

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

MAILA DE CASTRO LOURENÇO DAS NEVES

**INVESTIGAÇÃO DOS SISTEMAS NEURAIS RELACIONADOS AO
RECONHECIMENTO DE EMOÇÕES FACIAIS EM PACIENTES COM
TRANSTORNO BIPOLAR: UM ESTUDO DE MORFOMETRIA BASEADA NO
VOXEL**

BELO HORIZONTE- MINAS GERAIS

2012

MAILA DE CASTRO LOURENÇO DAS NEVES

**INVESTIGAÇÃO DOS SISTEMAS NEURAIS RELACIONADOS AO
RECONHECIMENTO DE EMOÇÕES FACIAIS EM PACIENTES COM
TRANSTORNO BIPOLAR: UM ESTUDO DE MORFOMETRIA BASEADA NO
VOXEL**

Tese apresentada a Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular, para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Humberto Corrêa Silva Filho.

BELO HORIZONTE- MINAS GERAIS

2012

AUTORIDADES

Reitor

Prof. Célio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima Santos

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular

Prof. Luiz Aramando Cunha De Marco

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular

Profa. Débora Marques de Miranda

Colegiado de Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular

Carolina Cavaliéri Gomes

Prof. Marco Aurélio Romano Silva

Maria Marta Sarquis Soares

Vitor Bortolo de Rezende

Luiz Alexandre V. Magno



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



UFMG

ATA DA DEFESA DE DOUTORADO DE MAILA DE CASTRO LOURENÇO DAS NEVES, nº de registro 2008698364. No dia três de abril de dois mil e doze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de Tese indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "INVESTIGAÇÃO DOS SISTEMAS NEURAIIS RELACIONADOS AO RECONHECIMENTO DE EMOCÕES FACIAIS EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR: UM ESTUDO DE MORFOMETRIA BASEADA NO VOXEL", requisito final para a obtenção do Grau de Doutora em Medicina Molecular, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Humberto Correa Silva Filho, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra a candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Humberto Correa Silva Filho/orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Marco Aurélio Romano Silva	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Rodrigo Nicolato	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Fernando Silva Nunes	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Guilherme Menezes Lage	Instituição: FUMEC	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof.ª Cristina Marta Del - Ben	Instituição: USP	Indicação: <u>APROVADA</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora.
Belo Horizonte, 03 de abril de 2012.

Prof. Humberto Correa Silva Filho/orientador _____
 Prof. Marco Aurélio Romano Silva _____
 Prof. Rodrigo Nicolato _____
 Prof. Fernando Silva Nunes _____
 Prof. Guilherme Menezes Lage _____
 Prof.ª Cristina Marta Del-Ben _____
 Prof. Luiz Armando Cunha De Marco/ Coordenador _____

Prof. Luiz Armando Cunha de Marco
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em
Medicina Molecular - Faculdade de Medicina UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador

CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



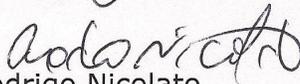
DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Humberto Correa Silva Filho (presidente), Marco Aurélio Romano Silva, Fernando Silva Neves, Cristina Marta Del-Ben, Guilherme Menezes Lage e Rodrigo Nicolato (membros titulares), aprovou a defesa Tese de Doutorado de **MAILA DE CASTRO LOURENÇO DAS NEVES**. A Tese foi intitulada **"INVESTIGAÇÃO DOS SISTEMAS NEURAIS RELACIONADOS AO RECONHECIMENTO DE EMOÇÕES FACIAIS EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR: UM ESTUDO DE MORFOMETRIA BASEADA NO VOXEL."**, estando à mesma apta à obtenção do título de Doutora em Medicina Molecular, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Belo Horizonte, 03 de abril de 2012.


Prof. Humberto Correa Silva Filho
Orientador


Prof. Marco Aurélio Romano Silva


Prof. Rodrigo Nicolato


Prof. Fernando Silva Neves


Prof. Guilherme Menezes Lage


Prof.^a Cristina Marta Del-Ben

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Humberto Corrêa pela orientação, pelo apoio, pela confiança, pelo exemplo e pelos grandes ensinamentos. Muito obrigada.

Ao Professor Geraldo Busatto, por gentilmente aceitar me ajudar, pela paciência e disposição em compartilhar seu conhecimento, por viabilizar meu aprendizado no processamento das imagens. Muito obrigada.

Ao Professor Fernando Neves, por me apoiar na coleta de dados no Ambulatório de Transtornos do Humor da UFMG e por me ajudar sempre que precisei.

Ao Professor Rodrigo Nicolato, que confiou em mim desde o início de minha trajetória na Psiquiatria.

Ao Professor Leandro Malloy pelas inestimáveis contribuições teóricas em Neuropsicologia.

Ao Dr. Fábio Duran e a todos do Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria da USP, que me receberam gentilmente e me ensinaram muito.

A todos os funcionários do IMRAD, em especial a Dra. Patrícia, que possibilitou a realização dos exames de imagem de ressonância magnética deste estudo.

Ao Maicon, a Alina e a Mayra pelo apoio e incentivo.

Aos residentes de psiquiatria da UFMG e ao meu amigo Dr. Paulo Henrique Teixeira.

A todos os funcionários do CERSAMI, especialmente a Cláudia, Júlia e Rodrigo.

A minha mãe pela dedicação e paciência.

Aos meus irmãos, sempre presentes.

Ao Aulus, por me divertir nos momentos mais difíceis, me trazer paz e carinho.

A todos que aceitaram participar desse estudo.

E a todos aqueles que diretamente ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Diversos estudos apontam que prejuízos na cognição social influenciam o funcionamento global em pacientes com Transtorno Bipolar (TB). Um dos componentes da cognição social é o reconhecimento de emoções faciais (REF). Parece haver um prejuízo no REF em paciente com TB, porém ainda não sabemos quais são os mecanismos fisiopatológicos relacionados a tais prejuízos. **OBJETIVO:** Avaliar o REF, o volume regional de substância cinzenta (SC) em componentes das redes neurais relacionadas ao REF e as possíveis relações entre os dois em pacientes com TB. **MÉTODO:** Foram avaliados 21 pacientes com TB e 21 controles pareados por sexo, idade e escolaridade. O Teste de Reconhecimento de Faces (ER40) da Bateria Computadorizada de Testes Neuropsicológicos da Universidade da Pensilvânia (PennCNP) foi utilizado para avaliação do REF e a morfometria baseada no voxel (VBM) para processamento das imagens de ressonância magnética (RM), usando com o programa *Statistical Parametric Mapping versão 8* (SPM 8). **RESULTADOS:** Os pacientes com TB apresentaram pior desempenho no REF comparados aos controles, além de alterações regionais de volume de SC em áreas potencialmente relacionadas ao processamento emocional, especificamente o córtex orbitofrontal e a ínsula á esquerda. Porém, não foram demonstradas correlações diretas entre os dois achados. Foi observada correlação inversa entre o desempenho no teste ER40 e o volume do giro fusiforme. **CONCLUSÕES:** Os achados reforçam a hipótese de que um desequilíbrio em circuitos neurais envolvendo áreas límbicas e do córtex pré-frontal seja um importante marcador biológico para o TB. Não foram estabelecidas correlações que possibilitassem inferir sobre mecanismos fisiopatológicos de prejuízos na cognição social. Futuros estudos são necessários para tentar elucidar as possíveis bases fisiopatológicas de prejuízos na cognição social em pacientes com TB.

Palavras chave: Transtorno Bipolar, cognição social, reconhecimento de emoções faciais, Morfometria baseada no voxel.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Several studies point to impairment in facial emotion recognition in bipolar patients maybe contributing for poor psychosocial functioning. In this study, in order to better understand the neurobiological processes underlying facial emotion recognition, we investigated regional structural brain abnormalities and emotion-attribution abilities in these patients. **METHOD:** Twenty one patients and 21 group-matched healthy comparison participants underwent magnetic resonance imaging (MRI) and were examined for facial emotion recognition abilities by using the Penn Emotion Recognition Test (ER40). Voxel-based morphometry (VBM) was applied to investigate regional brain structural alterations. **RESULTS:** Relative to the healthy participants, the patients exhibited reduced gray matter volumes in the left orbitofrontal cortex and insula. The bipolar patients performed poorly on emotion-attribution tasks. We did not found correlation with poor performance in ER40 and reductions in gray matter in these regions, but we found inverse correlation with fusiform gyrus volume and facial emotion recognition tests. **CONCLUSIONS:** Our results contribute for the hypotheses that the imbalance in ventral prefrontal limbic networks is one of those biological models of bipolar disorder. More studies are necessary to better understand the neurobiological correlates of social dysfunction in bipolar disorder.

Keywords: Bipolar disorder, social cognition, facial emotion recognition, voxel-based morphometry (VBM).

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Modelo simplificado das redes neurais envolvidas no processamento emocional. Em amarelo, regiões relacionadas à identificação e informação semântica, em vermelho, redes associadas diretamente ao processamento emocional e em azul à atenção. Setas pontilhadas indicam uma via paralela e subcortical, para detecção das emoções, que pode ser responsável por uma análise rápida e inconsciente do estímulo (Face citada por EKMAN, 1999).....17

Figura 2- Teste de Reconhecimento de Faces (ER40) da Bateria Computadorizada de Testes Neuropsicológicos da Universidade da Pensilvânia (PennCNP).....33

Figura 3- Imagem de RM de um indivíduo controle mostrando artefato de máquina que levou a exclusão da imagem para o processamento.....34

Figura 4- Regiões onde houve significativa redução de volume de SC em pacientes com TB comparados aos controles, $p \leq 0,05$ corrigido para comparações múltiplas, após aplicação da ferramenta Small Volume Correction (SVC) do Statistical Parametric Mapping (SPM). Os achados foram visualizados com $p < 0,001$ (não corrigido para comparações múltiplas), foram visualizados somente os agrupamentos de voxels com mais de 25 voxels, a intersecção mostra o pico de maior significância dentro do cluster. Acima agrupamentos localizados do córtex orbitofrontal superior esquerdo ($p = 0,02$ corrigido para comparações múltiplas) e abaixo agrupamento nas regiões do córtex orbitofrontal inferior esquerdo ($p = 0,01$ corrigido para comparações múltiplas) e ínsula esquerda ($p = 0,02$ corrigido para comparações múltiplas). Detalhes são fornecidos na tabela 5.....44

Figura 5: Modelo hipotético em que disfunções ventrais e límbicas levariam a aumento compensatório de funcionamento de áreas relacionadas ao processamento visual complexo. Tais rearranjos das redes neurais estariam relacionados a prejuízos na cognição social, observados no TB. Em azul, hipóteses criadas a partir

de dados da literatura (PAVULURI et al., 2007; CHEN et al., 2011) e em vermelho	
resultados	desse
estudo.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Resultados dos estudos citados que avaliaram o REF em pacientes com TB.....	20
Tabela 2: Características Demográficas dos pacientes com Transtorno Bipolar e dos indivíduos controle.....	39
Tabela 3- Comparação entre o desempenho dos dois grupos no Teste de Reconhecimento de Faces (ER40).....	41
Tabela 4- Comparação do desempenho de pacientes e controles no reconhecimento de emoções faciais de acordo com a intensidade da emoção mostrada.....	42
Tabela 5 - Achados significantes das análises de substância cinzenta por VBM comparando pacientes e controles nas regiões em que havia hipótese de alterações a priori.....	43
Tabela 6- Correlações entre tempo de duração da doença e volume regional de SC no grupo de pacientes com TB.....	45
Tabela 7- Comparação do volume de SC entre pacientes com e sem história prévia de alucinações.....	46
Tabela 8- Correlação entre volume de SC e desempenho no ER40 nos pacientes com TB.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BA	Área de Brodmann
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
C	Indivíduos controle
CA	Comissura anterior
CID 10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde décima edição
COF	Córtex orbitofrontal
CP	Comissura posterior
CPDL	Córtex pré-frontal dorsolateral
CPF	Córtex pré-frontal
CPFVM	CPF Ventromedial
DARTEL	Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie álgebra
DICOM	Digital Imaging Communications in Medicine
DP	Desvio-padrão
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- 4th edition- Text Revision (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 4ª edição-texto revisado)
ER40	Teste de Reconhecimento de Faces do PennCNP
FEW	Family-wise error correction
HPS	Hypomanic Personality Scale
IMRAD	Instituto Mineiro de Radiodiagnóstico
MINI	Mini Interview Neuropsychiatry International
MINI-PLUS	Mini Interview Neuropsychiatry International versão plus
Mm	Milímetros
MNI	Montreal Neurologic Institute
ms	Milissegundos
PD	Pacientes portadores de Transtorno Depressivo Maior.
PE	Pacientes portadores de esquizofrenia
PennCNP	Bateria Computadorizada de Testes Neuropsicológicos da Universidade da Pensilvânia

PTA	Pacientes portadores de Transtornos Afetivos (TB ou depressão)
REF	Reconhecimento de emoções faciais
RM	Ressonância magnética
RMf	Ressonância magnética funcional
ROI	Regiões de interesse
s	Segundos
SB	Substância Branca
SC	Substância cinzenta
SMD	Desregulação grave do humor;
SNC	Sistema nervoso central
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SVC	Small Volume Correction
T	Tesla
TB	Transtorno Bipolar
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VBM	Morfometria baseada no voxel (“voxel-based morphometry”)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1- O Transtorno Bipolar.....	16
1.2- O Transtorno Bipolar e o Reconhecimento de Emoções Faciais.....	18
2- OBJETIVOS.....	28
2.1-Objetivo Geral.....	28
2.2-Objetivos Específicos.....	28
3-MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
3.1- Amostra.....	29
3.2- Instrumentos de Avaliação.....	31
3.3- Aspectos Éticos.....	31
3.4- Avaliação do Reconhecimento de Emoções Faciais.....	32
3.5- Aquisição das Imagens de Ressonância Magnética.....	33
3.6- Critérios para Inclusão das Imagens no Estudo.....	34
3.7- Pré-processamento das Imagens.....	35
3.8- Processamento das Imagens Utilizando o Método de Morfometria Baseada no Voxel.....	35
3.9- Análise Estatística.....	36
3.9.1- Dados Sócio-demográficos e Clínicos.....	36
3.9.2- Análise Estatística das Imagens.....	36
4- RESULTADOS.....	39
4.1- Dados Clínicos e Sócio-demográficos.....	39
4.2- Desempenho no Teste de Reconhecimento de Faces.....	40
4.3- Resultados Obtidos no Processamento das Imagens Usando o Método de VBM.....	42
4.3.1-Reduções Volumétricas de SC em Pacientes com TB Comparados aos Controles.....	42
4.3.1.1- Achados em Regiões nas Quais Anormalidades Volumétricas Foram Previstas a Priori.....	42
4.3.2- Investigação do Efeito das Variáveis Clínicas no Volume de SC nos Pacientes com TB.....	45

