteriormente, existem poucos estudos com as duas técnicas combinadas. Nesse sentido, a pesquisa atual pode aprimorar a detecção das alterações estruturas do cérebro.

Além disso, os controles selecionados foram de base populacional e não apresentaram qualquer doença psiquiátrica ou uso de SPA ao longo da vida, o que permitiu uma melhor comparação das regiões de interesse com os pacientes.

5 CONCLUSÃO

Em comparação com controles de base populacional e com ajuste de variáveis confundidoras como sexo, idade e escolaridade, pacientes em primeiro episódio maníaco com SP apresentaram maior VSC na ínsula E, o que não se correlacionou com variáveis clínicas como DUP, tempo de tratamento e duração de doença. Esse achado pode ser específico das fases iniciais da doença e estar relacionado com outros mecanismos fisiopatológicos do TB com SP.

Reforçando a hipótese de que o aumento de VSC possa ser uma peculiaridade das fases iniciais do TB com SP, verificamos que quanto maior o tempo de psicose não tratada, maiores os volumes do giro pré-central e do putâmen, ambos também no hemisfério E.

Por outro lado, embora tenha sido observada uma redução global do VSB em pacientes comparados com controles, verificamos uma correlação positiva entre o tempo de tratamento e os valores de FA no feixe da radiação talâmica posterior incluindo a radiação óptica D. Esse resultado reforça o possível efeito neuroprotetivo de medicações psicotrópicas, podendo influenciar a conectividade e integridade das fibras.

Estudos futuros que correlacionarem alterações de estruturas cerebrais nos estágios iniciais do TB com fatores de risco, características clínicas e outros marcadores biológicos em seguimento longitudinal, podem contribuir para uma melhor compreensão da fisiopatogenia do TB com SP e curso da doença, colaborando para a proposição de tratamentos personalizados e mais efetivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

ADLER, C. M. et al. Voxel-Based Study of Structural Changes in First-Episode Patients with Bipolar Disorder. **Biological Psychiatry**, v. 61, n. 6, p. 776–781, 2007.

ALEXANDER, A. L. et al. Diffusion tensor imaging of the brain. **Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics**, v. 4, n. 3, p. 316–29, 2007.

ALMEIDA, J. et al. Decreased amygdala-insula resting state connectivity in behaviorally and emotionally dysregulated youth. **Psychiatry Res.**, v. 231, n. 1, p. 77–86, 2015.

ALONSO-LANA, S. et al. Structural and functional brain correlates of cognitive impairment in euthymic patients with bipolar disorder. **PLoS ONE**, v. 11, n. 7, p. 1–17, 2016.

ALTAMURA, A. C. et al. Structural and metabolic differentiation between bipolar disorder with psychosis and substance-induced psychosis: An integrated MRI/PET study. **European Psychiatry**, v. 41, p. 85–94, 2017.

ALTAMURA, A. C. et al. The impact of psychosis on brain anatomy in bipolar disorder: A structural MRI study. **Journal of Affective Disorders**, v. 233, n. October, p. 100–109, 2018.

ALVES, G. S. et al. White Matter Microstructural Changes and Episodic Memory Disturbances in Late-Onset Bipolar Disorder. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, n. October, p. 1–9, 2018.

AMARO JÚNIOR, E.; YAMASHITA, H. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, n. suppl 1, p. 2–3, 2005.

ANAGNOSTOU, E.; TAYLOR, M. J. Review of neuroimaging in autism spectrum disorders: What have we learned and where we go from here. **Molecular Autism**, v. 2, n. 1, p. 4, 2011.

APA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM - V)**. [s.l.] Artmed, 2013.

AREMU, A. O. et al. A Voxel-Based Method of Constructing and Skinning Conformal and Functionally Graded Lattice Structures Suitable for Additive Manufacturing. **Additive Manufacturing**, 2016.

ASHBURNER, J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. **NeuroImage**, v. 38, n. 1, p. 95–113, 2007.

ASHBURNER, J.; FRISTON, K. J. Voxel-based morphometry - The methods. **NeuroImage**, v. 11, n. 6 I, p. 805–821, 2000.

ASHBURNER, J.; FRISTON, K. J. Unified segmentation. **NeuroImage**, v. 26, n. 3, p. 839–851, 2005.

ASSAF, Y.; PASTERNAK, O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

- brain research: A review. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 34, n. 1, p. 51–61, 2007.
- AUGUSTINE, J. R. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. **Brain Research Reviews** 22, v. 22, p. 229–244, 1996.
- BARYSHEVA, M. et al. White matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: A whole brain diffusion tensor imaging study. **NeuroImage: Clinical**, v. 2, p. 558–568, 2013.
- BASSER, P. J. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. **NMR in Biomedicine**, v. 8, n. 7, p. 333–344, 1995.
- BASSER, P. J.; MATTIELLO, J.; LEBIHAN, D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. **Biophysical Journal**, v. 66, n. 1, p. 259–267, 1994.
- BEAULIEU, C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - A technical review. **NMR in Biomedicine**, v. 15, n. 7–8, p. 435–455, 2001.
- BECKMANN, M.; JOHANSEN-BERG, H.; RUSHWORTH, M. F. S. Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 4, p. 1175–1190, 2009.
- BELLANI, M. et al. DTI and Myelin Plasticity in Bipolar Disorder: integrating Neuroimaging and Neuropathological Findings. **Front Psychiatry**, v. 7, n. March, p. 1–10, 2016.
- BENEDETTI, F. et al. Disruption of white matter integrity in bipolar depression as a possible structural marker of illness. **Biological Psychiatry**, v. 69, n. 4, p. 309–317, 2011.
- BONNÍN, C. DEL M. et al. Improving Functioning, Quality of Life, and Well-being in Patients With Bipolar Disorder. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 22, p. 467–477, 2019.
- BOOKSTEIN, F. L. “Voxel-Based Morphometry” Should Not Be Used With Imperfectly Registered Images. **NeuroImage**, v. 14, n. 6, p. 1454–1462, 2001.
- BORA, E. et al. The effects of gender on grey matter abnormalities in major psychoses: A comparative voxelwise meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder. **Psychological Medicine**, v. 42, n. 2, p. 295–307, 2012.
- BORA, E. Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: A meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 229, p. 125–134, 2017.
- BRANDÃO, M. **As bases biológicas do comportamento introdução à neurociência**. São Paulo: EPU, 2004.
- CABELLA, B. C. T. **Inferência Estatística em Métodos de Análise de Ressonância Magnética Funcional**. [s.l.] USP, 2008.
- CAGRI, D. Y. et al. Gray matter volume in schizophrenia and bipolar disorder with psychotic features. **Schizophr Res.**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2012.

- CATANI, M.; THIEBAUT, M.; SCHOTTEN, D. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. **ScienceDirect**, v. 44, p. 1105–1132, 2008.
- CHAN, W.-Y. et al. Cortical and subcortical white matter abnormalities in adults with remitted first-episode mania revealed by Tract-Based Spatial Statistics. **Bipolar Disorders**, v. 12, n. 4, p. 383–389, 2010.
- CHEN, X. et al. Regional gray matter changes in bipolar disorder: a voxel-based morphometric study. **Aust N Z J Psychiatry**, v. 41, n. 4, p. 327–36, 2007.
- CHEN, Z. et al. Voxel based morphometric and diffusion tensor imaging analysis in male bipolar patients with first-episode mania. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 36, n. 2, p. 231–238, 2012.
- CORTESE, S.; CASTELLANOS, F. X.; EICKHOFF, S. B. What are neuroimaging meta-analytic procedures? **Epidemiology and Psychiatric Sciences**, v. 22, n. 2013, p. 121–123, 2013.
- CORSI-ZUELLI, F. et al. Cytokine profile in first-episode psychosis, unaffected siblings and community-based controls: the effects of familial liability and childhood maltreatment. **Psychological Medicine**, n. May, p. 1–9, maio 2019.
- CORYELL, W. et al. The significance of psychotic features in manic episodes: A report from the NIMH collaborative study. **Journal of Affective Disorders**, v. 67, n. 1–3, p. 79–88, 2001.
- COUTINHO, L. M. S. et al. Prevalência de transtornos mentais comuns e contexto social: análise multinível do São Paulo Ageing & Health Study (SPAH). **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 9, p. 1875–1883, 2014.
- CRIPPA, J. A. DE S. et al. A escala breve de avaliação psiquiátrica (brief psychiatric rating scale - BPRS): a review. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 48, n. 8, p. 355–361, 1999.
- CROW, T. J. et al. Laterality interacts with sex across the schizophrenia/bipolarity continuum: An interpretation of meta-analyses of structural MRI. **Psychiatry Research**, v. 210, n. 3, p. 1232–1244, 2013.
- CUI, L. et al. Overlapping clusters of gray matter deficits in paranoid schizophrenia and psychotic bipolar mania with family history. **Neuroscience Letters**, v. 489, n. 2, p. 94–98, 2011a.
- CUI, L. et al. Assessment of white matter abnormalities in paranoid schizophrenia and bipolar mania patients. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 194, n. 3, p. 347–353, 2011b.
- DAMADIAN, R. V. Apparatus and method for detecting cancer in tissue. **Geothermics**, v. 14, n. 4, p. 595–599, 1974.
- DE CASTRO-MANGLANO, P. et al. Longitudinal changes in brain structure following the first episode of psychosis. **Psychiatry Research - Neuroimaging**, v. 191, n. 3, p. 166–173, 2011.