4.3.3- Correlações entre Desempenho no Teste de Reconhecimento de Faces e Volume de SC nos Pacientes.....	47
5- DISCUSSÃO.....	48
5.1- Prejuízos no Reconhecimento de Emoções Faciais em Pacientes com TB.....	48
5.2- Achados do Processamento das Imagens de Ressonância Magnética pelo Método de Morfometria Baseada no Voxel.....	49
5.2.1.- Achados Positivos em Regiões Consideradas como Hipótese a Priori.....	49
5.2.1.1- Córtex Orbitofrontal.....	49
5.2.1.2- Ínsula.....	51
5.2.1.3- Tálamo.....	52
5.2.2- Achados Negativos em Regiões Consideradas como Hipótese a Priori.....	52
5.2.2.1- Amígdala.....	52
5.2.2.2- Corpo Estriado.....	53
5.2.2.3- Cíngulo.....	54
5.2.3- Correlações Entre Variáveis Clínicas e Volume de SC nos Pacientes com TB.....	55
5.2.4- Correlações entre Desempenho no Teste de Reconhecimento de Faces e Volume de SC nos Pacientes.....	56
5.2.4.1- Correlação Inversa entre Desempenho no Teste de Reconhecimento de Faces e Volume do Giro Fusiforme.....	56
5.2.5- Heterogeneidade dos Achados de Neuroimagem Estrutural no TB.....	58
5.3- Limitações.....	59
6- CONCLUSÕES.....	61
7- REFERÊNCIAS.....	62
8- ANEXOS.....	77

1- INTRODUÇÃO

1.1- O Transtorno Bipolar

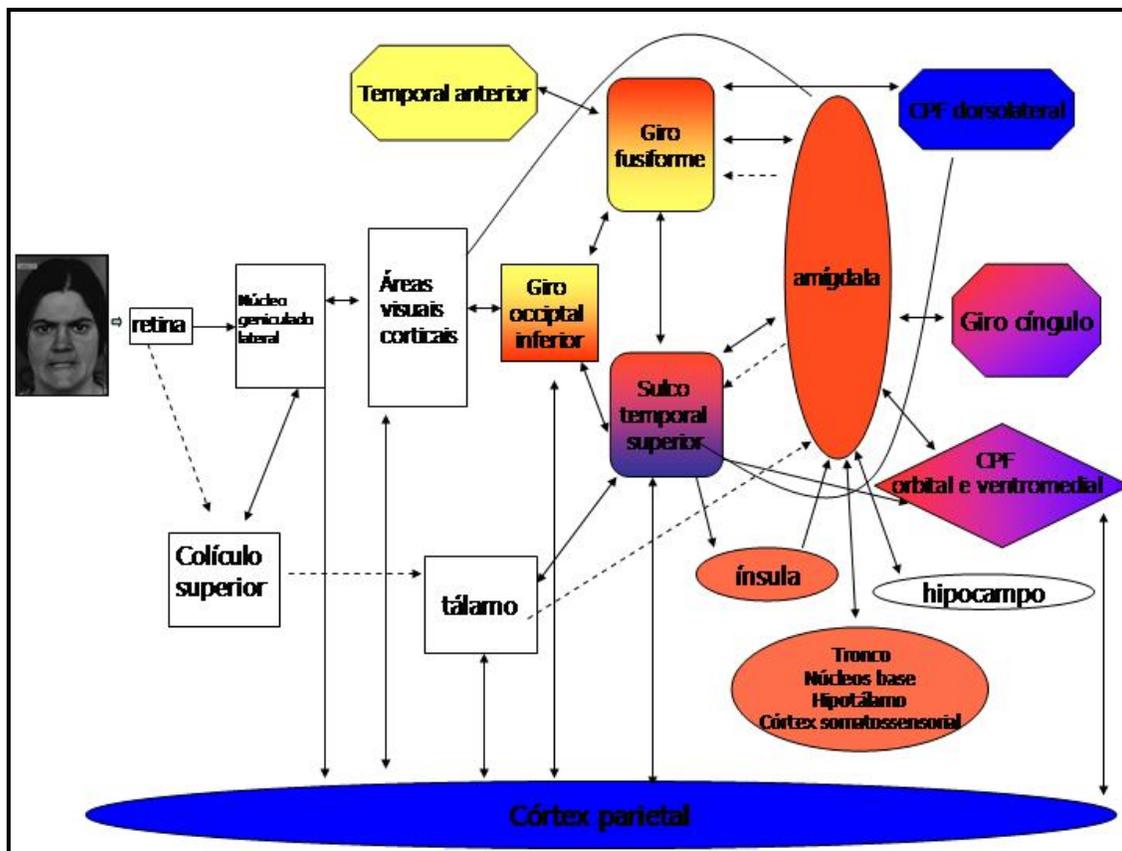
O Transtorno Bipolar (TB) é uma doença crônica e recorrente, caracterizada primariamente por variações patológicas do humor (GREEN et al., 2007). O TB está associado a significativo prejuízo no funcionamento global, mesmo durante períodos de remissão (LAHERA et al., 2012). Estima-se que apenas cerca de 40% dos pacientes em remissão atingirão o funcionamento psicossocial pré-mórbido (SUMMERS et al, 2006). Uma das prioridades da pesquisa no TB é descobrir quais mecanismos estão envolvidos em tais prejuízos funcionais (LAHERA et al., 2012). Recentes trabalhos têm apontado a importância de déficits cognitivos prejudicando o funcionamento social, ocupacional e familiar no TB, especificamente disfunções executivas, de controle da atenção, memória verbal, bem como prejuízos na cognição social (LAHERA et al., 2012; ROSA et al., 2010).

Cognição social se refere ao conjunto de processos cognitivos relacionados ao comportamento social extremamente diverso e flexível visto em primatas (ADOLPHS, 1999). Um aspecto da cognição social essencial para os relacionamentos interpessoais é a compreensão de como as pessoas estão se sentindo durante as interações sociais. Uma das maneiras de mensurar tais comportamentos são as tarefas que avaliam o reconhecimento de emoções faciais (REF) (BOZIKAS et al., 2006).

Diversos estudos têm utilizado testes que avaliam o reconhecimento de emoções faciais, devido à grande importância das faces para a comunicação social em humanos (DARWIN, 1872; LAHERA et al., 2012). A percepção de faces é uma habilidade visual altamente desenvolvida nos seres humanos. As faces humanas permitem um acesso rápido a informações sobre os indivíduos como, por exemplo, sobre sua identidade pessoal, gênero, idade, beleza, direcionamento do olhar e permitem inferências sobre o que uma pessoa está sentindo ou pensando, sendo, portanto, essenciais para interações sociais efetivas. Possivelmente, elas são o estímulo visual mais significativa biológica e socialmente, sendo fundamentais para a comunicação e até para a sobrevivência (HAXBY, 2007).

Amplas redes neurais com dinâmicas inter-relações estão relacionadas ao processamento emocional (ADOLPHS, 2002a; ADOLPHS, 2002b; PALERMO e RHODES, 2007; SCHULKIN et al., 2003; VUILLEUMIER et al., 2001). O reconhecimento de emoções faciais está associado a redes neurais envolvendo o córtex pré-frontal (CPF) ventral, giro fusiforme, giro temporal inferior, giro occipital, amígdala, ínsula, corpo estriado, hipocampo e núcleo dorsomedial do tálamo (Figura 1) (KONARSKI et al., 2008; ROCCA et al., 2009).

Figura 1: Modelo simplificado das redes neurais envolvidas no processamento emocional. Em amarelo, regiões relacionadas à identificação e informação semântica, em vermelho, redes associadas diretamente ao processamento emocional e em azul à atenção. Setas pontilhadas indicam uma via paralela e subcortical, para detecção das emoções, que pode ser responsável por uma análise rápida e inconsciente do estímulo (Face citada por EKMAN, 1999).



(Adaptado com autorização de PALERMO e RHODES, 2007)

1.2- O Transtorno Bipolar e o Reconhecimento de Emoções Faciais

Diversas pesquisas apontam que pacientes com TB apresentam prejuízos em testes que aferem o REF (KONARSKI et al., 2008; ROCCA et al., 2009). Entretanto, os achados das pesquisas não são homogêneos (YATHAM et al., 2010).

A maioria dos estudos avaliou pacientes com TB em eutimia, e observou um pior desempenho em testes que avaliaram o REF nos pacientes quando comparados aos controles saudáveis (BROTMAN et al., 2008a; BROTMAN et al. 2008b; BROTMAN et al., 2010; BOZIKAS et al., 2006; DERNTL et al., 2009; GETZ et al., 2003; GUYER et al., 2007; LAHERA et al, 2012; LOUGHLAND et al., 2002; MARTINO et al., 2011; MCCLURE et al., 2003; ROCCA et al., 2009; SUMMERS et al., 2006; YURGELUN-TODD et al. 2000). A tabela 1 fornece um resumo dos estudos citados no texto.

Em relação ao padrão dos prejuízos, esses são observados no reconhecimento do medo (GUYER, et al., 2007; MARTINO et al., 2011; ROCCA et al., 2009; YURGELUN-TODD et al., 2000), do nojo (ROCCA et al., 2009; SUMMERS et al., 2006;) e da surpresa (SUMMERS et al., 2006), além de padrões de classificação de estímulos neutros como negativos (BROTMAN et al., 2010; GUYER et al., 2007; MCCLURE et al., 2003).

Outros estudos não encontraram prejuízos no REF em pacientes em remissão (FOLAND-ROSS et al., 2011; HASSEL et al., 2008; HASSEL et al., 2009; JOGIA at al., 2008; LEMBKE e KETTER, 2002; PAVULURI et al., 2009; VASKINN et al., 2007; VENN et al., 2004). Entretanto, alguns desses trabalhos não tinham como objetivo avaliar o REF, mas procuravam achados de neuroimagem ou movimentação ocular.

Além do REF, pacientes com TB parecem apresentar dificuldades em outras tarefas que avaliam a cognição social, como a movimentação ocular (com dificuldades na fixação do olhar em estímulos socialmente salientes nas faces) (LOUGHLAND et al., 2002); em testes que avaliam habilidades relacionadas a Teoria da Mente (BORA et al., 2005; MARTINO et al., 2011); na Tarefa do Stroop Emocional (os pacientes em mania respondem mais lentamente a palavras indicando tristeza, mas não as que indicam alegria) e na Tarefa do Go/No-Go Afetivo (parecem não recrutar o CPF dorsolateral para inibir informações irrelevantes) (GREEN et al., 2007).

Diversos autores encontraram prejuízos no REF em pacientes com TB em mania (CHEN et al., 2006; GETZ et AL., 2003; LEMBKE e KETTER, 2002). Parece haver um viés congruente com humor. Os pacientes podem subestimar a intensidade de expressões de tristeza (CHEN et al., 2006) ou foi observada correlação inversa entre a pontuação na Escala de Avaliação de Mania (Young) e REF de tristeza (LEMBKE e KETTER, 2002).

Pacientes com TB em episódio depressivo tendem a erros falso-positivos para tristeza (viés congruente com o humor), e menor sensibilidade para o REF do que pacientes com Transtorno Depressivo Maior e controles (GREEN et al., 2007).

Os prejuízos no REF também foram descritos em pacientes com TB menores de 18 anos e em seus parentes de primeiro grau sem transtornos psiquiátricos (BROTMAN et AL., 2008a; TREVISANI et al., 2008).

Entretanto, os resultados dos estudos que investigaram o REF no TB não são homogêneos. Tais discrepâncias nos achados podem estar relacionadas a algumas limitações metodológicas, como: 1) falta de categorização diagnóstica, alguns estudos não utilizaram escalas diagnósticas, nem categorizaram os pacientes com TB em tipo I e II; 2) falta de classificação dos estados de humor, alguns estudos misturam pacientes em eutimia, mania e depressão ou não quantificaram os estados de humor por escalas específicas; 3) ausência de gradação da severidade dos sintomas, alguns estudos não especificaram o número de episódios, internações ou o tempo de duração da doença; 4) falta de avaliação de comorbidades; 5) falta de uniformização das tarefas utilizadas para o REF; 5) efeito do uso de diferentes medicamentos sobre o desempenho no teste; 6) tamanho das amostras utilizadas. Todas essas limitações dificultam a comparação entre os estudos.

Tabela 1: Resultados dos estudos citados que avaliaram o REF em pacientes com TB.

Autores	Sujeitos	Teste para REF	Resultado
1- Yurgelun-Todd et al., 2000.	14 pacientes com TB e 10 C.	Teste de REF durante RMf.	TB: pior acurácia no REF do medo. Menor ativação do CPF e maior ativação da amígdala no REF de medo.
2- Lembke e Ketter, 2002.	8 pacientes com TB em mania, 16 em eutimia (8 tipo 1 e 8 tipo 2) e 10 C.	Tarefa criada pelos autores. Categorização de 33 fotos de 6 emoções (medo, nojo, raiva, tristeza, surpresa e alegria) dos estímulos de Ekman e Friesen.	Os pacientes em mania apresentaram pior REF quando comparados aos C e aos pacientes em eutimia tipo I e II. Especialmente REF de medo e nojo e não da alegria. Correlação inversa entre pontuação na Young Mania Rating Scale e REF de tristeza. O desempenho dos pacientes em eutimia foi comparável ao dos C. Pacientes com TB tipo II: melhor reconhecimento do medo que tipo I em eutimia e em mania.
3- Harmer et al., 2002.	20 pacientes com TB em eutimia e 20 C.	Tarefa criada pelos autores, computadorizada, com 250 estímulos de Ekman e Friesen, 1976, modificados por intensidade da emoção baseado na técnica de Young et al. 1997.	Pacientes TB apresentaram pior desempenho na tarefa reconhecimento de faces famosas. Os pacientes bipolares apresentaram melhor desempenho no REF de nojo.
4- Loughland et al., 2002.	65 PE, 52 PTA e 61 C. Foram excluídos pacientes com TB com sintomas psicóticos nos últimos 6 meses.	Foi utilizada tarefa baseada em uma publicação de Williams e colaboradores 1999, com estímulos coloridos citados por Marsuki e Bond em 1993, derivados de Ekman e Friesen, 1976. Os estímulos foram classificados por relatos verbais e os padrões de movimentos oculares foram avaliados pelo CEDRIC MARK II eye gaze monitoring system.	Os PE apresentaram déficits mais severos e generalizados no mapeamento visual, PTA mostraram dificuldades especificamente na fixação em estímulos socialmente salientes nas faces (boca, olhos e nariz).
5- Getz et al., 2003.	25 pacientes TB em mania, 25 C.	Facial Affect Discrimination Task, Facial Affect Identification Task, Benton Facial Recognition Test.	TB: pior acurácia no teste Facial Affect Identification Task, além de maior tempo de reação em todos os testes.
6- McClure et al., 2003.	11 pacientes TB, 10 pacientes com transtornos ansiosos e 25 C (media de idade de 13 anos).	Diagnostic Analysis of Nonverbal Accuracy (DANVA) de Nowicki e Duke, 1994. Tarefa de memória facial.	Os pacientes TB apresentaram pior desempenho no REF de crianças, mas não de adultos. Apresentaram pior desempenho nas tarefas em que a emoção era de baixa intensidade e

			uma tendência a erros falso-positivos para raiva. Os grupos não diferiram no desempenho na tarefa de memória facial.
7- Venn et al., 2004.	17 pacientes TB em eutimia (14 tipo I e 3 tipo II) e 17 C.	Foi utilizado um programa de computador interativo desenvolvido por Murray e colaboradores em sua tese de doutorado em 1999 (a acurácia e sensibilidade- quantidade de intensidade necessária para correta identificação).	Pacientes com TB apresentaram pior reconhecimento do medo, mas a significância não se manteve após a correção para múltiplas comparações com o teste de Bonferroni. Não houve diferença na sensibilidade em relação aos dois grupos.
8- Bora et al., 2005.	43 pacientes TB tipo I em eutimia, e 30 C.	Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT); Fluência verbal de nomes de animais; Trail making test; Wisconsin card Sorting Test; Stroop Colour Word Test; Conner's Continuous Performance Test (CPT II); Benton Facial Recognition Test; The Eyes Test e Hinting Test. REF: Faces Test citado em Adolphs et al., 2002.	Pacientes TB apresentaram pior desempenho: Trail Making Test, Fluência Verbal, CPTII e nos testes de teoria da mente. Análise por regressão múltipla revelou que o REF pode ter contribuído para disfunção no Eyes Test (Teoria da Mente).
9- Chen et al., 2006.	16 pacientes TB tipo I e 8 C.	RMf durante REF explícito e implícito. Tarefas adaptadas do FEEST (Young et al., 2002), faces de alegria, medo e tristeza em diferentes intensidades.	Pacientes TB em mania subestimaram a intensidade das expressões de tristeza. Pacientes TB deprimidos apresentaram maior ativação de estruturas cerebrais em resposta faces de alegria (CPF, giro temporal medial, córtex visual, estriado, tálamo e giro do cíngulo posterior e dorsal) e pacientes TB em mania a faces de tristeza (giro fusiforme) nas tarefas implícitas e explícitas do REF. Pacientes bipolares em mania e em depressão apresentaram maior ativação em resposta a faces de medo. REF explícito: maior ativação em regiões

			límbicas e frontais (atenção).
10- Bozikas et al., 2006.	19 pacientes TB tipo1 eutímicos e 30 C.	Kinney's Identity Matching Test e o Kinney's Affect Matching Test.	Pacientes TB: pior desempenho no teste de identificação de emoções, mas não no teste de identificação facial. O desempenho nos testes não teve correlação com idade de início da doença ou tempo de doença.
11- Summers et al., 2006.	36 Pacientes TB (25 tipo I e 11 tipo II), 9 PTB em depressão e nenhum maníaco) e 30 C.	Weschler Adult Intelligent Scale-Revised (WAIS-R); National adult Reading Test (NART); Recognition Memory Test, Paired Associated Learning Test, Figura Complexa de Rey, Trail Making Test A e B, Army Individual Test Battery; Graded Naming Test; Teste de Cartas de Wisconsin modificado, Stroop Test, Teste de Hayling; teste de memória de trabalho espacial. REF: variação do Emotional Expression Multimorph Task	Pacientes TB: pior acurácia no REF de surpresa e desempenho no Hayling. Pacientes TB tipo 1: pior acurácia no REF de nojo que C. Pacientes com elevada pontuação no inventário de depressão de Beck tiveram pior sensibilidade no reconhecimento da alegria.
12- Pavuluri et al., 2007.	14 Pacientes TB tipo I sem medicação, e 10 C (média de idade de 14.9)	Os participantes foram instruídos a olhar 90 faces (Gur et al., 2001) por 3 segundos, expressando raiva, alegria ou neutras. RMf	Pacientes TB: menores ativações no CPF dorsolateral a direita e áreas occipitais; aumento na ativação estruturas temporais e parietais de associação secundária, estruturas paralímbicas, amígdala e giro do cíngulo durante visão de expressões de raiva e alegria.
13- Malhi et al., 2007.	10 Pacientes TB em eutimia e 10 C.	A tarefa computadorizada de REF criada pelos autores, 210 estímulos de Ekman e Friesen, 1976, expressando nojo, medo e neutras. RMf	Pacientes TB e C não apresentaram diferença na acurácia no REF, mas pacientes TB foram mais lentos nas respostas, especialmente durante a identificação de faces neutras. Pacientes TB: maiores ativações no REF de medo em regiões hipocampais, giro temporal superior e parietal inferior, porém sem ativações da amígdala. Menor ativação durante o REF do nojo em regiões frontais.
14- Guyer et al., 2007.	42 Pacientes TB, 39 SMD, 44 transtornos de ansiedade, 92 C (idade 7 a 18 anos).	Sub-teste computadorizado de Expressões faciais de crianças e adultos do "Diagnostic Analysis of Nonverbal Accuracy (DANVA) de Nowicki e Duke, 1994.	Pacientes TB e SMD apresentaram pior acurácia no REF. Todos os sujeitos apresentaram mais erros nas faces expressando raiva,

			seguidas pelo medo e pela tristeza. Aumentos na idade e no QI foram associados a melhor acurácia. Pacientes eutímicos (25) e sintomáticos (14) não diferiram no teste.
15- Vaskinn et al., 2007.	31 PE, 21 Pacientes TB e 31 C.	Face-Voice Emotion Identification e Discrimination Test (Kerr e Neale, 1993).	Na percepção visual das emoções não foram encontradas diferenças entre os grupos. PE pior percepção auditiva das emoções. Mulheres PE e C reconheceram melhor emoções.
16- Dickstein et al., 2007.	23 Pacientes TB, e 22 C.	Teste de visualização de estímulos selecionados das fotos publicadas por Ekman e Friesen, 1976. RMf. Teste de memória facial.	Pacientes TB: pior desempenho no testes de memória facial, em todas as faces agrupadas e nas faces de medo; maiores ativações no estriado e ACC por faces de alegria e CPFO por faces de raiva.
17- Haldane et al., 2008.	8 Pacientes TB em eutimia, sem nenhuma medicação e 12 semanas após instituição de tratamento com lamotrigina.	Angry Facial Affect Recognition Task. N-back Test (memória de trabalho) RMf.	Após tratamento com lamotrigina não houve diferença na acurácia dos testes, alteração nos padrões de ativação cerebral (aumento na ativação do giro pré-central e frontal medial à esquerda, lóbulo parietal inferior, cerebelo, giro do cíngulo e giro temporal medial a direita durante o REF).
18- Brotman et al., 2008.	52 Pacientes TB, 24 indivíduos entre 4 e 18 anos com um parente de primeiro grau PTB e 78 C.	Subteste computadorizado do "Diagnostic Analysis of Nonverbal Accuracy (DANVA) de Nowicki e Duke, 1994.	Pacientes TB e crianças com um parente de primeiro grau bipolar apresentaram maior número de erros que os controles durante o REF.
19- Jogia et al., 2008.	8 Pacientes TB e 12 C.	Teste computadorizado com 60 estímulos (Ekman e Friesen, 1976) com emoções neutras ou tristeza, intensidade de 150%.	Não houve diferença no REF da tristeza entre Pacientes TB e C, ou após tratamento com lamotrigina. Pacientes TB: maiores ativações no giro para hipocampal e menores no CPF e ACC. Após lamotrigina: aumento na ativação CPF ("normalização").
20- Brotman et al., 2008.	37 Pacientes TB, 25 indivíduos de risco (um parente de primeiro grau afetado) e 3 C (7	Emotional Expression Multimorph Task (sensibilidade e acurácia).	Os pacientes e indivíduos de risco necessitaram de maior intensidade para o reconhecimento correto de emoções (déficit

	e 18 anos).		generalizado). QI: importante covariável.
21- Trevisani et al., 2008.	52 sujeitos de risco para mania Hypomanic Personality Scale (HPS)	Foi criada uma tarefa computadorizada utilizando estímulos do livro Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Tests (FEEST) de Young et al., 2002. Após o reconhecimento de emoções faciais houve indução de afeto positivo.	Indivíduos de maior susceptibilidade para mania reconheceram melhor faces de alegria de leve intensidade após indução de afeto positivo.
22- Hassel et al., 2008.	19 Pacientes TB em eutimia (11 com comorbidades) e 24 C.	2 testes previamente utilizados por Surguladze e cols em 2003 e 2005, Jollant e cols em 2008, Lundqvist e cols em 1998.	Para o teste de acurácia foram avaliados apenas 15 pacientes e não houve diferença entre os grupos. Pacientes TB: maior ativação no estriado esquerdo no REF de alegria, redução na atividade do CPF dorsolateral no REF neutras, alegria e medo. Não foi encontrada diferença na ativação da amígdala, nem efeito do uso de medicação. Correlação negativa entre ativação da amígdala à direita no REF de medo e idade de início da doença.
23- Derntl et al., 2009.	62 Pacientes TB em eutimia e 62 C.	Teste computadorizado de REF explícito com mensuração da acurácia.	Pacientes TB tipo I apresentaram pior REF, mas não os pacientes TB tipo II.
24- Pavuluri et al., 2009.	10 Pacientes TB tipo I sem comorbidades e eutímicos e 10 C.	Os autores criaram um teste de REF explícito e implícito. (Gur et al., 2002).	Não houve diferença no REF entre os grupos. Pacientes TB: menores ativações no CPF à direita (orbitofrontal, dorsolateral e ventromedial), ACC e ínsula. Maiores ativações no giro fusiforme e ínsula a direita, na amígdala a direita, no teste REF implícito.
25- Hassel et al., 2009.	14 Pacientes TB e 16 C.	Duas tarefas de REF estímulos descritos por Young e colaboradores em 2002 e RMf .	Não houve diferença na acurácia do REF entre os grupos. Pacientes TB: redução na ativação do CPF dorsal a direita durante o REF de alegria e medo, aumento na atividade do putâmen a direita para faces de alegria. Quanto maior pontuação questionário de uso de substâncias menor a ativação CPF em pacientes TB. Maior pontuação questionário de

			transtornos alimentares e aumento na ativação do putâmen à direita.
26- Brotman et al., 2010.	43 Pacientes TB, 37 C controles e 29 SMD (8 e 17 anos).	Teste REF descrito por Rich e cols, 2006.	Pacientes TB: pior desempenho REF (maiores pontuações ameaçadoras a faces neutras), maior tempo de reação, alta pontuação na Young Mania Rating Scale associada com menor tempo de reação. Não Houve diferenças na ativação da amígdala entre TB e C.
27- Lee et al., 2010.	20 PD, 20 Pacientes TB e 20 C.	Os autores criaram uma tarefa implícita de REF e Magnetoencefalografia	Pacientes TB e PD: diferentes padrões de atividades oscilatórias (distribuição da atividade cortical e frequência de espectro) em resposta a estímulos negativos. Pacientes TB: maiores atividades oscilatórias em áreas fronto-parieto-occipitais (sensibilidade- labilidade emocionais)
28- Schaefer et al., 2010.	34 PD, 21 Pacientes TB tipo I ou II em fase depressiva e 24 C.	Emotional Expression Multimorph Task	Pacientes TB necessitaram de maior quantidade de emoção (menor sensibilidade) para o REF do que PD e C.
29- Foland-Ross et al., 2011.	24 Pacientes TB eutímicos e 26 C.	Tarefa de REF previamente utilizada em estudos de neuroimagem funcional	Não houve diferença entre os grupos no REF. Mas, pacientes TB apresentaram menores ativações no CPF Ventrolateral, mas não na amígdala.
30- Martino et al., 2011	45 pacientes com TB tipo I e 36 tipo II.	Teste de REF descrito por Young e colaboradores com 60 estímulos das seis emoções básicas	Os pacientes apresentaram pior reconhecimento de faces expressando medo, comparados aos C.
31- Lahera et al., 2012	39 pacientes com TB e 39 C.	Tarefa denominada "The Emotion Recognition test" criada por Baron-Cohen et al., 1997.	Os pacientes apresentaram pior REF comparados aos C.

TB –Transtorno Bipolar; HPS- Hypomanic Personality Scale; C- indivíduos controle; PE- pacientes portadores de esquizofrenia; PTA- pacientes portadores de Transtornos Afetivos (TB ou depressão); RMf- ressonância magnética funcional; CPF- córtex pré-frontal; s- segundos; SMD - desregulação grave do humor; ACC- Córtex anterior do giro do cíngulo; PD- pacientes portadores de Transtorno Depressivo Maior.

Entretanto, apesar da heterogeneidade dos achados, parece haver um prejuízo no REF no TB, porém ainda não sabemos quais são os substratos neurais relacionados à fisiopatologia de tais prejuízos.

Estudos de neuroimagem fornecem uma importante ferramenta para investigação de possíveis bases fisiopatológicas dos transtornos psiquiátricos (JAMES et al., 2011; SOARES, 2003).