- DE PERI, L. et al. Brain Structural Abnormalities at the Onset of Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Meta-analysis of Controlled Magnetic Resonance Imaging Studies. **Current Pharmaceutical Design**, v. 18, n. 4, p. 486–494, 2012.
- DEL-BEN, C. M. et al. Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV – Clinical Version translated into Portuguese. **Revista Brasileira Psiquiátrica**, v. 23, n. 3, p. 7–10, 2001.
- DEL-BEN, C. M. et al. Urbanicity and risk of first-episode psychosis: incidence study in Brazil. **The British Journal of Psychiatry**, p. 1–4, 2019.
- DELBELLO, M. P. et al. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, v. 6, n. 1, p. 43–52, 2004.
- DELL’OSSO, B. et al. Age at onset in patients with bipolar I and II disorder: A comparison of large sample studies. **Journal of Affective Disorders**, v. 201, p. 57–63, 2016.
- DEMMO, C. et al. Neurocognitive functioning, clinical course and functional outcome in first-treatment bipolar I disorder patients with and without clinical relapse: A 1-year follow-up study. **Bipolar Disorders**, v. 20, n. 3, p. 228–237, 2017.
- DI FORTI, M. et al. High-potency cannabis and the risk of psychosis. **British Journal of Psychiatry**, v. 195, n. 6, p. 488–491, 2009.
- DIMOU, S. ET AL. A systematic review of functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging modalities used in presurgical planning of brain tumour resection. **Neurosurgical Review**, v. 36, n. 2, p. 214, 2013.
- DUARTE, D. Livro dos conselhos de El-Rey D. Duarte (Livro da cartucha). Lisboa: Editorial Estampa, 1982.
- DUARTE, D. G. G. et al. Structural brain abnormalities in patients with type I bipolar disorder and suicidal behavior. **Psychiatry Research - Neuroimaging**, v. 265, n. April, p. 9–17, 2017.
- DUARTE, J. et al. Neurobiological underpinnings of bipolar disorder focusing on findings of diffusion tensor imaging : a systematic review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 38, p. 167–175, 2016.
- DUARTE, J. A. et al. White matter volume is decreased in bipolar disorder at early and late stages. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 40, n. 4, p. 277–284, 2018.
- DURAN, F. L. S. **Análise morfométrica voxel-a-voxel de estudos de ressonância magnética do crânio em transtornos psiquiátricos e neurológicos: implementação e otimização de métodos**. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2008.
- EKMAN, C. J. et al. A history of psychosis in bipolar disorder is associated with gray matter volume reduction. **Schizophrenia Bulletin**, v. 43, n. 1, p. 99–107, 2017.
- ELIAS, L. R. et al. Cognitive Impairment in Euthymic Pediatric Bipolar Disorder: A Systematic

Review and Meta-Analysis. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 56, n. 4, p. 286–296, 2017.

ELKIS, H. Escala breve de avaliação psiquiátrica – ancorada (BPRS-A). In: **In: GORENSTEIN, C.; WANG, Y-P; HUNGERBÜHLER, I. Instrumentos de avaliação em saúde mental.** [s.l.] Artmed, 2016.

EMSELL, L. et al. White matter microstructural abnormalities in families multiply affected with bipolar I disorder: a diffusion tensor tractography study. n. 2014, p. 2139–2150, 2017.

ENGELHARDT, E.; MOREIRA, D. M. A substância branca cerebral. Dissecção virtual dos principais feixes: tratografia. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 44, n. 2, p. 19–34, 2008a.

ENGELHARDT, E.; MOREIRA, D. M. A substância branca cerebral - Localização dos principais feixes com anisotropia fracionada direcional (The cerebral white matter. Localization of the main tracts with directional fractional anisotropy). **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 44, n. 2, p. 19–34, 2008b.

EUSTÁQUIO, J.; QUEIROZ, R. DE; GOMES, H. M. Introdução ao Processamento Digital de Imagens Considerações Iniciais. **Universidade Federal de Campina Grande**, p. 1–31, 2001.

FIRST, M. ET AL. **Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Clinical Version (SCID-CV)**. New York: New York State Psychiatric Institute, 1997.

FISCHL, B. et al. Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. **Cerebral Cortex**, v. 14, n. 1, p. 11–22, 2004.

FRACKOWIAK, R. S. J. Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. **Human Brain Mapping**, v. 2, p. 189–210, 1995.

FUNG, G. et al. Distinguishing bipolar and major depressive disorders by brain structural morphometry: A pilot study. **BMC Psychiatry**, v. 15, n. 1, p. 1–12, 2015.

FUSAR-POLI, P. et al. Mapping vulnerability to bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 37, n. 3, p. 170–184, 2012.

GANZOLA, R.; DUCHESNE, S. Voxel-based morphometry meta-analysis of gray and white matter finds significant areas of differences in bipolar patients from healthy controls. **Bipolar Disorders**, n. July 2016, p. 74–83, 2017.

GAO, W. et al. Combined analyses of gray matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics in pediatric bipolar mania. **Journal of Affective Disorders**, v. 150, n. 1, p. 70–76, 2013.

GILBERT, E.; MARWAHA, S. Predictors of employment in bipolar disorder: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, v. 145, n. 2, p. 156–164, 2013.

GIULIANI, N. R. et al. Voxel-based morphometry versus region of interest: A comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. **Schizophrenia Research**,

v. 74, n. 2–3, p. 135–147, 2005.

GOLDSMITH, D. R.; RAPAPORT, M. H.; MILLER, B. J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression DR. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 1, p. 139–148, 2017.

GOOD, C. D. et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. **NeuroImage**, v. 14, n. 1 I, p. 21–36, 2001.

GOOD, C. D. et al. Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: Validation with studies of degenerative dementias. **NeuroImage**, v. 17, n. 1, p. 29–46, 2002.

GROVER, V. P. B. et al. Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, v. 5, n. 3, p. 246–255, 2015.

HAFEMANA, D. M. . et al. Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. **Bipolar Disorders**, v. 14, p. 375–410, 2012.

HAGE, M. C. F. N. S. .; IWASAKI, M. Magnetic resonance imaging – basics. **Ciência Rural**, v. 39, n. 4, p. 1287–1295, 2009.

HALLAHAN, B. et al. Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: An international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. **Biological Psychiatry**, v. 69, n. 4, p. 326–335, 2011.

HALLER, S. et al. Combined analysis of grey matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics in late-life bipolar disorder. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 36, n. 6, p. 391–399, 2010.

HARTBERG, C. B. et al. Lithium treatment and hippocampal subfields and amygdala volumes in bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, v. 17, n. 5, p. 496–506, 2015.

HENG, S.; SONG, A. W.; SIM, K. White matter abnormalities in bipolar disorder: insights from diffusion tensor imaging studies. **J Neural Transm**, v. 117, p. 639–654, 2010.

HOUENOU, J. et al. Increased white matter connectivity in euthymic bipolar patients: diffusion tensor tractography between the subgenual cingulate and the amygdalo-hippocampal complex. **Molecular Psychiatry**, v. 12, p. 1001–1010, 2007.

HUA, K. et al. Tract Probability Maps in Stereotaxic Spaces: Analyses of White Matter Anatomy and Tract-Specific Quantification. **Neuroimage**, v. 32, n. 7, p. 736–740, 2008.

HUNT, R. H.; THOMAS, K. M. Magnetic resonance imaging methods in developmental science: A primer. **Development and Psychopathology**, v. 20, n. 4, p. 1029–1051, 2008.

Jl, A. et al. Tract-based analysis of white matter integrity in psychotic and nonpsychotic bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 209, n. August 2016, p. 124–134, 2017.

Jl, E. et al. From the microscope to the magnet: Disconnection in schizophrenia and bipolar

disorder. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 98, n. September 2018, p. 47–57, 2019.

JIMÉNEZ-LÓPEZ, E. et al. Psychosocial functioning in patients with psychotic and non-psychotic bipolar I disorder. A comparative study with individuals with schizophrenia. **Journal of Affective Disorders**, v. 229, n. January, p. 177–185, 2018.

JONGSMA, H. E. et al. Treated incidence of psychotic disorders in the multinational EU-GEI study. **JAMA Psychiatry**, v. 75, n. 1, p. 36–46, 2018.

JØRGENSEN, K. N. et al. Increased MRI-based cortical grey/white-matter contrast in sensory and motor regions in schizophrenia and bipolar disorder. **Psychological Medicine**, v. 46, n. 09, p. 1971–1985, 2016.

JOSEPH, M. F. et al. A quantitative and qualitative review of neurocognitive performance in pediatric bipolar disorder. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 18, n. 6, p. 595–605, 2008.

JOYCE, K.; THOMPSON, A.; MARWAHA, S. Is treatment for bipolar disorder more effective earlier in illness course? A comprehensive literature review. **International Journal of Bipolar Disorders**, v. 4, n. 1, p. 19, 2016.

KECK, P. E. et al. Psychosis in bipolar disorder: Phenomenology and impact on morbidity and course of illness. **Comprehensive Psychiatry**, v. 44, n. 4, p. 263–269, 2003.

KEMPTON, M. J. et al. Dissociable brain structural changes associated with predisposition, resilience, and disease expression in bipolar disorder. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 35, p. 10863–10868, 2009.

KLAWITER, E. C. et al. Radial Diffusivity Predicts Demyelination in ex-vivo Multiple Sclerosis Spinal Cords. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2011.

KNÖCHEL, C. et al. Shared and distinct gray matter abnormalities in schizophrenia, schizophrenia relatives and bipolar disorder in association with cognitive impairment. **Schizophrenia Research journal**, p. 1–9, 2016.

KOZICKY, J. M. et al. Neuroprogression and episode recurrence in bipolar I disorder: A study of gray matter volume changes in first-episode mania and association with clinical outcome. **Bipolar Disorders**, v. 18, n. 6, p. 511–519, 2016.

KRAYNAK, T. E. et al. Functional neuroanatomy of peripheral inflammatory physiology: A meta-analysis of human neuroimaging studies. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 94, n. July, p. 76–92, 2018.

KURTH, F.; LUDERS, E.; ANGELES, L. Voxel-Based Morphometry. **Brain Mapping: An Encyclopedic Reference**, p. 345–349, 2015.

LEBOYER, M.; KUPFER, D. J. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. **J Clin Psychiatry**, v. 71, n. 12, p. 1689–1695, 2010.

- LERNER, A. et al. Clinical Applications of Diffusion Tensor Imaging. **World Neurosurgery**, v. 82, n. 1–2, p. 96–109, 2014.
- LI, J. et al. Psychiatry Research: Neuroimaging A comparative diffusion tensor imaging study of corpus callosum subregion integrity in bipolar disorder and schizophrenia. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 221, p. 58–62, 2014.
- LI, M. et al. Voxel-based morphometric analysis on the volume of gray matter in bipolar I disorder. **Psychiatry Research - Neuroimaging**, v. 191, n. 2, p. 92–97, 2011.
- LIBERG, B. et al. Subcortical morphometry and psychomotor function in euthymic bipolar disorder with a history of psychosis. **Brain Imaging and Behavior**, v. 9, n. 2, p. 333–341, 2015.
- LOCHHEAD, R. A. et al. Regional brain gray matter volume differences in patients with bipolar disorder as assessed by optimized voxel-based morphometry. **Biological Psychiatry**, v. 55, n. 12, p. 1154–1162, 2004.
- LU, X. et al. Structural imaging biomarkers for bipolar disorder: Meta-analyses of whole-brain voxel-based morphometry studies. **Depression and Anxiety**, v. 36, n. 4, p. 353–364, 2018.
- MADUREIRA, L. C. A. et al. Importância da imagem por ressonância magnética nos estudos dos processos interativos dos órgãos e sistemas. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 9, n. 1, p. 13, 2010.
- MAHON, P. B. et al. An MRI Study of Amygdala in Schizophrenia and Psychotic Bipolar Disorder. **Schizophr Res.**, v. 138, n. 2–3, p. 188–191, 2012.
- MAMAH, D. et al. Subcortical neuromorphometry in schizophrenia spectrum and bipolar disorders. **NeuroImage: Clinical**, v. 11, p. 276–286, 2016.
- MAMAH, D. et al. White matter integrity in schizophrenia and bipolar disorder: Tract- and voxel-based analyses of diffusion data from the Connectom scanner. **NeuroImage: Clinical**, v. 21, n. July 2018, p. 101649, 2019.
- MARTIN, D. J.; SMITH, D. J. Is there a clinical prodrome of bipolar disorder? A review of the evidence. **Expert Rev. Neurother.**, v. 13, p. 89–98, 2013.
- MARWAHA, S.; DURRANI, A.; SINGH, S. Employment outcomes in people with bipolar disorder: A systematic review. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 128, n. 3, p. 179–193, 2013.
- MATSUO, K. et al. New structural brain imaging endophenotype in bipolar disorder. **Molecular Psychiatry**, v. 17, n. 4, p. 412–420, 2012.
- MAZZOLA, A. A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional Magnetic resonance: principles of image formation and applications in functional imaging. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n. 1, p. 117–129, 2009.

- MCCRONE, P.; KNAPP, M.; LAWTON-SMITH, S. **The cost of mental health care in England to 2026.** [s.l: s.n.].
- MENEZES, P. R. et al. Incidence of first-contact psychosis in Sao Paulo, Brazil. **British Journal of Psychiatry**, v. 191, p. S102–S106, 2007.
- MERIKANGAS, K. R. et al. National Institute of Mental Health, Genetic Epidemiology Research Branch, Building 35, Room 1A201, 35 Convent Drive. v. 3720, n. 3, p. 241–251, 2011.
- MEYER, U. Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 25, n. 8, p. 1507–1518, 2011.
- MORI, S.; TOUNIER, J.-D. **Introduction to diffusion tensor imaging: and higher order models.** [s.l.] Elsevier, 2014.
- MORI, S. et al. **MRI Atlas of human white matter.** Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2005.
- MURRAY, C. J. L. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990 – 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380, p. 2197–2223, 2012.
- NENADIC, I. et al. Brain structure in schizophrenia vs. psychotic bipolar I disorder: A VBM study. **Schizophrenia Research**, v. 165, n. 2–3, p. 212–219, 2015.
- NEVES, M. DE C. et al. Neural correlates of hallucinations in bipolar disorder. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 38, n. 1, p. 1–5, 2016.
- NORDENTOFT, M.; MORTENSEN, P. B.; PEDERSEN, C. B. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. **Archives of General Psychiatry**, v. 68, n. 10, p. 1058–1064, 2011.
- NORTJE, G. et al. Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 150, n. 2, p. 192–200, 2013.
- NUNES, T. C. L.; SILVEIRA, J. B. Ressonância magnética nuclear: A Física Envolvida no Diagnóstico por Imagens. **Revista Conexão Eletrônica**, v. 14, n. 1, p. 439–451, 2017.
- O'DONOGHUE, S. et al. Anatomical dysconnectivity in bipolar disorder compared with schizophrenia: A selective review of structural network analyses using diffusion MRI. **Journal of Affective Disorders**, v. 209, p. 217–228, 2017.
- OLDFIELD, R. C. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. **Neuropsychologia**, v. 9, n. 1, p. 97–113, 1971.
- OLDIS, M. et al. Trajectory and predictors of quality of life in first episode psychotic mania. **Journal of Affective Disorders**, v. 195, p. 148–155, 2016.

- OVERALL, J. E.; GORHAM, D. R. The Bried Psychiatric Rating Scale. **Psychological Reports**, v. 10, p. 799–812, 1962.
- PAJEVIC, S.; PIERPAOLI, C. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: Application to white matter fiber tract mapping in the human brain (Magnetic Resonance in medicine (September 1999) 42:3 (526-540)). **Magnetic Resonance in Medicine**, v. 43, n. 6, p. 921, 1999.
- PARELLADA, M. et al. Insular pathology in young people with high-functioning autism and first-episode psychosis. **Psychological Medicine**, v. 47, n. 14, p. 2472–2482, 2017.
- PEZZOLI, S. et al. Meta-analysis of regional white matter volume in bipolar disorder with replication in an independent sample using coordinates, T-maps, and individual MRI data. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 84, n. October 2017, p. 162–170, 2018.
- PHILLIPS, M. L.; SWARTZ, H. A. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and roadmap for future research Mary. **Am J Psychiatry**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2014.
- RAFFIN, R. B. **Método para Detecção de Corrupção de Imagens DTI em Tempo Real**. [s.l.] UFRGS, 2016.
- RICHMOND, C. Sir Godfrey Hounsfield. **BMJ**, v. 329, p. 687–688, 2004.
- RIPKE, S. et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. **Nature**, v. 511, p. 421–427, 2014.
- ROSA, P. G. P. et al. Lateral ventricle differences between first-episode schizophrenia and first-episode psychotic bipolar disorder: A population-based morphometric MRI study. **The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry**, v. 11, n. 7, p. 873–87, 2010.
- SANCHEZ-MORENO, J.; MARTINEZ-ARAN, A.; VIETA, E. Treatment of Functional Impairment in Patients with Bipolar Disorder. **Current Psychiatry Reports**, v. 19, n. 1, p. 1–7, 2017.
- SARLÇIÇEK, A. et al. Abnormal white matter integrity as a structural endophenotype for bipolar disorder. **Psychological Medicine**, v. 46, n. 7, p. 1547–1558, 2016.
- SCHERK, H. et al. No change to grey and white matter volumes in bipolar I disorder patients. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 258, n. 6, p. 345–349, 2008.
- SELVARAJ, S. et al. Grey matter differences in bipolar disorder: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. **Bipolar Disorders**, v. 14, n. 2, p. 135–145, 2012.
- SINGH, S. P. et al. Determining the chronology and components of psychosis onset: The Nottingham Onset Schedule (NOS). **Schizophrenia Research**, v. 80, n. 1, p. 117–130, 2005.
- SMITH, D. J. et al. Prevalence and characteristics of probable major depression and bipolar

- disorder within UK Biobank: Cross-sectional study of 172,751 participants. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, p. 1–7, 2013.
- SMITH, S. M. et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data Stephen. **Nature Protocols**, v. 2, n. 3, p. 499–503, 2006.
- STRAKOWSKI, S. M. et al. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 159, n. 11, p. 1841–1847, 2002.
- STRAKOWSKI, S. M. et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. **Bipolar Disorders**, v. 14, p. 1–7, 2012.
- STRAKOWSKI, S. M.; DELBELLO, M. P.; ADLER, C. M. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A review of neuroimaging findings. **Molecular Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 105–116, 2005.
- STRASSER, H. C. et al. Hippocampal and ventricular volumes in psychotic and nonpsychotic bipolar patients compared with schizophrenia patients and community control subjects: A pilot study. **Biological Psychiatry**, v. 57, n. 6, p. 633–639, 2005.
- SULLIVAN, P. F.; DALY, M. J.; O'DONOVAN, M. Genetic Architectures of Psychiatric Disorders: The Emerging Picture and Its Implications. **Nature Reviews Genetic**, v. 13, n. 8, p. 537–551, 2014.
- TAILARACH, J.; TOURNOUX, P. **Co-planar stereotaxic atlas of the human brain**. New York: Georg Thieme Verlag, 1988.
- TANG, L. R. et al. Voxel-based morphometry study of the insular cortex in bipolar depression. **Psychiatry Research - Neuroimaging**, v. 224, n. 2, p. 89–95, 2014.
- THOMASON, M. E.; THOMPSON, P. M. Diffusion Imaging, White Matter, and Psychopathology. **Annual Review of Clinical Psychology**, v. 7, n. 1, p. 63–85, 2011.
- TORGERSON, C. M. et al. DTI Tractography and White Matter Fiber Tract Characteristics in Euthymic Bipolar I Patients and Healthy Control Subjects. **Brain Imaging Behav**, v. 7, n. 2, p. 129–139, 2013.
- UCHIDA, R. R. et al. Regional gray matter abnormalities in panic disorder: A voxel-based morphometry study. **Psychiatry Research - Neuroimaging**, v. 163, n. 1, p. 21–29, 2008.
- VAN DER KOLK, A. G. et al. Clinical applications of 7 T MRI in the brain. **European Journal of Radiology**, v. 82, n. 5, p. 708–718, 2013.
- VAN DER SCHOT, A. C. et al. Influence of genes and environment on brain volumes in twin pairs concordant and discordant for bipolar disorder. **Archives of General Psychiatry**, v. 66, n. 2, p. 142–151, 2009.
- VEDERINE, F. et al. A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 35, n. 8, p.

1820–1826, 2011.

VERSACE, A. et al. Elevated Left and Reduced Right Orbitomedial Prefrontal Fractional Anisotropy in Adults With Bipolar Disorder Revealed by Tract-Based Spatial Statistics. **Arch Gen Psychiatry**, v. 65, n. 9, p. 1041–1052, 2009.