Alguns estudos de neuroimagem morfológica utilizando ressonância magnética (RM) no TB apontam alterações anatômicas em áreas envolvidas no processamento emocional, especialmente regiões dos circuitos límbico-tálamo-corticais (amígdala, núcleo médio dorsal do tálamo, CPF medial e ventrolateral) e límbico-estriado-pálido-corticais (áreas já citadas mais o corpo estriado e o globo pálido ventral), além do cerebelo (KONARSKI et al., 2008; MATSUO et al., 2009a; MATSUO et al., 2009b). Alguns autores sugerem que a hiperatividade emocional e as dificuldades em regular as emoções vistas no TB podem estar relacionadas a um desequilíbrio entre vias ventrais e límbicas e vias corticais cognitivas. As vias ventrais e límbicas envolvem o córtex orbitofrontal (COF), córtex subgenuar do cíngulo, a amígdala e o hipocampo. As vias corticais seriam compostas pelo CPF dorsolateral (CPDL), córtex dorsal do cíngulo, córtex posterior do cíngulo e precuneus (KONARSKI et al., 2008). Estruturas corticais exerceriam um franco controle (*“top-down regulation”*) sobre estruturas subcorticais. Entretanto, os achados dos estudos de neuroimagem morfológica no TB também não são homogêneos e ainda existem muitas dúvidas sobre a existência de possíveis marcadores estruturais de vulnerabilidade para o TB (RADENBACH et al., 2010).

O objetivo desse estudo é investigar o reconhecimento de emoções faciais e o volume de substância cinzenta (SC) em componentes das redes neurais envolvidas no processamento emocional no TB tipo I. As áreas de interesse foram: o CPF ventromedial e orbital, o giro do cíngulo, o giro fusiforme, a amígdala, o corpo estriado, a ínsula e o tálamo (Figura 1). Avaliamos também possíveis correlações entre variáveis clínicas e alterações no volume de SC em pacientes com TB.

Nossas hipóteses são: 1) indivíduos com TB apresentam prejuízos na cognição social, especificamente em testes que medem o REF; 2) existem anormalidades regionais de SC em componentes de circuitos neurais relacionados à cognição social detectáveis pelo método de morfometria baseada no voxel (VBM) em indivíduos com TB; 3) se as hipóteses acima forem confirmadas, pode haver uma correlação entre as anormalidades estruturais e cognitivas.

Buscando resolver algumas das possíveis causas de achados inconsistentes, selecionamos um grupo mais homogêneo, pacientes bipolares tipo I, em eutimia,

sem comorbidades, lateralidade direita, quantidade semelhante de indivíduos do sexo masculino e feminino, sem uso atual de antipsicóticos típicos. Utilizamos o método de morfometria baseada no voxel (VBM) para avaliação das imagens, uma técnica automatizada, como tentativa de evitar erros decorrentes de variabilidades no examinador. Além disso, pareamos o grupo de pacientes com os controles por gênero, idade e escolaridade, tentando evitar potenciais influências de tais variáveis nos resultados. Uma hipótese é que seleções de amostras mais homogêneas possam auxiliar a delimitar se algumas alterações estruturais ocorrem apenas em distintos subgrupos de pacientes com TB.

2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo Geral

- 1) Avaliar o reconhecimento de emoções faciais e o volume regional de substância cinzenta em componentes de circuitos neurais relacionados ao processamento emocional em pacientes portadores de Transtorno Bipolar tipo I.

2.2- Objetivos Específicos

- 1) Comparar o desempenho no teste utilizado para avaliação do reconhecimento de emoções faciais entre pacientes com TB e controles saudáveis.
- 2) Comparar o volume de substância cinzenta entre pacientes com TB e controles saudáveis.
- 3) Investigar o possível efeito das variáveis clínicas (número de desestabilizações do humor, tempo de doença, história de tentativa de suicídio, uso atual de lítio, história de sintomas psicóticos) no volume de substância cinzenta em pacientes com TB.
- 4) Avaliar as correlações entre o volume de substância cinzenta e o desempenho no teste utilizado para avaliação do reconhecimento de emoções faciais.

3- MATERIAIS E MÉTODOS

3.1- Amostra

A amostra foi constituída por 21 pacientes portadores de TB tipo I, sem comorbidades psiquiátricas, e 21 controles saudáveis. Os pacientes estavam em tratamento no Ambulatório de Transtornos Afetivos da Residência de Psiquiatria da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e foram encaminhados pelos psiquiatras assistentes. Dessa maneira já houve uma pré seleção da amostra, já que pedimos que fossem encaminhados pacientes com Transtorno Bipolar tipo I sem comorbidades. Foram avaliados 46 pacientes, 18 foram excluídos devido a presença de comorbidades psiquiátricas (10 com Transtornos de Ansiedade e 8 com Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool); 1 paciente foi excluída devido a uso de marcapasso cardíaco; 3 pacientes foram excluídos devido a uso de antipsicóticos típicos; 3 pacientes foram excluídos devido a lateralidade (pontuação inferior a 40 pelo Questionário de Lateralidade de Edimburgo) .

Foram selecionados indivíduos controles da comunidade pareados por sexo, idade e escolaridade. Todos foram avaliados em uma sala silenciosa, sem distratores, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os critérios de inclusão para a seleção da amostra de pacientes foram os seguintes:

- 1) Idade entre 18 e 65 anos.
- 2) Pacientes com diagnóstico compatível com TB tipo I, segundo avaliação de psiquiatra, utilizando os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Psiquiátricos da Associação Psiquiátrica Americana, quarta edição (DSM-IV) e da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde décima edição (CID 10), além da entrevista estruturada, Mini Interview Neuropsychiatry International versão plus (MINI-PLUS) (AMORIM, 2000).
- 3) Eutimia, definida como pontuação menor que 8 na Escala de Avaliação de Mania (Young) e na Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão (BOZIKAS et al., 2006).

- 4) Lateralidade direita segundo avaliação do Questionário de Lateralidade de Edimburgo (OLDFIELD, 1971).

Os critérios de exclusão para a seleção da amostra de pacientes foram os seguintes:

- 1) Uso de antipsicóticos típicos.
- 2) Sintomas extrapiramidais relacionados ao uso de psicofármacos.
- 3) Comorbidades psiquiátricas, incluindo uso de substâncias psicoativas com critérios de abuso ou dependência, atual ou pregresso. A única comorbidade psiquiátrica que não foi excluída foi a dependência de nicotina.
- 4) Outras doenças médicas sistêmicas com possível repercussão no sistema nervoso central (SNC).
- 5) Paralisia facial.
- 6) Gravidez
- 7) Analfabetismo
- 8) Contra-indicações ao exame de ressonância magnética (próteses de metal, clipe de aneurisma cerebral, implante coclear, marca-passo, claustrofobia).

Os critérios de inclusão para a seleção da amostra de controles foram os seguintes:

- 1) Indivíduos saudáveis, pareados por sexo, idade e escolaridade com os pacientes com TB.
- 2) Lateralidade direita segundo avaliação do Questionário de Lateralidade de Edimburgo (OLDFIELD, 1971).

Os critérios de exclusão para a seleção da amostra de controles foram os seguintes:

- 1) História pessoal, atual ou pregressa, de transtorno psiquiátrico avaliada por psiquiatra, segundo critérios do DSM-IV e CID 10, e avaliação pelo MINI-PLUS. O único transtorno psiquiátrico que não foi excluído foi a dependência de nicotina.
- 2) História atual ou pregressa em parentes de primeiro grau de transtornos psiquiátricos avaliada por psiquiatra, segundo critérios do DSM-IV.
- 3) Outras doenças médicas sistêmicas com possível repercussão no sistema nervoso central (SNC).
- 4) Paralisia facial.
- 5) Gravidez.

- 6) Analfabetismo.
- 7) Contra-indicações ao exame de RM (próteses de metal, clipe de aneurisma cerebral, implante coclear, marca-passo, claustrofobia).

3.2- Instrumentos de Avaliação

A avaliação diagnóstica foi realizada por um psiquiatra, utilizando uma entrevista estruturada (MINI-PLUS) e segundo os critérios DSM-IV.

A avaliação dos sintomas extra piramidais foi realizada utilizando a Escala de Avaliação de Efeitos Extrapiramidais Agudos de Simpson - Angus (SIMPSON e ANGUS, 1970). Foram excluídos pacientes com pontuação média igual ou superior a 0,5 (JANNO et al., 2005).

A lateralidade foi avaliada pelo Questionário de Lateralidade de Edimburgo (OLDFIELD, 1971). O presente estudo selecionou apenas indivíduos destros (Edimburgo>40 pontos) (SOUZA et al., 2005).

Utilizamos também a Escala de Avaliação de Mania de Young e Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão para quantificação de sintomas e definição de eutimia (pontuação menor que 8) (BOZIKAS et al., 2006).

O exame de ressonância magnética foi realizado no período de 7 dias após da avaliação clínica e neuropsicológica.

3.3- Aspectos Éticos

Todos os sujeitos convidados a participar do estudo receberam juntamente a um familiar, informações detalhadas sobre os objetivos do estudo e sobre os procedimentos envolvidos. Também foi assinado um Termo de Consentimento Informado livre e esclarecido, em linguagem acessível, que continha informações sobre os procedimentos, tempo de duração dos exames e possíveis riscos. Todos os pacientes já estavam e permaneceram em tratamento psiquiátrico no Ambulatório de Transtornos Afetivos da UFMG. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Anexo A).

3.4- Avaliação do Reconhecimento de Emoções Faciais

O REF foi realizado com o Teste de Reconhecimento de Faces (ER40) da Bateria Computadorizada de Testes Neuropsicológicos da Universidade da Pensilvânia (PennCNP).

A Bateria do PennCNP foi desenvolvida por Gur e colaboradores em 2001, para avaliação cognitiva em estudos em larga escala. Apresenta uma adequada confiabilidade teste re-teste, seus resultados são influenciados pela idade e sexo dos participantes e inclui estímulos faciais balanceados por gênero, idade e etnia. A Bateria do PennCNP não foi normatizada (GUR et al., 2007). A mesma bateria está sendo utilizada em um consórcio multicêntrico para estudos de endofenótipos em esquizofrenia (GUR et al., 2007).

O ER40 é uma medida de reconhecimento de emoções na face. O teste é uma tarefa de múltipla escolha, computadorizada, em língua portuguesa. Os estímulos são faces, balanceadas por gênero e intensidade da emoção, expressando as emoções: alegria, medo, raiva e tristeza, além de faces neutras. São mostradas aos participantes 40 faces, randomizadas, uma de cada vez. A tarefa consiste em determinar qual emoção está sendo expressa por cada face. São 4 faces femininas e 4 masculinas para cada emoção.

As faces foram analisadas e quantificadas, e derivam da Tarefa de Reconhecimento de Emoções da Universidade da Pensilvânia, composta de 96 faces, balanceadas por igualdade e intensidade de emoções, idade, gênero e etnia (GUR et al., 2002).

Os resultados são fornecidos de acordo com gênero da face observada e com a intensidade da emoção (extrema ou leve). O teste também fornece o padrão de erros (número de erros em cada emoção e respostas falso-positivas).

Figura 2: Teste de Reconhecimento de Faces (ER40) da Bateria Computadorizada de Testes Neuropsicológicos da Universidade da Pensilvânia (PennCNP).



3.5- Aquisição das Imagens de Ressonância Magnética

As imagens de RM estrutural foram adquiridas no Instituto Mineiro de Radiodiagnóstico (IMRAD), em Belo Horizonte, Minas Gerais. Todos os exames foram acompanhados por um dos autores do trabalho, realizados e avaliados pela mesma médica especialista em Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Foi utilizado um aparelho Philips de 1,5 Tesla (T), de alto gradiente. Foram adquiridos cortes ao longo do cérebro inteiro (espessura de 1 mm), utilizando sempre o mesmo protocolo padronizado, otimizado para permitir boa diferenciação do sinal entre áreas de substância cinzenta e substância branca. Foi utilizado o seguinte protocolo de aquisição das imagens: uma seqüência de imagens ponderadas em T1 a ser usada no processamento e análise por morfometria baseada no voxel (VBM) (3D SPGR, TR 35ms/ TE 6ms, flip angle 45, field of view (FOV) 240 mm, matrix 256x192 mm., 183 imagens); e uma seqüência de eco em duplo spin para obtenção de imagens no

plano axial em T2 e em densidade de prótons com o intuito de detectar lesões neuro-radiológicas.

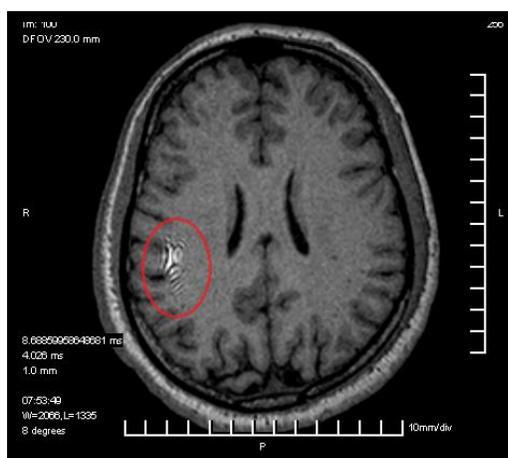
3.6- Critérios para Inclusão das Imagens no Estudo

Todo o processamento das imagens foi realizado no Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria da Universidade de São Paulo com colaboração do Professor Dr. Geraldo Busatto e do Dr. Fábio Duran.

Inicialmente as imagens foram convertidas do padrão DICOM (*Digital Imaging Communications In Medicine*) para *Analyze* (formato padrão utilizado pelo programa *Statistical Parametric Mapping* - SPM) gerando-se uma matriz volumétrica (x,y,z). Em seguida, todas as imagens foram individualmente avaliadas por dois pesquisadores para avaliar a inclusão para o processamento. Foi realizada inspeção visual de todas as imagens, verificando a existência de artefatos de movimento, artefatos causados por falhas no aparelho de RM, além da possibilidade de artefatos causados por próteses metálicas. Esta inspeção foi realizada corte a corte, em todos os planos do volume cerebral (axial, coronal e sagital).

A imagem de RM de um indivíduo controle foi excluída devido a um artefato de máquina (Figura 3).