VILELA, J. A. A. . et al. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. **Mania rating scale reliability and validity Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 28, n. 9, p. 679–682, 2005.

VILELA, J. A. A. V.; LOUREIRO. Escala de avaliação de mania de Young (YMRS). In: **GORNSTEIN, C.; WANG, Y-P; HUNGERBÜHLER, I. Instrumentos de avaliação em saúde mental**. [s.l.] Artmed, 2016.

WAKANA, S. et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. **NeuroImage**, v. 36, n. 3, p. 630–644, 2007.

WANG, X. et al. Gray matter bases of psychotic features in adult bipolar disorder: A systematic review and voxel-based meta-analysis of neuroimaging studies. **Human Brain Mapping**, v. 39, n. 12, p. 4707–4723, 2018.

WATSON, D. R. et al. A voxel based morphometry study investigating brain structural changes in first episode psychosis. **Behavioural Brain Research**, v. 227, n. 1, p. 91–99, 2012.

WHO. **Relatório mundial da saúde - Saúde mental: nova concepção, nova esperança**. [s.l: s.n.].

WISE, T. et al. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. **Molecular Psychiatry**, v. 22, n. 10, p. 1455–1463, 2017.

WOMER, F. Y. et al. Basal ganglia and thalamic morphology in schizophrenia and bipolar disorder. **Psychiatry Res.**, v. 223, n. 2, p. 75–83, 2014.

XIANG, Y. T. et al. Sociodemographic and clinical features of bipolar disorder patients misdiagnosed with major depressive disorder in China. **Bipolar Disorders**, v. 15, n. 2, p. 199–205, 2013.

YOUNG, A. H. et al. Annual cost of managing bipolar disorder to the UK healthcare system. **Journal of Affective Disorders journal**, v. 133, p. 450–456, 2011.

YOUNG, R. C. et al. A Rating Scale for Mania: Reliability, validity and sensitivity. **British Journal of Psychiatry**, v. 133, p. 429–435, 1978.

ANEXOS

Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido STREAM



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



Ribeirão Preto, 07 de dezembro de 2011

Ofício nº 4504/2011
CEP/MGV

Prezadas Senhoras,

O trabalho intitulado **“ESQUIZOFRENIA E OUTROS TRANSTORNOS PSICÓTICOS: DETERMINANTES SOCIAIS E BIOLÓGICOS”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em sua 338ª Reunião Ordinária realizada em 05/12/2011, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo o Processo HCRP nº 10804/2011.

Entretanto, deve-se aguardar a manifestação da CONEP, pois o projeto será encaminhado para apreciação e aprovação.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.


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

Ilustríssimas Senhoras
SILVIA HELENA GALLO TENAN
PROF^a. DR^a. CRISTINA MARTA DEL BEN
Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de Pacientes (Casos) e Controles – STREAM



STREAM

Projeto de pesquisa
ESQUIZOFRENIA E OUTROS TRANSTORNOS PSICÓTICOS: DETERMINANTES SOCIAIS E BIOLÓGICOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – CASOS

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

Obrigado pelo seu interesse em nosso projeto.

Qual o objetivo deste estudo?

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

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

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

Por que eu fui convidado?

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

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

**STREAM*****Eu sou obrigado a participar?***

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

O que me pedirão para fazer?

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

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

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

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

Quanto tempo irá durar a coleta de dados?

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

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

Eu receberei algum pagamento?

Nós iremos ressarcir seus gastos com transporte e alimentação.

Onde o estudo será realizado?

O estudo será realizado no Ambulatório do Hospital das Clínicas (HCFMRP-USP), nos dias em que você tiver retorno com seu médico. Se você preferir, nós poderemos ir até a sua casa para



STREAM

realizarmos as entrevistas, porém nós teremos que pedir que você vá até o Hospital das Clínicas para coletarmos a amostra de sangue e para a realização do exame de ressonância magnética.

O que acontecerá se eu optar por sair do estudo?

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

Quais são os possíveis riscos e benefícios da participação?

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

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

O exame de Ressonância Magnética de crânio é um exame seguro, não doloroso, não invasivo, sem emissão de radiação, e não será administrada anestesia ou contraste, portanto, não há risco de reações alérgicas. Você ficará deitado acordado enquanto o aparelho faz imagens do seu cérebro. Algumas pessoas podem se sentir desconfortáveis por ficarem deitadas em local estreito ou incomodadas com o barulho forte que a máquina de ressonância faz quando está funcionando. O exame será interrompido imediatamente, e você poderá sair do aparelho, se desejar, podendo fazer o exame em outro momento. Você usará protetores de ouvido durante o exame para diminuir o desconforto do barulho. Terá também à mão uma campainha, que poderá acionar se precisar falar com o técnico que estará operando o aparelho. Um dos pesquisadores deste projeto estará presente durante todo o exame de Ressonância Magnética.

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

O que acontecerá com as minhas informações?

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

**STREAM**

ou a outras pessoas.

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

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

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

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

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

Onde eu posso conseguir mais informação sobre o estudo?

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

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


STREAM

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

Caso seja necessário os contatos estão abaixo.

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

Projeto de pesquisa
ESQUIZOFRENIA E OUTROS TRANSTORNOS PSICÓTICOS: DETERMINANTES SOCIAIS E BIOLÓGICOS
 Coordenadora: Cristina Marta Del-Ben (CREMESP: 63638)
 Pesquisadora responsável: Sílvia Helena Gallo Tenan (CRP: 06/49802-2)

Versão 4 – 12/11/2013


STREAM
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CASOS

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

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

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

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



Projeto de pesquisa
ESQUIZOFRENIA E OUTROS TRANSTORNOS PSICÓTICOS: DETERMINANTES SOCIAIS E BIOLÓGICOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CONTROLES

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

Obrigado pelo seu interesse em nosso projeto.

Qual o objetivo deste estudo?

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

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

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

Por que eu fui convidado?

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

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


STREAM

estudo.

Eu sou obrigado a participar?

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

O que me pedirão para fazer?

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

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

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

Quanto tempo irá durar a coleta de dados?

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

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

Eu receberei algum pagamento?

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

Onde o estudo será realizado?

**STREAM**

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

O que acontecerá se eu optar por sair do estudo?

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

Quais são os possíveis riscos e benefícios da participação?

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

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

O exame de Ressonância Magnética de crânio é um exame seguro, não doloroso, não invasivo, sem emissão de radiação, e não será administrada anestesia ou contraste, portanto, não há risco de reações alérgicas. Você ficará deitado acordado enquanto o aparelho faz imagens do seu cérebro. Algumas pessoas podem se sentir desconfortáveis por ficarem deitadas em local estreito ou incomodadas com o barulho forte que a máquina de ressonância faz quando está funcionando. O exame será interrompido imediatamente, e você poderá sair do aparelho, se desejar, podendo fazer o exame em outro momento. Você usará protetores de ouvido durante o exame para diminuir o desconforto do barulho. Terá também à mão uma campainha, que poderá acionar se precisar falar com o técnico que estará operando o aparelho. Um dos pesquisadores deste projeto estará presente durante todo o exame de Ressonância Magnética.

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

O que acontecerá com as minhas informações?

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



STREAM

estudo.

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

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

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

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

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

Onde eu posso conseguir mais informação sobre o estudo?

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


STREAM

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

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

Caso seja necessário os contatos estão abaixo.

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


STREAM

Projeto de pesquisa
ESQUIZOFRENIA E OUTROS TRANSTORNOS PSICÓTICOS: DETERMINANTES SOCIAIS E BIOLÓGICOS

Coordenadora: Cristina Marta Del-Ben (CREMESP: 63638)
 Pesquisadora responsável: Sílvia Helena Gallo Tenan (CRP: 06/49802-2)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CONTROLES

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

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

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

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

Anexo C - Cronograma de Início de Sintomas de Nottingham: versão modificada de duração de psicose não tratada (NOS-DUP)



(Nota para a entrada de dados: **NOS_GEN**)

Diagnóstico psiquiátrico atual (DSM IV):

 .

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

 - -

Data de início da psicose:

 - -

Data de tratamento suficiente:

 - -

Paciente usa antipsicóticos?

00 Não 01 Sim

Data do início do tratamento:

 - -


(Nota para a entrada de dados: **NOS_MED**)

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

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

* veja a lista de medicações para incluir os códigos

Anexo D – Escala de Avaliação de Mania (EAM)

Young Mania Rating Scale

EAM	
Item	Escore
01. Humor Elevado	
02. Atividade Aumentada	
03. Interesse Sexual	
04. Sono	
05. Irritabilidade	
06. Fala (Velocidade / Quantidade)	
07. Linguagem	
08. Conteúdo do Pensamento	
09. Comportamento Agressivo	
10. Aparência	
11. Insight (Discernimento)	
Escore Total EAM	

Anexo E – Questionário de Experiências com Maconha (*Cannabis Experience Questionnaire*)

Cannabis Experiences Questionnaire



 (Nota para a entrada de dados: EU_CEQ)

ESTUDO: EU GEI	Data de Nascimento
Número do participante <input type="text" value="EU"/> - <input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/> - <input type="text" value=""/> - <input type="text" value="19"/>
Intervalo de Tempo:	Period – Replicat <input type="text" value="0"/> - <input type="text" value="0"/>
Entrevistador:	Data <input type="text" value=""/> - <input type="text" value=""/> - <input type="text" value="20"/>

*Instruções para o pesquisador: Por favor, marque nos campos indicados as repostas do paciente.
Por favor, tenha em mente que algumas questões permitem mais do que uma resposta.*

15.1 Você já fumou/usou maconha alguma vez na vida? O1 Sim O0 Não
Se a resposta for **NÃO**, vá para 15.17

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

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

a) Os meus amigos usavam.	O1 Sim O0 Não
b) Os meus familiares usavam.	O1 Sim O0 Não
c) Para me sentir melhor (para obter alívio de algum desconforto físico ou psicológico)	O1 Sim O0 Não
d) Outro motivo (por favor, explique) (a explicação não vai constar do banco de dados)	O1 Sim O0 Não

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

15.4 Você usa maconha atualmente? O1 Sim O0 Não
Se Sim, por favor, responda b, se Não, por favor responda c, e então vá para 15.7

b. Se SIM, por que você continua a usar maconha? (Você pode marcar mais de um item):

a) Eu gosto do efeito, dá-me um "barato"	O1 Sim O0 Não
b) Faz com que eu me sinta relaxado(a)	O1 Sim O0 Não
c) Faz com que eu me sinta menos nervoso(a) e ansioso(a)	O1 Sim O0 Não
d) Faz com que eu me sinta mais sociável.	O1 Sim O0 Não
e) Outro motivo (por favor, explique)	O1 Sim O0 Não

Cannabis Experiences Questionnaire



- 15.5 Você gostaria de parar de usar maconha algum dia? O1 Sim O0 Não
- b. Se sim, por favor explique (resposta não vai constar no banco de dados):
- 15.6 A maconha afeta ou já afetou a sua saúde de alguma maneira? O1 Sim O0 Não
- b. Se sim, por favor explique (resposta não vai constar no banco de dados): _____
- 15.7 Se atualmente você não é um usuário, há quanto tempo _____ meses
- b. Por que você parou de usar? (a resposta não vai constar do banco de dados):
- 15.8 Como usa/usava a maconha na maioria das vezes?
- O1 Eu fumo/fumava misturado com cigarro comum com tabaco
 - O2 Eu fumo/fumava um baseado sem tabaco
 - O3 Eu fumo/fumava usando um cachimbo
 - O4 Ingerindo na comida ou bebida
 - O5 Outro (por favor, explique): _____
- 15.9 Com que frequência você usa/usava maconha?
- O1 Diariamente/Todos os dias
 - O2 (Mais do que) uma vez por semana
 - O3 Poucas vezes por mês
 - O4 Poucas vezes por ano
 - O5 Apenas uma ou duas vezes na vida
- 15.10 Em qual período você mais usa/usava maconha?
- O1 Durante o dia
 - O2 Durante a noite
 - O3 Durante o dia e à noite (dia todo)
 - O4 Aos finais de semana
 - O5 Aos finais de semana e dias da semana
- 15.11 Na maioria das vezes, você usa/usava maconha:
- O1 Socialmente (com amigos)
 - O2 Sozinho(a)

Cannabis Experiences Questionnaire



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

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

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

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

15.14. Por que você escolheu usar o tipo acima _____

Cannabis Experiences Questionnaire



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

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

Cannabis Experiences Questionnaire



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

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

a) FAIXA DE IDADE: 0-11

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

Cannabis Experiences Questionnaire



b) FAIXA DE IDADE: 12-16

- i. Você usou maconha entre os 12 e 16 anos de idade? 01 Sim 00 Não
- ii. Frequência
- 01 Todo dia/diariamente
02 Mais do que uma vez
03 Uma vez por semana
04 Uma ou duas vezes por
05 Algumas vezes por ano
06 Uma vez por ano
07 Só usei maconha uma
- iii. Quantidade (*média de uso por dia*)
- 01 1 baseado
02 2 ou 3 baseados
03 4 ou mais baseados
- iv. Na maioria das vezes, os baseados eram compartilhados/divididos com outras pessoas? 01 Sim 00 Não
- v. Tipo
- 01 Haxixe (resina da cannabis)
02 Erva (maconha comum)
03 Sensimila (sem semente, planta fêmea plantada em casa; erva mais forte, com maior teor de THC)
04 Skank
05 Outro (*por favor, especifique*): _____
- vi. Circunstância de uso
- 01 Socialmente (com amigos)
02 Sozinho(a)
03 Ambos (às vezes socialmente, às vezes sozinho(a))

Cannabis Experiences Questionnaire



c) FAIXA DE IDADE: ACIMA DE 17 ANOS

- i. Você usou maconha com 17 anos de idade ou mais? 01 Sim 00 Não
- ii. Frequência
- 01 Todo dia/diariamente
- 02 Mais do que uma vez por semana
- 03 Uma vez por semana
- 04 Uma ou duas vezes por mês
- 05 Algumas vezes por ano
- 06 Uma vez por ano
- 07 Só usei maconha uma ou
- iii. Quantidade (média de uso por dia)
- 01 1 baseado
- 02 2 ou 3 baseados
- 03 4 ou mais baseados
- iv. Na maioria das vezes, os baseados eram compartilhados/divididos com outras pessoas? 01 Sim 00 Não
- v. Tipo
- 01 Haxixe (resina da cannabis)
- 02 Erva (maconha comum)
- 03 Sensimila (sem semente, planta fêmea plantada em casa; erva mais forte, com maior teor de THC)
- 04 Skank
- 05 Outro (por favor, especifique): _____
- vi. Circunstância de uso
- 01 Socialmente (com amigos)
- 02 Sozinho(a)
- 03 Ambos (às vezes socialmente, às vezes sozinho(a))

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

- e) Rastreamento para dependência de maconha
- Alguma vez você já teve 3 ou mais dos seguintes sintomas?
- _____

Cannabis Experiences Questionnaire



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

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

* Rastreamento de dependência para todos os tipos de drogas:

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

Cannabis Experiences Questionnaire



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

^b Definição de 'Abuso'

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

Cannabis Experiences Questionnaire



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

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

A. **INALANTES⁰**, por ex: cola, gasolina, éter, benzina, lança-perfume.....

1. Uso atual (últimos 12 meses)
- i. Usou? 01 Sim 00 Não
- ii. Se SIM: Usou durante a última semana? 01 Sim 00 Não
- iii. Quantas semanas nos últimos 12 meses? [] [] Semanas
- iv. Frequência (isto é, uso médio nas semanas em que usou) 01 Diariamente
02 Uma vez por semana
03 Menos que uma vez por semana
00 Não se aplica
- v. Dependência* 01 Sim 00 Não
- vi. Abuso* 01 Sim 00 Não
2. Ao longo da vida
- i. Quantos anos você tinha quando usou inalantes pela primeira vez? [] [] Anos
- ii. Houve uma época em que você usava frequentemente? 01 Sim 00 Não
- iii. Quantos anos você tinha nesta época? Dos: [] [] Anos [] []
- iv. Frequência no período de maior uso 01 Diariamente
02 Uma vez por semana
03 Menos que uma vez por semana
- v. Dependência ao longo da vida* 01 Sim 00 Não
- vi. Abuso ao longo da vida* 01 Sim 00 Não
3. Se você não usa mais inalantes, quantos anos você tinha quando parou de usar? [] [] Anos
4. Por que você decidiu parar de usar?
- _____

Cannabis Experiences Questionnaire



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

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

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

^b Definição de 'Abuso'

A. Um padrão mal adaptativo de uso de substância levando a prejuízo clínico significativo, manifestado por um (ou mais) dos seguintes itens, ocorrendo dentro de um período de 12 meses:

1. Uso recorrente da substância, resultando na falha em desempenhar obrigações importantes no trabalho, escola ou no ambiente doméstico.
2. Uso recorrente da substância em situações em que existe perigo físico.
3. Problemas legais recorrentes relacionados com o uso da substância.
4. Uso continuado da substância apesar de haver problemas interpessoais ou sociais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância.

B. Os sintomas nunca preencheram os critérios de Dependência de Substância para esta classe de substância.

Cannabis Experiences Questionnaire



Data |__|__|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

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

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

2. Ao longo da vida

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

Cannabis Experiences Questionnaire



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

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

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

^b Definição de 'Abuso'

A. Um padrão mal adaptativo de uso de substância levando a prejuízo clínico significativo, manifestado por um (ou mais) dos seguintes itens, ocorrendo dentro de um período de 12 meses:

1. Uso recorrente da substância, resultando na falha em desempenhar obrigações importantes no trabalho, escola ou no ambiente doméstico.
2. Uso recorrente da substância em situações em que existe perigo físico.
3. Problemas legais recorrentes relacionados com o uso da substância.
4. Uso continuado da substância apesar de haver problemas interpessoais ou sociais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância.

B. Os sintomas nunca preencheram os critérios de Dependência de Substância para esta classe de substância.

Cannabis Experiences Questionnaire



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

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

i. Usou?

O1 Sim O0 Não

ii. Se SIM: Usou durante a última semana?

O1 Sim O0 Não

iii. Quantas semanas durante os últimos 12 meses?

 Semanas

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

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

v. Dependência^a

O1 Sim O0 Não

vi. Abuso^b

O1 Sim O0 Não

2. Ao longo da vida

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

 Anos

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

O1 Sim O0 Não

iii. Quantos anos você tinha nesta época?

 Dos: Aos

iv. Frequência no período de maior uso

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

v. Dependência ao longo da vida^a

O1 Sim O0 Não

vi. Abuso ao longo da vida^b

O1 Sim O0 Não

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

 Anos

4. Por que você decidiu parar de usar?

Cannabis Experiences Questionnaire



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

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

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

^b Definição de 'Abuso'

A. Um padrão mal adaptativo de uso de substância levando a prejuízo clínico significativo, manifestado por um (ou mais) dos seguintes itens, ocorrendo dentro de um período de 12 meses:

1. Uso recorrente da substância, resultando na falha em desempenhar obrigações importantes no trabalho, escola ou no ambiente doméstico.
2. Uso recorrente da substância em situações em que existe perigo físico.
3. Problemas legais recorrentes relacionados com o uso da substância.
4. Uso continuado da substância apesar de haver problemas interpessoais ou sociais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância.

B. Os sintomas nunca preencheram os critérios de Dependência de Substância para esta classe de substância.

Cannabis Experiences Questionnaire



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

D. ANFETAMINAS/ESTIMULANTES³, por ex: ecstasy, speed (bolinha).....1. Uso atual (últimos 12 meses)

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

2. Ao longo da vida

- i. Quantos anos você tinha quando usou anfetaminas/estimulantes pela primeira vez? Anos
- ii. Houve uma época em que você usava frequentemente? O1 Sim O0 Não
- iii. Quantos anos você tinha nesta época? Dos Aos
- iv. Frequência no período de maior uso
- O1 Diariamente
- O2 Uma vez por semana
- O3 Menos que uma vez por semana
- v. Dependência ao longo da vida^a O1 Sim O0 Não
- vi. Abuso ao longo da vida^b O1 Sim O0 Não

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

4. Por que você decidiu parar de usar?



Cannabis Experiences Questionnaire

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

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

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

^b Definição de 'Abuso'

A. Um padrão mal adaptativo de uso de substância levando a prejuízo clínico significativo, manifestado por um (ou mais) dos seguintes itens, ocorrendo dentro de um período de 12 meses:

1. Uso recorrente da substância, resultando na falha em desempenhar obrigações importantes no trabalho, escola ou no ambiente doméstico.
2. Uso recorrente da substância em situações em que existe perigo físico.
3. Problemas legais recorrentes relacionados com o uso da substância.
4. Uso continuado da substância apesar de haver problemas interpessoais ou sociais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância.