Figura 3: Imagem de RM de um indivíduo controle mostrando artefato de máquina que levou a exclusão da imagem para o processamento.



3.7- Pré-processamento das Imagens

Os volumes cerebrais foram reorientados um a um, em planos paralelos à linha que une a comissura anterior (CA) e posterior (CP). A CA foi definida como ponto de origem para o processo de registro das imagens cerebrais. Isto se deve ao fato de que o volume cerebral utilizado como molde dentro do SPM para o registro das imagens cerebrais, segue o padrão do Atlas Estereotáxico do Cérebro Humano (Tallarach e Tournoux 1998), que tem seu ponto de origem $_{x,y,z}=(0,0,0)$ definido na CA. Foi realizada então a transformação dos volumes cerebrais de convenção radiológica (lado direito da imagem correspondendo ao hemisfério esquerdo cerebral, e vice-versa) para a neurológica (lado direito da imagem correspondendo ao hemisfério cerebral direito). Após todas essas etapas as imagens foram processadas com a técnica de morfometria baseada no voxel (VBM).

3.8- Processamento das Imagens Utilizando o Método de Morfometria Baseada no Voxel

Utilizamos o método de VBM devido a suas vantagens em relação a outras técnicas, como o método de regiões de interesse (ROI). O VBM é um método completamente automatizado, tornando desnecessária a seleção de regiões a priori e possibilitando o exame de todo o encéfalo simultaneamente (GOOD et al., 2001). O emprego desta técnica possibilita tanto a validação dos achados descritos nos estudos anteriores com o método de regiões de interesse (ROI), como novas descobertas em outras áreas cerebrais. O VBM é uma útil ferramenta para mapear alterações estruturais em transtornos psiquiátricos (FORNITO et al., 2009).

O processamento por VBM foi feito utilizando o programa Statistical Parametric Mapping (SPM, versão 8), que roda sobre a base do aplicativo MatLab.

Primeiramente as imagens de RM foram segmentadas em substância cinzenta, substância branca e líquido céfalo-raquidiano, usando o modelo de segmentação unificada (ASHBURNER, 2005). A partir destas imagens segmentadas, o molde customizado foi obtido utilizando a caixa de ferramentas DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie Álgebra), (ASHBURNER, 2007), implementada dentro do SPM8 como uma caixa de ferramentas. O registro de imagens difeomórfico implementado no DARTEL permite

uma melhor precisão anatômica comparada aos métodos anteriores para VBM (ASHBURNER e FRINSTON, 2005; ASHBURNER e FRINSTON, 2000; ASHBURNER e FRINSTON, 2001; GOOD, 2001). O molde obtido é então adequado ao padrão de coordenadas estereotáxica do MNI (Montreal Neurologic Institute), que é o padrão de coordenadas usado pelo SPM.

Após o processamento das imagens foi realizada a análise estatística dos dados obtidos.

3.9- Análise Estatística

3.9.1- Dados Sócio-demográficos e Clínicos

Os dados clínicos, demográficos e neuropsicológicos foram analisados com o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). Todos os testes foram bicaudados e com nível de significância de 5%.

Para a análise dos dados sócio-demográficos, utilizamos o Teste *t* de Student para dados quantitativos discretos (idade e escolaridade), e o teste do qui-quadrado (X^2) para o dado qualitativo nominal (gênero).

Inicialmente, testou-se a normalidade dos dados das medidas neuropsicológicas através do Teste Shapiro-Wilk, o que constatou que os dados não apresentam uma distribuição normal. Para comparar o desempenho nos testes neuropsicológicos para o REF entre pacientes com TB e controles foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, bem como foi realizado o cálculo do tamanho do efeito.

3.9.2- Análise Estatística das Imagens

Foram realizadas comparações estatísticas voxel-a-voxel do volume de substância cinzenta no cérebro inteiro entre os dois grupos (pacientes versus sujeitos saudáveis), utilizando o teste *t* de Student. Nesta análise, foram comparados para cada voxel os valores de intensidade de sinal. Estas comparações foram feitas construindo mapas estatísticos mostrando a localização anatômica cerebral dos agrupamentos de voxels (*clusters*), significativamente diferentes entre os dois grupos.

A análise estatística empregada no SPM é baseada no modelo linear geral (MLG), cuja expressão matemática é uma equação simples de primeiro grau: $A = BC + e$ na qual, "A" = resposta variável, que representa o sinal mensurável para cada observação; "B" = parâmetro desconhecido; "C" = variável preditora, que contém os parâmetros usados para prever os dados de "A"; e "e" é o erro.

Primeiramente os mapas estatísticos paramétricos, foram visualizados num limiar estatístico de $p \leq 0,001$ (não corrigido para comparações múltiplas), que corresponde a um valor de Z score $> 3,09$. Níveis de significância estatística de $p \leq 0,001$, não corrigidos para comparações múltiplas, têm sido usados em análises prévias no SPM em dados de imagens funcionais e estruturais (FRISTON et al. 1995; MOORHEAD et al., 2004) e são considerados adequados para fornecer proteção contra resultados falso positivos (Erro Tipo I).

Para classificar os achados como significativos foi utilizado um valor de $p \leq 0,05$ (corrigido para comparações múltiplas) ao nível dos voxels individualmente (*family-wise error correction* - FWE) ao longo de todo o volume cerebral (FRISTON et al., 1996).

Após análise de exploratória de todo o encéfalo, realizamos avaliação dos agrupamentos de voxels localizados nas regiões de interesse eleitas a priori, com a ferramenta *Small Volume Correction* (SVC) do SPM, e foram avaliados somente os agrupamentos que continham ao menos 25 voxels. Novamente os mapas estatísticos foram visualizados num limiar estatístico de $p \leq 0,001$ (não corrigido para comparações múltiplas) e para classificar os achados como significativos foi utilizado um valor de $p \leq 0,05$ (corrigido para comparações múltiplas locais realizadas pelo SVC).

Além disso, correlações lineares entre o volume de SC e as variáveis clínicas (número de episódios de desestabilização do humor e tempo de duração da doença) e neuropsicológicas foram investigadas usando índices de correlação linear de Pearson, calculados voxel-a-voxel, tanto com o uso da SVC, como de modo exploratório. Utilizamos também a comparação entre dois grupos pelo teste t para avaliar as variáveis: uso atual de lítio, história prévia de tentativas de suicídio e história de sintomas psicóticos. Inicialmente foram feitas análises exploratórias de todo o encéfalo e em seguida utilizando a ferramenta SVC. Para todas as análises, foram construídos mapas estatísticos mostrando a localização anatômica cerebral

dos agrupamentos de voxels. Novamente, para classificar os achados como significativos foi utilizado um valor de $p \leq 0,05$, corrigido para comparações múltiplas.

Em todas as análises estatísticas descritas foi usado como covariável o volume de SC cerebral de cada sujeito.

As coordenadas do padrão MNI dos voxels com maior significância estatística foram convertidas para o sistema do Atlas Estereotáxico do Cérebro Humano de Talairach & Tournoux (BRETT et al., 2002; TALAIRACH e TOURNOUX, 1988).

4- RESULTADOS

4.1- Dados Clínicos e Sócio-demográficos

A amostra de pacientes com TB foi composta por 10 homens e 11 mulheres; as idades variaram de 18 a 62 anos, com média de 38,95 anos e desvio padrão (DP) de 13,54; 10 pacientes (47,6%) eram casados e 12 pacientes (57,1%) estavam trabalhando no momento da entrevista.

Tabela 2: Características Demográficas dos pacientes com Transtorno Bipolar e dos indivíduos controle.

Variável	Controles	Pacientes TB	Comparação
Escolaridade	12,48 (\pm 2,60)	12,66 (\pm 2,00)	t(df=40)=-0,226; p=0,79
Gênero	M (10) F (11)	M (10) F (11)	χ^2 (1)=0,48; p=0,83
Idade	37,86 (\pm 8,22)	38,95(\pm 13,54)	t(df=32,98)=-0,317, p =0,75

Os pacientes estudaram em média 12,66 anos com DP de 2,00.

Eles tinham em média 11,6 (\pm 8,99) anos de duração da doença com uma variação de 1 a 37 anos de doença.

15 (71,4%) pacientes apresentaram história familiar (HF) positiva para transtornos psiquiátricos, destes 11 relataram HF de Transtorno Depressivo Maior, 9 de TB e 2 HF de suicídio.

8 (38,1%) pacientes com TB relataram tentativas de auto-extermínio no passado e 3 eram tabagistas.

Os pacientes com TB tiveram em média 4,9 (\pm 4,12) crises de desestabilização do humor durante a vida, com uma variação de 1 a 20 crises e DP. As crises ocasionaram uma média de 1,7 internações hospitalares durante toda a vida (\pm 1,93), com uma variação de zero a 6 internações.

12 (57,1%) pacientes com TB avaliados descreveram sintomas psicóticos na presença das desestabilizações do humor, 11 descreveram história de delírios e 9 de alucinações.

Em relação ao uso de medicação, 11 (52,3%) pacientes estavam usando lítio, 7 (33,3%) ácido valpróico, 2 (9,5%) lamotrigina, 1 (4,8%) carbamazepina, 3 (14,3%)

quetiapina, 2 (9,5%) olanzapina, 3 (14,3%) risperidona e 3 (14,3%) pacientes estavam em uso de benzodiazepínicos.

A amostra de controles foi composta por 10 homens e 11 mulheres, as idades variaram entre 25 e 53 anos, com média de 37,86 anos e DP de 8,22. 47,6% dos controles eram casados e todos estavam trabalhando no momento da entrevista. Os controles estudaram em média 12,48 anos com DP de 2,60.

Não observamos diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de pacientes e controles na idade ($p=0,75$), gênero ($p=0,83$) e escolaridade ($p=0,79$) (Tabela 2). Não observamos também diferenças dentro dos dois grupos na distribuição de gênero ($\chi^2(1)=0,95$; $p=0,76$).

4.2- Desempenho no Teste de Reconhecimento de Faces

Os pacientes apresentaram pior acurácia no teste ($p<0,001$) com menor número total de acertos (média $29,52 \pm 4,31$) quando comparados aos controles (média $34,05 \pm 1,98$) (Tabela 3).

Quando examinamos os resultados de acordo com a intensidade da emoção mostrada, os pacientes com TB também tiveram maiores quantidades de erros em emoções leves ($p<0,001$) e em emoções extremas ($p=0,002$) comparados aos controles. Em relação ao gênero da face mostrada, mais uma vez, os pacientes com TB apresentaram pior reconhecimento nas faces de homens ($p<0,001$) e nas faces de mulher ($p=0,006$) (Tabela 3).

Quando comparamos os padrões de erros, os pacientes com TB tiveram mais erros que os controles em todas as emoções, raiva ($p=0,016$), medo ($p<0,001$), alegria ($p=0,019$) e tristeza ($p=0,022$), mas não em faces com expressões neutras ($p=0,411$). O comportamento dos pacientes foi marcado por erros falso positivos para faces com expressões neutras ($p=0,003$) e alegres ($p=0,016$) (Tabela 3).

Tabela 3: Comparação entre o desempenho dos dois grupos no Teste de Reconhecimento de Faces (ER40).

Variável	Pacientes		Controles		Valor de p	Tamanho do efeito
	Média	DP	Média	DP		
Total de acertos	29,52	4,31	34,05	1,99	0,000	0,54
Média de tempo de reação durante os acertos no teste	2740,52	834,25	2348,52	544,11	0,110	0,25
Respostas corretas quando a face era de mulher	15,29	2,53	17,24	1,48	0,006	0,42
Respostas corretas quando a face era de homem	14,24	2,30	16,81	1,33	0,000	0,56
Acertos nas faces de raiva	4,67	1,11	5,48	1,12	0,016	0,37
Acertos nas faces de medo	5,67	1,68	7,38	0,86	0,000	0,56
Acertos nas faces de alegria	7,67	0,73	8,00	0,00	0,019	0,36
Acertos nas faces neutras	5,62	2,27	6,33	1,56	0,411	0,13
Acertos nas faces de tristeza	5,90	1,34	6,86	1,24	0,022	0,35
Respostas falso positivas para raiva	1,05	1,20	0,48	0,68	0,116	0,24
Respostas falso positivas para medo	1,76	1,55	1,33	1,20	0,374	0,14
Respostas falso positivas para alegria	1,48	1,25	0,62	0,97	0,016	0,37
Respostas falso positivas para neutro	3,14	2,37	1,00	1,05	0,003	0,46
Respostas falso positivas para tristeza	3,05	2,11	2,52	1,83	0,435	0,12
Respostas corretas para expressões de menor intensidade	10,43	2,11	12,81	1,25	0,000	0,55
Respostas corretas para expressões de maior intensidade	13,48	1,504	14,90	1,18	0,002	0,47

Ambos os grupos tiveram maior número de acertos em faces com maior intensidade de emoção (Tabela 4).

Tabela 4: Comparação do desempenho de pacientes e controles no reconhecimento de emoções faciais de acordo com a intensidade da emoção mostrada.

Controles				
Respostas corretas para expressões de maior intensidade		Respostas corretas para expressões de menor intensidade		Valor de p
Média	DP	Média	DP	
14,90	1,179	12,81	1,250	0,000
Pacientes				
Respostas corretas para expressões de maior intensidade		Respostas corretas para expressões de menor intensidade		Valor de p
Média	DP	Média	DP	
13,48	1,504	10,43	2,111	0,000

4.3- Resultados Obtidos no Processamento das Imagens Usando o Método de VBM

4.3.1- Reduções Volumétricas de SC em Pacientes com TB Comparados aos Controles.

Utilizando a análise exploratória de todo o encéfalo, não encontramos diferença estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$ corrigido para comparações múltiplas) entre os dois grupos.

4.3.1.1- Achados em Regiões nas Quais Anormalidades Volumétricas Foram Previstas *a Priori*.

Os mapas estatísticos, investigando a presença de diferenças significativas do volume de SC entre o grupo de pacientes e o grupo controle, mostraram três

áreas de diminuição de volume no grupo com TB envolvendo regiões cerebrais nas quais alterações haviam sido previstas *a priori*, quais sejam o córtex orbitofrontal inferior e superior á esquerda, a ínsula esquerda (Figura 4) e o tálamo esquerdo (Tabela 5).

Tabela 5 - Achados significantes das análises de substância cinzenta por VBM comparando pacientes e controles nas regiões em que havia hipótese de alterações a priori.

Estrutura cerebral ¹	Direção	Número de Voxels ²	Coordenadas (X,Y,Z) ³	Z escore ⁴	P Não corrigido ⁵	P Corrigido ⁶
Córtex Orbitofrontal Inferior esquerdo	Redução nos pacientes	419	-32, 14, -18	3,81	<0,001	0,01
Córtex Orbitofrontal Superior esquerdo	Redução nos pacientes	419	-23, 43, -10	3,64	<0,001	0,02
Ínsula esquerda	Redução nos pacientes	419	-29, 14, -16	3,84	<0,001	0,02
Tálamo esquerdo	Redução nos pacientes	51	-2, -10, 3	3,84	0,001	0,02

¹ Cada região cerebral prevista *a priori* foi circunscrita usando a ferramenta *small volume correction* (SVC) com máscaras de volume de interesse anatomicamente definidas.

² Número de voxels contíguos que ultrapassaram o limiar inicial de $p < 0,001$ (não corrigido) nos mapas estatísticos.

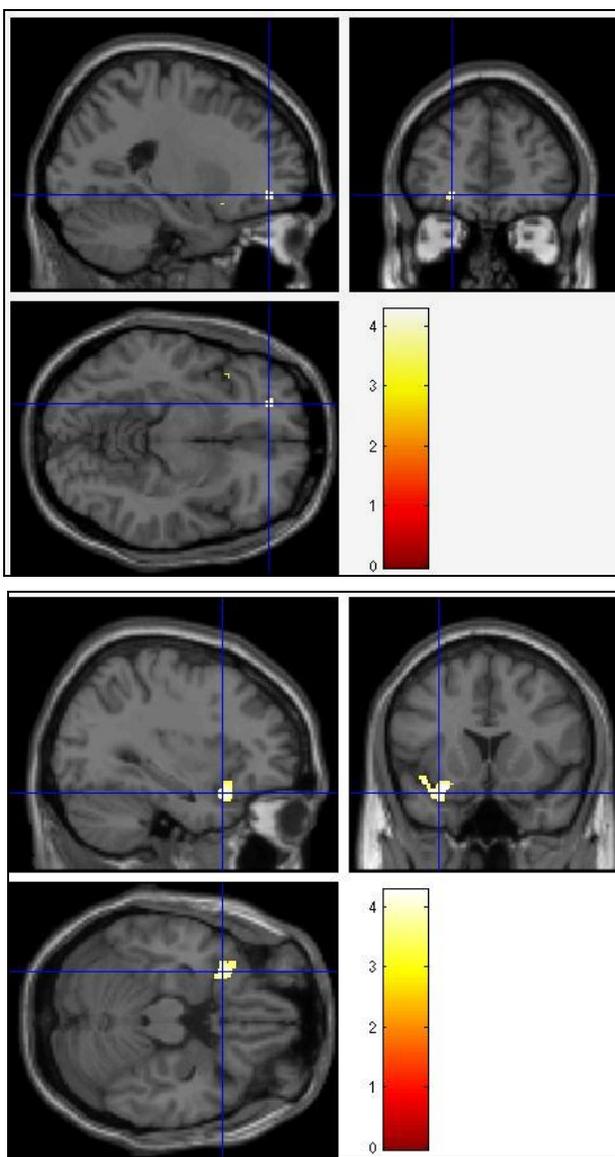
³ Coordenadas xyz do Atlas de *Talairach & Tournoux* (1998) do voxel de máxima significância estatística dentro de cada agrupamento de voxels.

⁴ Valor do Z score para o voxel de maior significância estatística dentro do agrupamento de voxels.

⁵ Significância estatística sem correção para comparações múltiplas.

⁶ Significância estatística depois de correção para comparações múltiplas; inferências foram realizadas ao nível dos voxels individualmente (*family-wise error correction*, FWE) (Friston et al., 1996).

Figura 4- Regiões onde houve significativa redução de volume de SC em pacientes com TB comparados aos controles, $p \leq 0,05$ corrigido para comparações múltiplas, após aplicação da ferramenta small volume correction (SVC) do Statistical Parametric Mapping (SPM). Os achados foram visualizados com $p < 0,001$ (não corrigido para comparações múltiplas), foram visualizados somente os agrupamentos de voxels com mais de 25 voxels, a intersecção mostra o pico de maior significância dentro do cluster. Acima agrupamentos localizados do córtex orbitofrontal superior esquerdo ($p = 0,02$ corrigido para comparações múltiplas) e abaixo agrupamento nas regiões do córtex orbitofrontal inferior esquerdo ($p = 0,01$ corrigido para comparações múltiplas) e ínsula esquerda ($p = 0,02$ corrigido para comparações múltiplas). Detalhes são fornecidos na tabela 5.



Não observamos nenhuma área de aumento de volume nos pacientes, comparados aos controles, utilizando ferramenta que explora todo o encéfalo ($p \leq 0,05$ corrigido para comparações múltiplas), e não havia nenhum agrupamento de voxels em áreas de interesse.

4.3.2- Investigação do Efeito das Variáveis Clínicas no Volume de SC nos Pacientes com TB.

Nas análises de correlação entre variáveis clínicas e volume de SC no grupo de pacientes com TB, não encontramos correlação com o número de episódios de desestabilização do humor, com o uso atual de lítio ou história de tentativas de suicídio. Porém, observamos correlação inversa entre volume de SC e tempo de doença nos pacientes com TB no córtex orbitofrontal bilateralmente (Tabela 6).

Tabela 6: Correlações entre tempo de duração da doença e volume regional de SC no grupo de pacientes com TB.

Variável clínica	Estrutura cerebral ¹	Número de Voxels ²	Coordenadas ³ (X,Y,Z)	Correlação	Z escore ³	P Não corrigido ⁴	P Corrigido ⁵
Tempo de doença	Córtex Orbitofrontal Inferior direito	159	45, 47, -6	Inversa	4,02	<0,001	0,01
Tempo de doença	Córtex Orbitofrontal inferior esquerdo	57	-41,32,-20	Inversa	3,53	<0,001	0,04

¹ Cada região cerebral prevista *a priori* foi circunscrita usando a ferramenta *small volume correction* (SVC) com máscaras de volume de interesse anatomicamente definidas.

² Número de voxels contíguos que ultrapassaram o limiar inicial de $p < 0,001$ (não corrigido) nos mapas estatísticos.

³ Coordenadas xyz do Atlas de *Talairach & Tournoux* (1998) do voxel de máxima significância estatística dentro de cada agrupamento de voxels.

⁴ Valor do Z score para o voxel de maior significância estatística dentro do agrupamento de voxels.

⁵ Significância estatística sem correção para comparações múltiplas.

⁶ Significância estatística depois de correção para comparações múltiplas; inferências foram realizadas ao nível dos voxels individualmente (*family-wise error correction*, FWE) (Friston et al., 1996).

Em relação à presença de sintomas psicóticos, comparamos os pacientes com história prévia de alucinações ou delírios (aferidos pelo MINI) com os pacientes que nunca haviam apresentado tais fenômenos. Não encontramos correlações com atividade delirante. Porém, os pacientes com história de prévia de alucinações apresentaram redução volumétrica na ínsula direita, no córtex orbitofrontal, inferior e superior, á direita, comparados aos pacientes com TB que nunca haviam apresentado sintomas alucinatórios (Tabela 7).

Tabela 7: Comparação do volume de SC entre pacientes com e sem história prévia de alucinações.

Estrutura cerebral ¹	Direção	Número de Voxels ²	Coordenadas (X,Y,Z) ³	Z escore ⁴	P Não corrigido ⁵	P Corrigido ⁶
Ínsula direita	Redução nos pacientes com história prévia de alucinações	168	30, 11, -15	4,47	<0,001	0,002
Córtex orbitofrontal inferior direito	Redução nos pacientes com história prévia de alucinações	168	27, 35, -8	3,81	<0,001	0,02
Córtex orbitofrontal superior direito	Redução nos pacientes com história prévia de alucinações	143	23, 18, -17	3,38	<0,001	0,05

¹ Cada região cerebral prevista *a priori* foi circunscrita usando a ferramenta *small volume correction* (SVC) com máscaras de volume de interesse anatomicamente definidas.

² Número de voxels contíguos que ultrapassaram o limiar inicial de $p < 0,001$ (não corrigido) nos mapas estatísticos.

³ Coordenadas xyz do Atlas de *Talairach & Tournoux* (1998) do voxel de máxima significância estatística dentro de cada agrupamento de voxels.

⁴ Valor do Z score para o voxel de maior significância estatística dentro do agrupamento de voxels.

⁵ Significância estatística sem correção para comparações múltiplas.

⁶ Significância estatística depois de correção para comparações múltiplas; inferências foram realizadas ao nível dos voxels individualmente (*family-wise error correction*, FWE) (Friston et al., 1996).

4.3.3- Correlações entre Desempenho no Teste de Reconhecimento de Faces e Volume de SC nos Pacientes.

Avaliamos as correlações entre desempenho no ER40 e volume de SC nos pacientes (YAMADA et al., 2007). Os mapas estatísticos indicaram correlação inversa entre desempenho no ER40 e volume do giro fusiforme à esquerda (Tabela 8).

Tabela 8: Correlação entre volume de SC e desempenho no ER40 nos pacientes com TB.

Estrutura cerebral ¹	Direção	Número de Voxels ²	Coordenadas (X,Y,Z) ³	Z score ⁴	P Não corrigido ⁵	P Corrigido ⁶
Giro fusiforme esquerdo	Correlação inversa	855	-30, 1, -38	3,95	<0,001	0,02

¹ Cada região cerebral prevista *a priori* foi circunscrita usando a ferramenta *small volume correction* (SVC) com máscaras de volume de interesse anatomicamente definidas.

² Número de voxels contíguos que ultrapassaram o limiar inicial de $p < 0,001$ (não corrigido) nos mapas estatísticos.

³ Coordenadas xyz do Atlas de *Talairach & Tournoux* (1998) do voxel de máxima significância estatística dentro de cada agrupamento de voxels.

⁴ Valor do Z score para o voxel de maior significância estatística dentro do agrupamento de voxels.

⁵ Significância estatística sem correção para comparações múltiplas.

⁶ Significância estatística depois de correção para comparações múltiplas; inferências foram realizadas ao nível dos voxels individualmente (*family-wise error correction*, FWE) (Friston et al., 1996).

5- DISCUSSÃO

Avaliamos o reconhecimento de emoções faciais, o volume regional de substância cinzenta em pacientes com TB tipo I sem comorbidades e suas possíveis correlações.

5.1- Prejuízos no Reconhecimento de Emoções Faciais em Pacientes com TB

Confirmando nossa primeira hipótese, os pacientes com TB apresentaram pior desempenho no reconhecimento de emoções na face quando comparados aos controles saudáveis. Diversos autores encontraram resultados semelhantes em pacientes com TB em eutímia (BROTMAN et al., 2008a; BROTMAN et al., 2008b; BROTMAN et al., 2010; BOZIKAS et al., 2006; DERNTL et al., 2009; GETZ et al., 2003; GUYER et al., 2007; LAHERA et al., 2012; LOUGHLAND et al., 2002; MARTINO et al., 2011; MCCLURE et al., 2003; ROCCA et al., 2009; SUMMERS et al., 2006; YURGELUN-TODD et al. 2000).

Encontramos um padrão de prejuízos já descrito na literatura (GUYER et al., 2007; ROCCA et al., 2009; YURGELUN-TODD et al., 2000). Entretanto, em relação ao padrão de erros, observamos uma tendência a erros falso-positivos para neutro e alegria, outros autores encontraram padrões de classificação de estímulos neutros como negativos (BROTMAN et al., 2010; GUYER et al., 2007; MCCLURE et al., 2003). Não existe homogeneidade na literatura quanto aos padrões de erro no REF no TB, alguns testes nem fornecem essa informação. Tais achados discordantes podem estar relacionados à seleção da amostra. Apesar de termos excluído pacientes com pontuações superiores a 8 na Escala de Avaliação de Mania (Young), podemos pensar que tal padrão de erros possa estar associado à presença de sintomas maniformes subsindrômicos, já que viés congruente com o humor já foi descrito no REF em pacientes com TB (CHEN e et al., 2006).

Prejuízos no REF foram descritos em diversos transtornos psiquiátricos, nosso grupo de pesquisa encontrou tais prejuízos em parentes de primeiro grau de autistas (NEVES et al., 2011). Prejuízos no REF podem ser “transnosográficos”, refletindo possíveis mecanismos biológicos comuns, que em diferentes combinações poderiam originar diferentes transtornos psiquiátricos (PEARSON e FOLLEY, 2008).

5.2- Achados do Processamento das Imagens de Ressonância Magnética pelo Método de Morfometria Baseada no Voxel.

Confirmando nossa segunda hipótese, foram observadas alterações regionais de volume de SC em pacientes com TB em áreas potencialmente relacionadas ao processamento emocional, especificamente ao REF.

5.2.1.- Achados Positivos em Regiões Consideradas Como Hipótese a Priori.

5.2.1.1- Córtex Orbitofrontal

O CPF é considerado o local de controle cognitivo superior, a sede das representações dos alvos e metas do indivíduo e do planejamento de como alcançá-las (DAVIDSON et al., 2003). No processamento emocional foi associado a uma avaliação contextual dos estímulos emocionalmente competentes (DAMÁSIO, 1994). O CPF ventral pode ser dividido em ventrolateral e orbitofrontal, sintomas emocionais e comportamentais que caracterizam o TB podem estar relacionados a alterações em tais regiões (STANFIELD et al., 2009).

O setor orbital do CPF parece estar relacionado a uma série de processos emocionais, incluindo avaliação das expectativas de recompensa e punição, tomada de decisão arriscada e controle dos impulsos (CLARK e SAHAKIAN, 2008; MATSUO et al., 2009b), com importante papel na regulação do comportamento emocional através de eferências inibitórias para a amígdala (EMERY et al, 2001; KONARSKI et al., 2008).