B. Os sintomas nunca preencheram os critérios de Dependência de Substância para esta classe de substância.

Cannabis Experiences Questionnaire



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

E. SEDATIVOS⁴, por ex. calmantes, remédios para dormir, tarja preta, diazepam (uso sem prescrição médica)1. Uso atual (últimos 12 meses)

- i. Usou? O1 Sim O0 Não
- ii. Se SIM: Usou durante a última semana? O1 Sim O0 Não
- iii. Quantas semanas durante os últimos 12 meses?
 Semanas
- iv. Frequência (isto é, uso médio nas semanas em que usou)
O1 Diariamente
O2 Uma vez por semana
O3 Menos que uma vez por semana
O0 Não se aplica
- v. Dependência⁴ O1 Sim O0 Não
- vi. Abuso⁴ O1 Sim O0 Não

2. Ao longo da vida

- i. Quantos anos você tinha quando usou sedativos pela primeira vez?
 Anos
- ii. Houve uma época em que você usava frequentemente? O1 Sim O0 Não
- iii. Quantos anos você tinha nesta época?
Dos Aos
- iv. Frequências no período de maior uso
O1 Diariamente
O2 Uma vez por semana
O3 Menos que uma vez por semana
- v. Dependência ao longo da vida⁴ O1 Sim O0 Não
- vi. Abuso ao longo da vida⁴ O1 Sim O0 Não

3. Se você não usa mais sedativos, quantos anos você tinha quando parou de usar??
 Anos4. Por que você decidiu parar de usar?

Cannabis Experiences Questionnaire



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

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

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

^b Definição de 'Abuso'

A. Um padrão mal adaptativo de uso de substância levando a prejuízo clínico significativo, manifestado por um (ou mais) dos seguintes itens, ocorrendo dentro de um período de 12 meses:

1. Uso recorrente da substância, resultando na falha em desempenhar obrigações importantes no trabalho, escola ou no ambiente doméstico.
2. Uso recorrente da substância em situações em que existe perigo físico.
3. Problemas legais recorrentes relacionados com o uso da substância.
4. Uso continuado da substância apesar de haver problemas interpessoais ou sociais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância.

B. Os sintomas nunca preencheram os critérios de Dependência de Substância para esta classe de substância.

Cannabis Experiences Questionnaire



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

F. OPIÓIDES^a, por ex. heroína, morfina, metadona, codeína, dolantina, tramadol

1. Uso atual (últimos 12 meses)

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

2. Ao longo da vida

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

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

4. Por que você decidiu parar de usar?

Cannabis Experiences Questionnaire



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

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

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

^b Definição de 'Abuso'

A. Um padrão mal adaptativo de uso de substância levando a prejuízo clínico significativo, manifestado por um (ou mais) dos seguintes itens, ocorrendo dentro de um período de 12 meses:

1. Uso recorrente da substância, resultando na falha em desempenhar obrigações importantes no trabalho, escola ou no ambiente doméstico.
2. Uso recorrente da substância em situações em que existe perigo físico.
3. Problemas legais recorrentes relacionados com o uso da substância.
4. Uso continuado da substância apesar de haver problemas interpessoais ou sociais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância.

B. Os sintomas nunca preencheram os critérios de Dependência de Substância para esta classe de substância.

Cannabis Experiences Questionnaire



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

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

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

2. Ao longo da vida

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

Cannabis Experiences Questionnaire



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

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

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

^b Definição de 'Abuso'

A. Um padrão mal adaptativo de uso de substância levando a prejuízo clínico significativo, manifestado por um (ou mais) dos seguintes itens, ocorrendo dentro de um período de 12 meses:

1. Uso recorrente da substância, resultando na falha em desempenhar obrigações importantes no trabalho, escola ou no ambiente doméstico.
2. Uso recorrente da substância em situações em que existe perigo físico.
3. Problemas legais recorrentes relacionados com o uso da substância.
4. Uso continuado da substância apesar de haver problemas interpessoais ou sociais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância.

B. Os sintomas nunca preencheram os critérios de Dependência de Substância para esta classe de substância.

Cannabis Experiences Questionnaire



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

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

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

2. Ao longo da vida

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

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

4. Por que você decidiu parar de usar?
- _____

Cannabis Experiences Questionnaire



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

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

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

^b Definição de 'Abuso'

A. Um padrão mal adaptativo de uso de substância levando a prejuízo clínico significativo, manifestado por um (ou mais) dos seguintes itens, ocorrendo dentro de um período de 12 meses:

1. Uso recorrente da substância, resultando na falha em desempenhar obrigações importantes no trabalho, escola ou no ambiente doméstico.
2. Uso recorrente da substância em situações em que existe perigo físico.
3. Problemas legais recorrentes relacionados com o uso da substância.
4. Uso continuado da substância apesar de haver problemas interpessoais ou sociais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância.

B. Os sintomas nunca preencheram os critérios de Dependência de Substância para esta classe de substância.

Cannabis Experiences Questionnaire



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

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

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

^b Definição de 'Abuso'

A. Um padrão mal adaptativo de uso de substância levando a prejuízo clínico significativo, manifestado por um (ou mais) dos seguintes itens, ocorrendo dentro de um período de 12 meses:

1. Uso recorrente da substância, resultando na falha em desempenhar obrigações importantes no trabalho, escola ou no ambiente doméstico.
2. Uso recorrente da substância em situações em que existe perigo físico.
3. Problemas legais recorrentes relacionados com o uso da substância.
4. Uso continuado da substância apesar de haver problemas interpessoais ou sociais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância.

B. Os sintomas nunca preencheram os critérios de Dependência de Substância para esta classe de substância.

Anexo F – Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)

Brief Psychotic Rating Scale

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

Anexo G – Inventário de Dominância Manual de Edimburgo (IDME)

Inventário de Dominância Manual de Edimburgh

Inventário de Dominância Manual de Edimburgh

Instruções

Para cada uma das atividades abaixo, responda:

Qual mão você utiliza preferencialmente para essa atividade?

D (Direita)

E (Esquerda)

A (Ambas)

Alguma vez você utiliza a outra mão para essa atividade?

Sim

Não

Atividade	Qual mão você utiliza para			Alguma vez também utiliza a outra mão?	
	D	E	A	Sim	Não
Escrever	D	E	A	Sim	Não
Desenhar	D	E	A	Sim	Não
Jogar algo	D	E	A	Sim	Não
Utilizar uma tesoura	D	E	A	Sim	Não
Escovar os dentes	D	E	A	Sim	Não
Utilizar uma faca (sem o garfo)	D	E	A	Sim	Não
Utilizar uma colher	D	E	A	Sim	Não
Utilizar uma vassoura (a mão de cima)	D	E	A	Sim	Não
Riscar um fósforo	D	E	A	Sim	Não
Abrir a tampa de uma caixa	D	E	A	Sim	Não

Método de pontuação – a pontuação varia de +20 (destro) a -20 (sinistro)

Esquerda = -2

Direita = +2

Ambas = 0

(Uso da outra mão pontuação +/-1, a menos que não haja preferência)

Anexo H – Lista de Medicação (Medication List)

Lista de Medicamentos (Presente)



(Note for DATA ENTRY: open MED_PRES)

O Participante usa medicação? O0 não O1 sim

ESTUDO: EU GEI	Data de Nascimento
Número do participante: -	- 19
Intervalo de tempo: Atual	Period – Replicat 0 - 0
Entrevistador:	Data - - 20

No.	Nome	Código	Dose total diária – ou dose de depósito	Dia	Unidade	Horário diário	Depósito	Se necessário
0 1	- -	,		O ¹ mg O ² ml O ³ mmol/l O ⁴ microg	O ¹ 8 O ² 12 O ³ 18 O ⁴ 22	O ¹ não O ² sim	O ¹ não O ² sim
	Motivo do uso:							
	Data de início:	- -						
0 2	- -	,		O ¹ mg O ² ml O ³ mmol/l O ⁴ microg	O ¹ 8 O ² 12 O ³ 18 O ⁴ 22	O ¹ não O ² sim	O ¹ não O ² sim
	Motivo do uso:							
	Data de início:	- -						
0 3	- -	,		O ¹ mg O ² ml O ³ mmol/l O ⁴ microg	O ¹ 8 O ² 12 O ³ 18 O ⁴ 22	O ¹ não O ² sim	O ¹ não O ² sim
	Motivo do uso:							
	Data de início:	- -						

Ativar o W
Acesse Config

APÊNDICES

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

O projeto temático STREAM totalizou em 215 pacientes em PEP e 318 controles de base populacional. Para seleção dos participantes para esse estudo os critérios de inclusão e exclusão foram descritos nos itens 3.2.1 e 3.6.1.

Para a amostra final do estudo de neuroimagem referente ao projeto temático, obteve-se um total 128 participantes, que corresponde a 92 pacientes (incluindo as três classes de diagnóstico citadas) e 36 controles.