Um importante achado de nosso trabalho é a redução de volume de SC no COF à esquerda em pacientes com TB comparados aos controles. Outros estudos também encontraram resultados semelhantes no COF em pacientes com TB (ARNONE et al., 2009; BLUMBERG et al., 2006; CLARK et al., 2008; FARROW et al., 2005; FRANGOU, 2005; HALLER et al. 2011; HOUENOU et al., 2011; JAMES et al., 2011; KONARSKI et al., 2008; LOPEZ-LARSON et al., 2002; LYOO et al., 2004; NAKAMURA et al., 2007; NUGENT et al., 2006; SAVITZ e DREVETS, 2009; SOARES et al., 2003; WILKE et al., 2004).

Tipicamente, pacientes com lesões no COF apresentam sintomas também vistos no TB, como labilidade do humor, estados maniformes, impulsividade,

desinibição, prejuízos no planejamento futuro e nas escolhas sociais bem adaptadas (BECHARA et al., 2000; BECHARA, 2004; KONARSKI et al., 2008; STANFIELD et al., 2008).

Diversas evidências apontam para o papel do COF na fisiopatologia do TB. Estudos pós-mortem no CPF ventral em pacientes com TB demonstram redução do tamanho neuronal, redução do número de células gliais (ALMEIDA et al., 2009.), disfunção astrocítica e no funcionamento dos transportadores de glutamato neuronais, “*upregulation*” de genes envolvidos nos sistemas de neurotransmissores relacionados a proteína G e “*downregulation*” de genes envolvidos no transporte intracelular, endocitose, resposta imune, reparo do DNA e atividade neural (RYAN et al., 2006).

Estudos de neuroimagem funcional encontraram redução da ativação do COF em pacientes com TB em eutimia (CLARK et al., 2008) durante tarefas que aferiam as funções executivas, processamento emocional e tarefas relacionadas à inibição de respostas (LAWRENCE et al., 2004; MALHI et al., 2007). Entretanto os achados ainda não são uniformes e alguns estudos não encontraram alterações no COF no TB (DICKSTEIN et al., 2005; NERY et al., 2009).

Devido à relativa estabilidade dos prejuízos no CPF e o fato de alterações também serem descritas em pacientes em eutimia, alguns autores sugerem que tais alterações podem ser marcadores de traço e não de estado da doença (CLARK et al., 2008).

Alterações volumétricas no COF podem estar relacionadas a uma desconexão na transferência de informações em circuitos fronto-estriatais, o que podem afetar o processamento cognitivo e emocional, ocasionando comportamento inapropriado, desinibido, além de labilidade emocional em pacientes com TB (HALLER et al., 2011, STANFIELD et al., 2008).

Achados relacionados à lateralidade são especificamente difíceis de interpretar (SAVITZ et al., 2010). Recente metanálise encontrou anormalidades funcionais e estruturais em circuitos ventrais e límbicos, em pacientes com TB, predominantemente à esquerda (HOUENOU et al., 2011), achados semelhantes aos nossos. Alguns autores sugerem que a maioria dos achados se dê à esquerda devido a predominância de indivíduos de lateralidade direita nas amostras (HAJEK et al., 2008). Entretanto o significado e homogeneidade desses achados ainda não estão claros.

5.2.1.2- Ínsula

A ínsula é uma região com múltiplas conexões recíprocas com o CPF, podendo ser importante para diversos aspectos da cognição social. Suas conexões com o córtex anterior do cíngulo são especialmente interessantes para correlações fisiopatológicas com transtornos psiquiátricos. Formam uma rede neural chamada de “rede de saliência” ou “rede de controle cognitivo de tarefas”. Tal circuito está relacionado à integração multisensorial, recebendo informações sobre sensações internas e externas. Sua ativação está relacionada à recordação emocional e geração de afetos, a avaliação de probabilidades, resultados incertos, avaliação das discrepâncias entre expectativas e acontecimentos reais, sendo essencial para a flexibilidade para modificar ações, diante da mudança de contingências. A ínsula também parece ser essencial para avaliação da homeostase interna e da importância pessoal de um estímulo (PALANIYAPPAN e LIDDLE, 2012).

Estudos recentes têm consistentemente apresentado resultados semelhantes aos nossos, de redução volumétrica da ínsula no TB (BORA et al., 2010; ELLISON-WRIGHT e BULLMORE, 2010; HALLER et al., 2011) e também em pacientes com esquizofrenia e autismo, levando a hipótese de que disfunções insulares estariam relacionadas à expressão de sintomas psicóticos (PALANIYAPPAN e LIDDLE, 2012).

Ainda não sabemos quais são os mecanismos moleculares e celulares relacionados aos achados de redução volumétrica em estudos de neuroimagem. Alguns fatores foram postulados como sendo associados à redução volumétrica: hipercortisolemia, redução da neurogênese, redução de fatores neurotróficos (ex. fator neurotrófico derivado do cérebro - BDNF), perda de células da glia, morte neuronal, neurotoxicidade mediada por glutamato-cálcio, hiperglicemia, resposta inflamatória. Outros foram associados a aumento volumétrico encefálico: aumento da neurogênese, farmacoterapia, diferenças neurodesenvolvimentais (KONARSKI et al., 2008). Diante de nossos achados, dois candidatos a serem investigados são os chamados “Sistema dos Neurônios Espelho” e os neurônios Von Economo. Tais células estão possivelmente presentes nas regiões em que observamos redução volumétrica nos pacientes com TB (BUTTI et al., 2011; ORTIGUE e BIANCHIDEMICHELI, 2008; PALANIYAPPAN e LIDDLE, 2012) e já foram relacionadas a habilidades sociais (BUTTI et al., 2011; GALLESE e GOLDMAN, 1999; ORTIGUE e

BIANCHI-DEMICHELI, 2008; PALANIYAPPAN e LIDDLE, 2012; RIZZOLATTI e CRAIGHERO 2004).

5.2.1.3- Tálamo

O tálamo é uma estrutura chave para circuitos que modulam o comportamento emocional e social. Pacientes com lesões nessa estrutura apresentaram estados maniformes, sugerindo a possibilidade do envolvimento na fisiopatologia do TB (RADENBACH et al., 2010)

Alguns estudos encontraram resultados semelhantes aos nossos no tálamo (KONARSKI et al., 2008; LOCHHEAD et al., 2004; MCINTOSH et al., 2004). Em metanálise realizada em 2009, os autores encontraram significativa redução volumétrica do tálamo em pacientes com TB, os achados foram vistos em estudos mais recentes e parecem ser menos evidentes em pacientes com maior duração da doença (ARNONE et al., 2009). Outros autores encontraram redução volumétrica do tálamo apenas em pacientes que não usavam lítio (RADENBACH et al., 2010).

5.2.2- Achados Negativos em Regiões Consideradas como Hipótese a Priori

5.2.2.1- Amígdala

A amígdala também conhecida como “complexo amigdalóide” é composta por um conjunto de sub-núcleos de intensa complexidade funcional, com cerca de 700 aferências e eferências (SCHULKIN et al., 2003).

A amígdala parece orquestrar o processamento emocional, modulando a atenção, a memória e a tomada de decisões, com objetivo de priorizar e atribuir importância a estímulos negativos e salientes (ADOLPHS, 2002a; DAVIDSON et al., 2003; GREEN et al., 2007).

Diversos estudos de neuroimagem funcional no TB encontraram hiperativação da amígdala (CHEN et al., 2011; HOUENOU et al., 2011). Entretanto, os achados na amígdala dos estudos de neuroimagem estrutural são especialmente heterogêneos no TB (KEMPTON et al., 2008; SAVITZ et al., 2010). Alguns estudos encontraram aumento volumétrico na amígdala em pacientes com TB (ALTSHULER et al., 2000; BRAMBILLA et al., 2003; BRAMBILLA et al., 2001a; BRAMBILLA et al.,

2001b; KONARSKI et al., 2008; SOARES, 2003), outros encontraram redução do volume em populações com doença de início na infância (KONARSKI et al., 2008; SAVITZ et al., 2010). Outros estudos não encontraram evidências de alteração do volume da amígdala em pacientes com TB (ALMEIDA et al., 2009; ARNONE et al., 2009.).

Tais resultados podem estar relacionados a variações de método, incluindo a seleção da população estudada (ALMEIDA et al., 2009). Alguns autores descrevem uma redução volumétrica no início da doença e um aumento com a evolução (CHEN et al., 2004; HOUENOU et al., 2011). Outros autores indicam que os achados podem ser diferentes devido ao efeito do uso crônico de medicações. De fato, a exposição passada ao lítio e ao divalproato parece prevenir a perda de SC na amígdala (SAVITZ et al., 2010). Outra possível explicação para resultados negativos como os nossos é a presença de erro tipo II (ALMEIDA et al., 2009).

5.2.2.2- Corpo Estriado

Tradicionalmente o corpo estriado é composto pelo núcleo caudado e o núcleo lentiforme, onde se localizam o putâmen e o globo pálido. Circuitos córtico-estriatais estão envolvidos no controle motor, aprendizado, processamento emocional e cognitivo, incluindo comportamentos de aproximação, adição, experiências de prazer, seleção de ação, codificação de informação sensorial e predição de recompensa (MARCHAND e YURGELUN-TODD, 2010).

Apesar de diversas evidências apontarem para a importância dos núcleos da base no REF (ADOLPHS, 2002a) e alguns estudos terem visto um aumento do volume do núcleo caudado em homens com TB (KONARSKI et al., 2008), não encontramos alterações de volume do estriado em pacientes com TB. Os achados não são homogêneos e outros estudos encontraram resultados semelhantes aos nossos (BRAMBILLA et al., 2001; SAX et al., 1999). Alguns autores sugerem que o aumento de volume do estriado no TB possa estar associado ao uso de antipsicóticos, especialmente típicos (MARCHAND e YURGELUN-TODD, 2010). Dessa forma, uma das explicações para nossos achados negativos é que excluímos pacientes em uso de antipsicóticos típicos.

5.2.2.3- Cíngulo

O córtex anterior do giro do cíngulo parece realizar uma ligação entre os processos emocionais e atencionais (DAVIDSON, 2003). Exerce um papel importante na monitoração do próprio desempenho, avaliação de estados internos corporais, e atenção seletiva (direcionando a atenção a estímulos emocionalmente salientes). Alguns autores sugerem que o córtex anterior do giro do cíngulo pode representar um moderador de conflitos entre o ambiente corporal interno e externo (DAVIDSON, 2003).

Os achados não são homogêneos, diversos autores encontraram reduções volumétricas no córtex anterior subgenual do cíngulo em pacientes TB e com depressão unipolar (BORA et al., 2010; LOCHHEAD et al., 2004; YATHAM et al., 2007). Outros autores não encontraram alterações de volume nessa região (HOUENOU et al., 2011, MATSUO et al., 2009) e outros estudos mostraram aumento de volume do giro do cíngulo em pacientes com TB (PÉRICO et al., 2011). Alterações estruturais nessa região em pacientes com TB possam ser mais dinâmicas, sofrendo efeitos de aspectos do neurodesenvolvimento, do uso de medicação e do tempo de doença (PALANIYAPPAN & LIDDLE, 2012). Recente estudo brasileiro, conduzido por Périco e colaboradores em 2011, no Laboratório de Neuroimagem da Universidade de São Paulo, avaliou 26 pacientes com TB em primeiro episódio psicótico. Encontrou maiores volumes de SC do ACC dorsal à direita. Os autores sugerem que os volumes do giro do cíngulo podem variar de acordo com o estágio da doença (PÉRICO et al., 2011).

Além disso, o volume do cíngulo parece ser especialmente influenciado pelo uso de psicofármacos. O lítio pode estar associado a um aumento de volume do cíngulo, revertendo possíveis achados de redução volumétrica em pacientes com TB (MONKUL et al., 2007; YATHAM et al., 2007). Alguns estudos também apontam que a exposição crônica a antipsicóticos foi positivamente relacionada ao volume do cíngulo. De fato, existe a possibilidade de que o tratamento “proteja” o cíngulo (PALANIYAPPAN e LIDDLE, 2012). O balanço final de todos esses efeitos descritos pode estar associado aos nossos achados negativos.

5.2.3- Correlações entre Variáveis Clínicas e Volume de SC nos Pacientes com TB.

Não encontramos diferenças de volume de SC entre pacientes com TB que faziam uso de lítio, comparados aos que não usavam esse medicamento. O lítio já foi associado a aumento na expressão de genes relacionados à resiliência celular ao estresse, a plasticidade sináptica, além de estar associado à diferenciação neural e proliferação glial. Porém, os achados não são homogêneos e vários estudos, como o nosso encontraram associação negativa entre lítio e volume SC no TB (SAVITZ et al., 2010; STANFIELD et al., 2008). O balanço dos efeitos da medicação sobre o volume de SC pode ser muito complexo, já que alguns medicamentos estão associados a aumento e outros a redução, e existe o uso atual e prévio. Os pacientes estudados não estão necessariamente em monoterapia e tem em média 11,6 anos de duração da doença. Tais situações podem estar relacionadas aos achados negativos de nosso estudo.

Não encontramos correlações entre volume de SC e número de episódios de desestabilização do humor nos pacientes com TB. Uma hipótese é que tal variável pode ser menos confiável para associações do que o tempo de doença, sofrendo efeitos de um viés de memória.

Encontramos uma correlação inversa entre o volume de SC no COF e o tempo de doença. Pode haver maiores reduções volumétricas no COF em pacientes com maior tempo de evolução da doença (LOPEZ-LARSON et al., 2002). Entretanto estudos longitudinais não encontraram reduções progressivas no COF em pacientes com TB (NAKAMURA et al., 2007). Alguns autores discutem se alterações de volume no COF poderiam estar associadas à evolução da doença e não a mecanismos fisiopatológicos (LOPEZ-LARSON et al., 2002). Acreditamos que nossos resultados não nos permitem afirmar nada sobre isso. Podemos estar diante de mecanismos ainda mais complexos, em que alterações estruturais estejam relacionadas tanto a mecanismos fisiopatológicos, como piorarem com a evolução da doença, não necessariamente, um ou outro. Grandes estudos longitudinais talvez possam resolver essas questões.