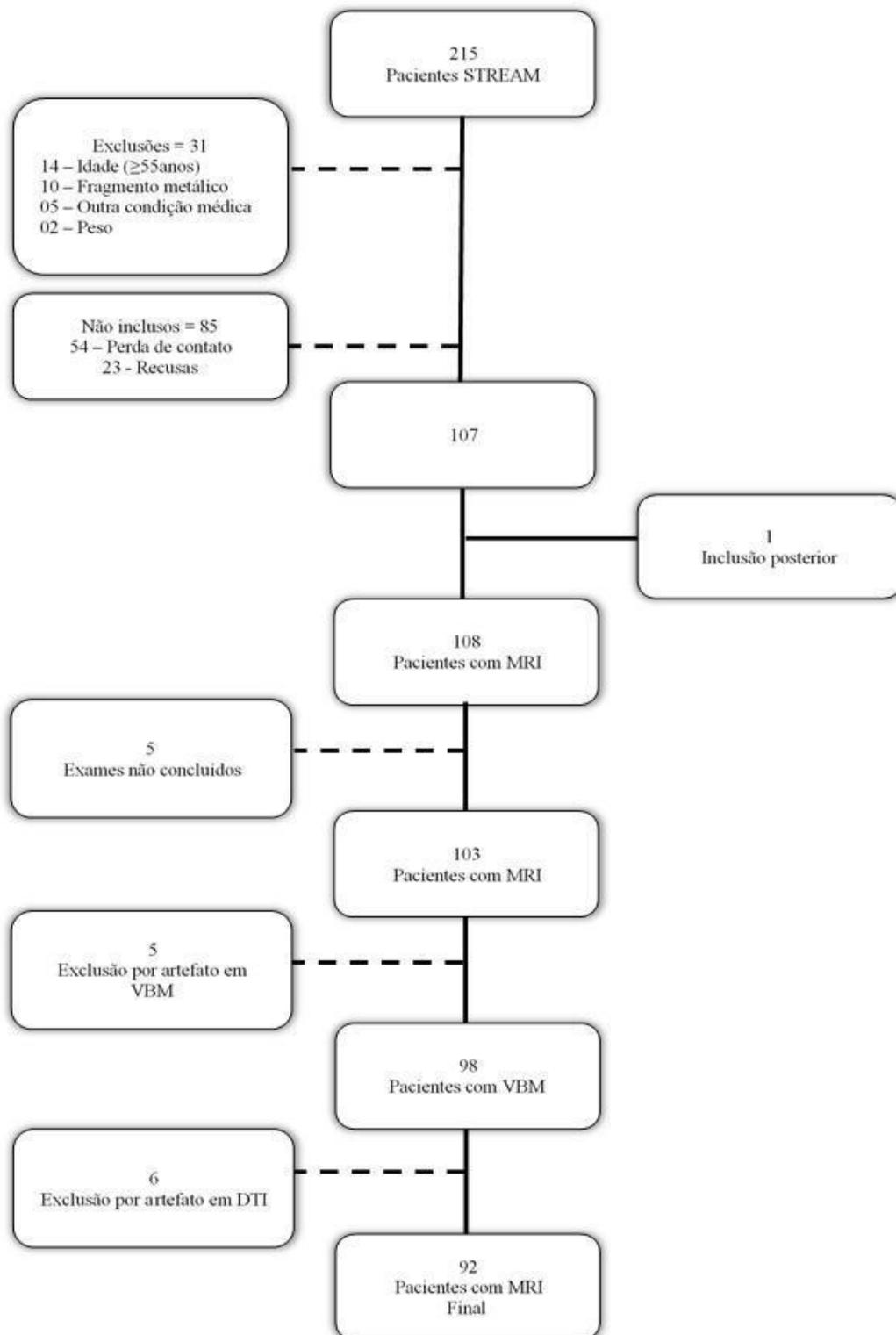
Os fluxogramas das figuras 14 e 15 apresentam detalhadamente a descrição das perdas de participantes dos grupos de pacientes e controles. Primeiramente, na etapa de triagem, a razão mais comum para não inclusão foi a “perda de contato” em ambos os grupos, sendo 54 pacientes e 158 controles. O principal fator foi o grande intervalo de tempo entre a captação do estudo referente ao projeto temático e o convite para realização do exame de neuroimagem.

Referente a etapa de coleta de dados de MRI, seis participantes totais não completaram os exames; sendo cinco pacientes (dois por excesso de movimento e três por apresentarem sintomas de claustrofobia no momento do exame), um controle (por ter sido identificada uma condição neurológica – acidente vascular encefálico antigo – encaminhado para tratamento) (Figuras 14 e 15).

A partir das imagens coletadas, foi realizado o pré-processamento para controle de qualidade. Observa-se que no pré-processamento das imagens pela técnica de VBM um total de seis participantes foram excluídos por conter artefato na imagem, sendo: cinco pacientes e um controle. Em relação ao pré-processamento de imagens pela técnica de DTI, obteve-se um total de 11 exclusões (Figuras 14 e 15), sendo que para o grupo de controle cinco participantes foram excluídos, sendo: três aquisições SENSE, um incompleto e um sem gradientes B_{VAL} e B_{VEC} ; já para o grupo de pacientes houve seis exclusões (Fluxograma 1 e 2), divididos em somente dois grupos de diagnóstico: (a) um sem imagem em psicose não-afetiva, e, (c) TB com SP com cinco exclusões totais, sendo, um sem imagem, três imagens com artefato. Novamente não houve exclusões para o grupo (b) TDM com SP (Fluxograma 3).

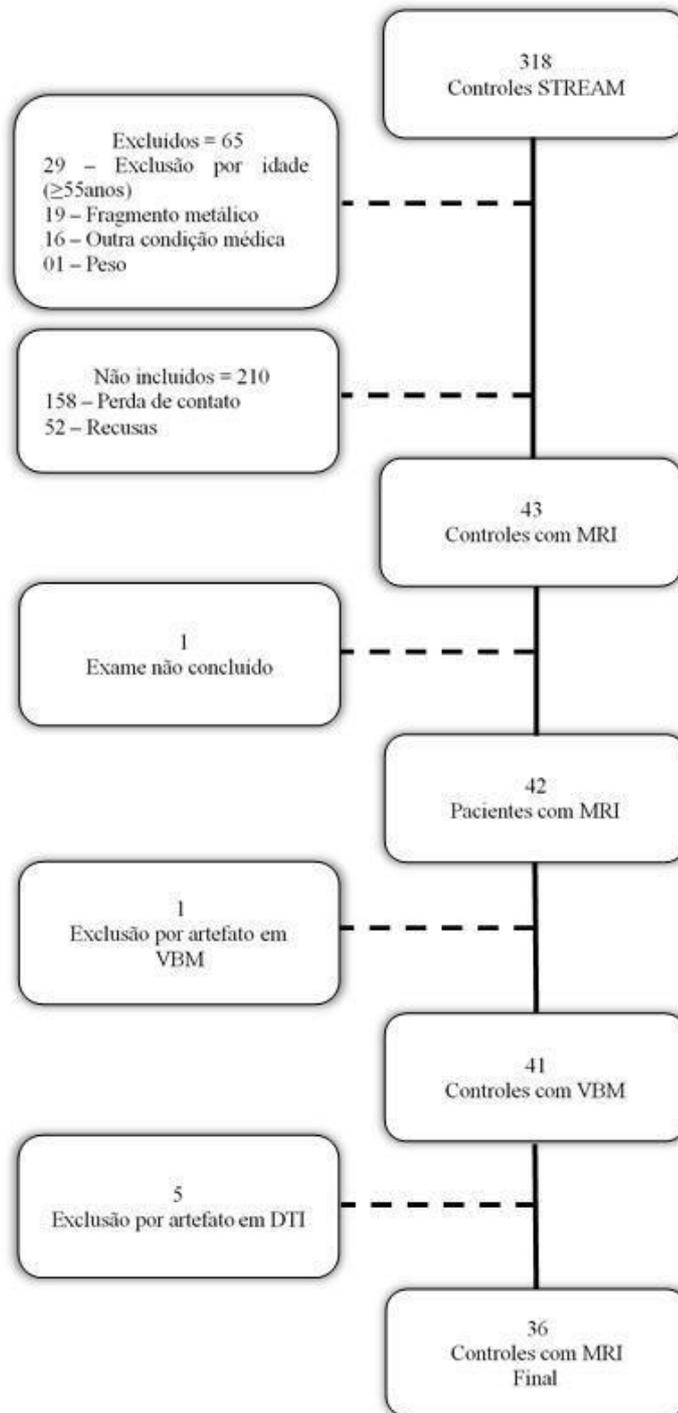
Lembra-se que a amostra de pacientes deste estudo comporta somente uma classe de diagnóstico, sendo assim os outros dois grupos foram excluídos das análises – a saber, os grupos de pacientes com diagnóstico (a) transtornos do espectro da Esquizofrenia (esquizofreniforme, esquizoafetivo, transtorno delirante, transtorno psicótico breve) e (b) TDM com SP (Figura 16).

Figura 14. Seleção de pacientes do projeto temático para participação no estudo de neuroimagem – etapa triagem e pré-processamento



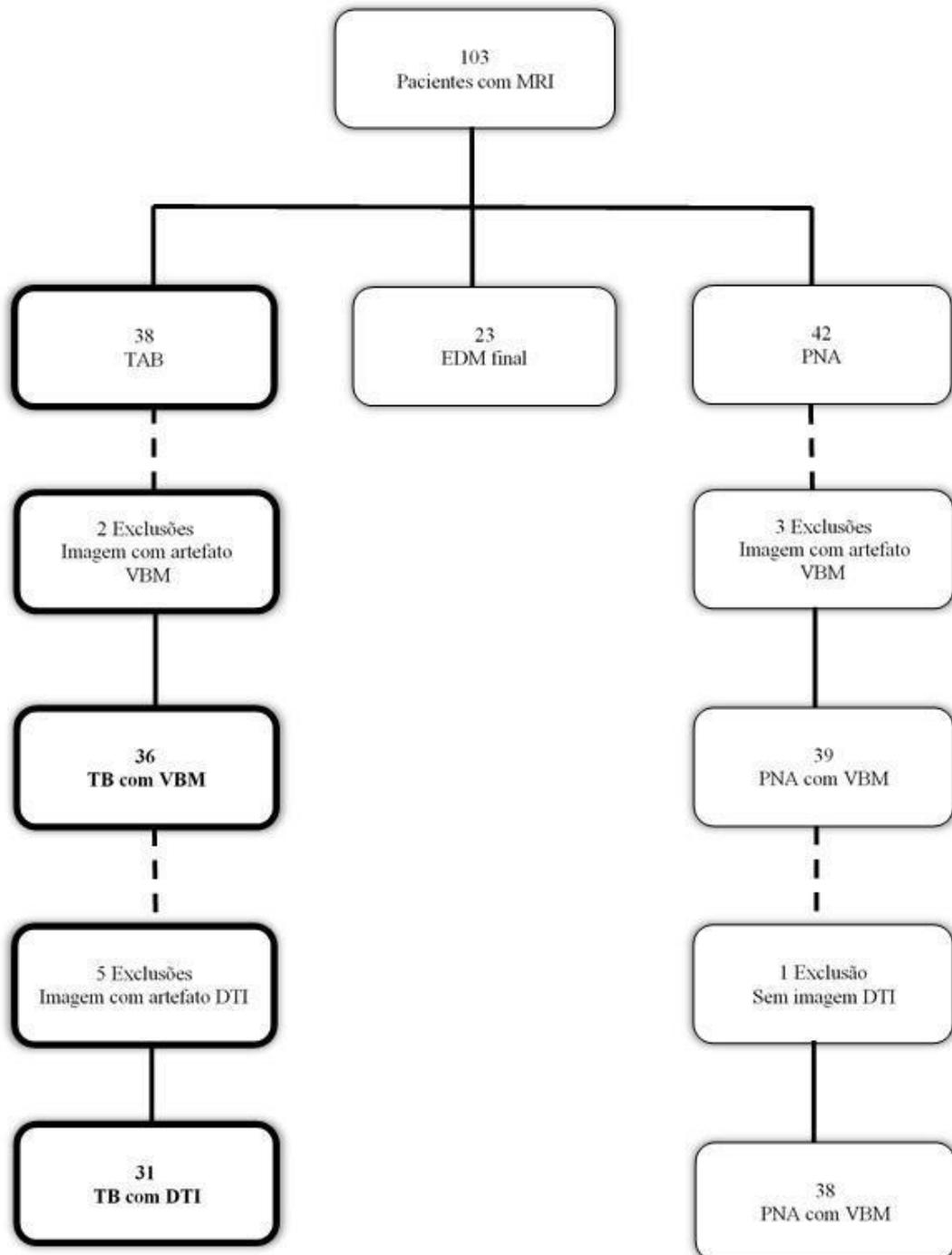
Fonte: Imagem autoral.

Figura 15. Seleção de controles do projeto temático para participação no estudo de neuroimagem – etapa de triagem e pré-processamento



Fonte: Imagem autoral

Figura 16. Descrição das categorias diagnósticas dos pacientes com MRI, incluindo o pré- processamento.



Fonte: Imagem autoral

Apêndice B – Descrição da amostra

Foi realizada a comparação entre a amostra dos grupos de pacientes TB e controles que realizaram o exame de neuroimagem com a amostra maior pertencente ao projeto temático com o objetivo de verificar possíveis diferenças entre os grupos. Foi encontrada diferença estatística significativa na comparação entre os controles do projeto temático sem MRI daqueles que participaram do exame de MRI somente em relação ao sexo dos participantes ($p = 0,006$) (Tabela 11).

Tabela 11. Caracterização dos grupos TB e controles que participaram do estudo de MRI e aqueles que não participaram.

	Controles				TB			
	Com MRI (n = 41)	Sem MRI (n = 277)	χ^2 (gl)	p	Com MRI (n = 36)	Sem MRI (n = 35)	χ^2 (gl)	p
Características demográficas								
Idade: média (DP)	30,70 (11,6)	33,44 (12,7)	Z = 1,775	0,076	24,83 (7,3)	29,48 (10,7)	U = 1,608	0,108
Escolaridade: média (DP)	12,51 (3,2)	11,46 (4,3)	Z = 1,354	0,175	24,83 (7,2)	8,88 (3,7)	U = -0,736	0,462
Masculino: n (%)	28 (68,3%)	125 (45,1%)	$\chi^2 = 7,687$ (1)	0,006	20 (55,5%)	18 (51,4%)	$\chi^2 = 0,121$ (1)	0,250
Sem vínculo: n (%)	24 (58,5%)	177 (63,9%)	$\chi^2 = 0,442$ (1)	0,506	20 (55,5%)	22 (62,8%)	$\chi^2 = 0,392$ (1)	0,531
Com renda: n (%)	29 (70,7%)	166 (59,9%)	$\chi^2 = 1,758$ (1)	0,185	18 (50,0%)	19 (54,3%)	$\chi^2 = 0,131$ (1)	0,718
Características clínicas								
Idade de início da doença: média (DP)	-	-	-	-	24,5 (7,2)	28,8 (10,1)	U = 1,321	0,186
DUP – semanas: média (DP)	-	-	-	-	13,1 (28,2)	12,1 (15,9)	U = 0,156	0,876
SPA							$\chi^2 = 0,683$ (1)	0,409
Sem uso na vida: n (%)	-	-	-	-	12 (33,3%)	15 (42,8%)	-	-
Com uso na vida: n (%)	-	-	-	-	24 (66,6%)	20 (57,1%)	-	-

Legenda: TB = transtorno bipolar; DP = desvio padrão; MRI = exame de imagem por ressonância magnética; DUP = *Duration of Untreated Psychosis* (Duração de Psicose não tratada); χ^2 = teste Qui-quadrado de Pearson; U = Teste de Mann-Whitney; gl = grau de liberdade. Critério $p \leq 0,05$.

Quadro 4. Características sociais e clínicas dos pacientes TB em primeiro episódio maníaco que realizaram o exame de MRI (n = 36).

continua

Nome	Idade	Sexo	Escolaridade	MRI	Laterali	DUP	Tempo de tratamento	Lítio	Ácido	Carbamazepina	Haloperidol	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona
	(anos)				dade	(semanas)	(semanas)		Valpróico					
A.F.D.	26	M	11	VBM + DTI	destro	9	82						X	
A.C.M	34	F	10	VBM + DTI	destro	22	19	X			X			
A.A.B.	28	F	8	VBM + DTI	N.I.	4	14				X			
A.R.C.	26	M	13	VBM + DTI	destro	4	18	X	X					
A.G.B.	38	M	4	VBM + DTI	destro	2	28	X						
B.O.S.	18	F	10	VBM + DTI	N.I.	26	4							X
C.H.T.	22	M	8	VBM + DTI	destro	6	15				X			
C.R.S.	22	F	8	VBM + DTI	destro	1	14	X				X		
C.M.R.G.	31	F	4	VBM + DTI	N.I.	10	51				X			
D.M.S.P.	31	M	10	VBM	destro	166	8	X			X			
D.F.F.	32	F	6	VBM	destro	11	24	X	X					
D.G.A.B.R.	23	M	10	VBM + DTI	destro	14	8		X		X			
D.F.O.A.	18	M	4	VBM + DTI	N.I.	2	40	NA	NA		NA	NA	NA	NA
E.D.S.S.	19	M	7	VBM + DTI	destro	5	33	NA	NA		NA	NA	NA	NA
E.R.S.	20	M	9	VBM + DTI	destro	11	20					X		
E.S.S.	23	M	9	VBM + DTI	N.I.	1	32	X						
E.A.R.	26	F	11	VBM + DTI	destro	8	34		X		X			
E.E.H.	32	F	21	VBM + DTI	N.I.	7	5	X					X	
F.M.J.	26	M	6	VBM + DTI	canhoto	53	37		X		X			
G.L.N.M.	23	M	11	VBM	N.I.	3	7		X					
G.C.S.	17	F	8	VBM + DTI	destro	2	35			X				
G.A.F.	29	F	10	VBM + DTI	canhoto	4	14		X		X			
H.C.B.	22	M	8	VBM	destro	4	37	X				X		

conclusão

Quadro 4. Características sociais e clínicas dos pacientes TB em primeiro episódio maníaco que realizaram o exame de MRI (n = 36).

I.A.T.V.	53	F	10	VBM + DTI	destro	1	13	X			X
J.D.S.S.	24	M	11	VBM + DTI	destro	22	15	X			
J.C.S.	19	F	10	VBM + DTI	destro	7	49		X		X
L.F.S.	19	F	12	VBM + DTI	destro	1	22	X	X		X
M.P.S.R.	21	M	8	VBM + DTI	destro	26	94				X
M.S.S.	25	M	8	VBM + DTI	N.I.	17	10	X			X
R.L.M.	18	M	11	VBM + DTI	N.I.	1	6		X		X
R.A.V.	18	M	8	VBM + DTI	destro	1	8		X		X
R.C.A.	31	F	9	VBM	N.I.	0	9	X			X
S.S.S.	22	M	7	VBM + DTI	destro	1	0		X		X
W.F.G.	21	M	11	VBM + DTI	destro	8	27				X
W.C.X.L.	17	F	9	VBM + DTI	destro	6	38	X			X
Z.P.J.	36	F	4	VBM + DTI	destro	7	45	X			X

Legenda: M = masculino, F = feminino; VBM = *Voxel-based Morphometry*, DTI = *Diffusion Tensor Imaging*; N.I. = não informado; N.A. = não se aplica; DUP = *Duration of Untreated Psychosis*.

De 36 pacientes em primeiro episódio maníaco com sintomas psicóticos, 28 estavam em uso de antipsicótico (17 haloperidol, seis olanzapina, três quetiapina, dois risperidona; sendo que, destes, um estava em uso simultâneo de dois antipsicótico – haloperidol e olanzapina); 16 em uso de lítio (três em uso apenas de lítio; uso simultâneo com lítio: dois com ácido valpróico, cinco com haloperidol, dois com olanzapina, dois com quetiapina, um com ácido valpróico e haloperidol), 11 de ácido valpróico (um apenas em uso de ácido valpróico; uso simultâneo com ácido valpróico: seis com haloperidol e um com olanzapina - incluindo 2 carbamazepina); dois identificados como N.A. pois estavam sem uso de medicação no momento do exame. Para informativo, apenas dois usavam antidepressivo (paroxetina e sertalina); 14 em uso de sedativo (seis clonazepam, quatro diazepam e quatro lorazepam); sete faziam uso de biperideno e um de prometazina (informações não apresentadas no quadro).