Os pacientes que tinham história prévia de alucinações apresentaram reduções volumétricas na ínsula e no COF á direita, comparados aos pacientes que nunca haviam apresentado tais sintomas. Podemos pensar em duas hipóteses: a

primeira que os pacientes com sintomas psicóticos teriam uma doença mais grave e então reduções volumétricas bilaterais mais proeminentes; a segunda estaria associada à fisiopatologia do sintoma alucinatório. Existem evidências que disfunções insulares, juntamente com ativações anormais da área de Broca e do córtex auditivo primário (JARDRI et al., 2011), estão possivelmente envolvidas na gênese do comportamento alucinatório (PALANIYAPPAN e LIDDLE, 2012). Diversos estudos têm sugerido que reduções volumétricas no córtex insular não sejam específicas de um diagnóstico, mas relacionadas à presença de distorções da realidade manifestas por sintomas psicóticos (YU et al., 2010.). Uma possibilidade é que disfunções insulares fazem com que estímulos internos e externos recrutem de maneira disfuncional as redes neurais relacionadas à saliência, levando a atribuição de significados anormais aos estímulos e conseqüentemente ao aparecimento de sintomas psicóticos (PALANIYAPPAN e LIDDLE, 2012).

5.2.4- Correlações Entre Desempenho no Teste de Reconhecimento de Faces e Volume de SC nos Pacientes.

Não encontramos evidências que corroborassem nossa terceira hipótese, relacionando diretamente os prejuízos na cognição social e alterações de volume de SC, vistas nos pacientes com TB comparados aos controles. Podemos levantar diversas razões: associações entre testes neuropsicológicos e anormalidades estruturais podem não ser fáceis de constatar; os testes não refletem a natureza real das interações sociais; ou mesmo o tamanho da amostra.

Porém, observamos correlações do desempenho no teste ER40 com o volume de SC do giro fusiforme, o que podem apontar para alterações nos circuitos relacionados ao REF em pacientes com TB.

5.2.4.1- Correlação Inversa Entre Desempenho no Teste de Reconhecimento de Faces e Volume do Giro Fusiforme.

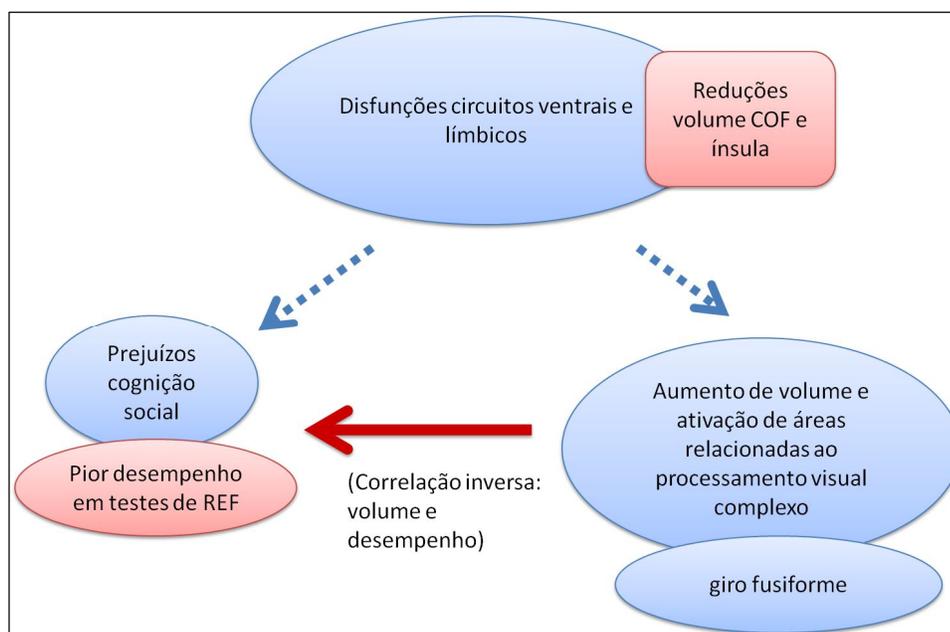
Vias corticais envolvendo o giro occipital inferior, o giro fusiforme, o sulco temporal superior e o giro temporal superior conduzem detalhadas informações perceptuais, essenciais para o REF (PALERMO e RHODES, 2007; VUILLEUMIER et al., 2001). O giro fusiforme participa do processamento perceptual de forma

decisiva e é ativado especificamente por faces (ADOLPHS, 2002a), parece realizar uma categorização inicial, refinada e global de características faciais durante o REF (PAVULURI et al., 2007).

Alguns estudos mostraram que pacientes com TB apresentavam maiores ativações em áreas relacionadas ao processamento visual complexo, como o giro fusiforme, e menores ativações no CPF e ínsula durante o REF, comparados aos controles (CHEN et al., 2011; PAVULURI et al., 2007). Pode haver um mecanismo compensatório de aumento na ativação de regiões relacionadas ao processamento visual secundário, diante de disfunções no funcionamento de circuitos relacionados a uma modulação complexa do processamento emocional (MAHLI et al., 2007).

Nossos achados indicam que quanto maior o volume do giro fusiforme pior o REF. Por um mecanismo compensatório, o volume do giro fusiforme poderia aumentar em resposta a disfunções de circuitos pré-frontais e límbicos, levando a uma possibilidade de conexão entre nossos achados de redução volumétrica na ínsula e COF e os achados de prejuízos no REF nos pacientes com TB (Figura 5). Outros estudos são necessários para testar essa hipótese.

Figura 5: Modelo hipotético em que disfunções ventrais e límbicas levariam a aumento compensatório de funcionamento de áreas relacionadas ao processamento visual complexo. Tais rearranjos das redes neurais estariam relacionados a prejuízos na cognição social, observados no TB. Em azul, hipóteses criadas a partir de dados da literatura (CHEN et al., 2011 PAVULURI et al., 2007) e em vermelho resultados desse estudo.



5.2.5- Heterogeneidade dos Achados de Neuroimagem Estrutural no TB

A maioria dos estudos indica que pacientes com TB têm alterações estruturais cerebrais, mas ainda existem muitas dúvidas.

Apesar de mais de vinte e cinco anos de pesquisas em neuroimagem estrutural no TB, ainda existe um considerável debate sobre a sensibilidade e a especificidade dos achados (KEMPTON et al., 2008).

A variabilidade dos achados pode estar relacionada à heterogeneidade metodológica (tipo de *scanner* de RM, forma de aquisição dos exames), analítica (região de interesse versus morfometria voxel a voxel), estatística (limitações de poder estatístico devido ao tamanho das amostras) ou clínica (falta avaliação de comorbidades, estágio ou subtipo da doença, uso da medicação) (KONARSKI et al., 2008).

Uma justificativa nada inédita, mas não menos importante para a heterogeneidade dos achados é a heterogeneidade do TB. Alguns autores cogitam a hipótese de que subtipos diferentes da doença compartilhem de algumas semelhanças, mas possuam diferentes anormalidades neurobiológicas (LI et al., 2011).

Além de todas as interferências já descritas temos que considerar que o desenvolvimento da SC encefálica pode influenciar os achados de estudos de neuroimagem. Estudos sugerem que a SC cortical se desenvolve em uma curva parabólica, em “U” invertido, não linear (o CPF atinge o pico aos 11 anos em mulheres e 12,1 em homens) (ALMEIDA et al., 2009). Isso pode explicar os diferentes achados na população pediátrica e de adultos (JAMES et al., 2011; LISY et al., 2011).

Não está claro se as alterações morfológicas em pacientes com TB são estáticas ou progressivas, se os achados são parte da fisiopatologia (neurodesenvolvimento) ou consequência de um epifenômeno da doença (neurodegeneração) (YATHAM et al., 2007).

Em relação à estabilidade temporal dos achados, estudos longitudinais observaram reduções em SC em algumas regiões córtico-límbicas em pacientes com TB com a progressão da idade (BLUMBERG et al., 2006; KALMAR et al., 2009; MOORHEAD et al., 2007, NERY et al., 2009). Outros estudos não observaram progressão das alterações de SC em pacientes com TB (HALLER et al., 2011; LISY

et al., 2011). Lisy e colaboradores, em 2011, realizaram o maior estudo longitudinal para avaliação de alterações morfológicas em pacientes com TB utilizando VBM. Seguiram 58 pacientes com TB, com idade média de 27 anos, por 33 meses. Observaram que ao exame inicial os pacientes apresentaram menores volumes de SC no CPF, giro temporal superior e inferior, núcleo caudado e amígdala. Porém, no seguimento os pacientes apresentaram um aumento proporcional de SC em comparação aos controles, especialmente os adolescentes e em áreas temporais e frontais. Redução foi observada em adultos no giro frontal superior. Além disso, aumento de volume do giro do cíngulo foi associado ao número de episódios depressivos.

Não está claro como progredem as alterações de volume no encéfalo de pacientes com TB. As evidências sugerem que elas não são estáticas, mas o fato de se modificarem com o tempo não significa que são progressivas no sentido neurodegenerativo. Os achados indicam que devemos esperar curvas não lineares, tanto como resultado do neurodesenvolvimento, como do efeito da doença e das medicações.

Outro importante fator a ser considerado é se as alterações morfológicas observadas em pacientes com TB são conseqüências do estresse crônico. Níveis elevados de cortisol foram associados à redução volumétrica hipocampal, da amígdala e CPF (KONARSKI et al., 2008)

Finalmente devemos considerar a possibilidade de erros tipo I (falso positivo) ou tipo II (falso negativo), devido ao grande número de variáveis em estudos individuais ou pequeno tamanho das amostras, respectivamente (KEMPTON et al., 2008) estarem influenciando os resultados heterogêneos dos estudos.

5.3- Limitações

Nosso estudo possui algumas limitações. Dessa forma, devemos ter cuidado ao inferir causas e conseqüências às alterações encontradas.

Primeiramente, podemos apontar que tentativas de solucionar alguns problemas podem gerar limitações inerentes ao desenho do estudo. Por exemplo, selecionar um grupo mais homogêneo pode contribuir para delimitar alterações relacionadas a determinados subgrupos, porém podemos ter criado um grupo não

representativo da realidade da doença, por exemplo, selecionando pacientes sem comorbidades.

Além disso, selecionamos uma amostra em uso de medicação, inclusive benzodiazepínicos. Sabemos que alguns medicamentos podem alterar os achados de estudos de VBM no TB (KEMPTON et al., 2008). Porém, selecionar pacientes virgens de tratamento é extremamente difícil. Se tivéssemos selecionado pacientes em primeiro episódio, ainda sem tratamento medicamentoso, seria uma amostra mais jovem, em que possíveis alterações associadas à progressão da doença não estariam presentes. Se fossem pacientes que tolerariam ficar sem medicação, poderíamos ter selecionado um grupo com doença de menor gravidade.

Outras limitações estão associadas ao fato do estudo ser transversal. Apenas um estudo longitudinal, acompanhando pacientes desde o início da doença por longos períodos, pode mensurar as interferências da medicação, ou inferir sobre a evolução das alterações no volume de SC em pacientes com TB.

Avaliamos 21 pacientes e 21 controles, uma quantidade de pacientes semelhante à utilizada na maioria dos estudos descritos na literatura. Kempton e colaboradores, em 2008, analisaram 141 estudos de neuroimagem morfológica no TB, incluindo 3509 pacientes, a média de pacientes avaliados em cada estudo foi de 24,9. Porém, amostras pequenas, como a nossa, podem facilitar a ocorrência de erros e não nos permitem maiores generalizações.

Apesar das limitações descritas, nossos resultados podem ser interpretados em combinação com estudos prévios, reforçando achados já descritos (KEMPTON et al., 2008). Não conhecemos nenhum estudo em população brasileira que avaliou o reconhecimento de emoções faciais e o volume de SC em componentes das redes neurais envolvidas no processamento emocional em pacientes com TB tipo I em eutímia, sem comorbidades, lateralidade direita e sem uso de antipsicóticos típicos.

6- CONCLUSÕES

Nossos achados reforçam a hipótese de que um desequilíbrio em circuitos neurais envolvendo áreas límbicas e do CPF ventral seja um importante marcador biológico para o TB (CHEN et al., 2011; HOUENOU et al., 2011). Além disso, encontramos evidências de que pacientes com TB apresentam prejuízos no REF. Apesar dos achados positivos, não conseguimos estabelecer correlações que possibilitassem inferir diretamente sobre mecanismos fisiopatológicos de tais prejuízos cognitivos. Futuros estudos são necessários para tentar elucidar as possíveis bases fisiopatológicas de prejuízos na cognição social em pacientes com TB.

7- REFERÊNCIAS

ADOLPHS R. Recognizing emotions from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. *Behaviour and Cognitive Neuroscience Reviews*, v. 1, n. 1, p.21-62, 2002a.

ADOLPHS R. Social cognition and the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, v. 3, 469-479, 1999.

ADOLPHS, R. Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, v. 12, n.2, p.169-77, 2002b.

ALMEIDA J. R.C.; AKKAL D.; HASSEL S.; TRAVIS M.J.; BANIHASSEMI L.; KERR N.; KUPFER D. J.; PHILIPS M. L. Reduced Gray matter volume in ventral prefrontal cortex but not amygdala in bipolar disorder: Significant effects of gender and trait anxiety. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, v. 171, p. 54-68, 2009.

ALTSHULER L.L.; BARTZOKIS G.; GRIEDER T.; CURRAN J; JIMENEZ T.; LEIGHT K.; WILKINS J.; GERNER R.; MINTZ J. MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biological Psychiatry*, v. 48, p. 147-162, 2000.

AMORIM P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v.22, n.3, p.106-15, 2000.

ARNONE D.; CAVANAGH J.; GERBER D.; LAWRIE S.M.; EBMEIER K.P.; MCCINTOSH A.M. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, v. 195, p. 194-201, 2009.

ASHBURNER J. A Fast Diffeomorphic Image Registration Algorithm. *NeuroImage*, v. 38, n.1, p. 95-113, 2007.

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

ASHBURNER J.; FRISTON K.J. Voxel-Based Morphometry - The Methods. *NeuroImage*, v. 11, p. 805-821, 2000.

ASHBURNER J., FRISTON K.J. Why voxel-based morphometry should be used. *NeuroImage*, v. 14, n.6, p. 1238-1243, 2001.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS NBR 6034: informação e documentação: índice: apresentação. Rio de Janeiro, 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 10520: informação e documentação: apresentação de citações em documentos. Rio de Janeiro, 2002.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6024: numeração progressiva das seções de um documento: procedimento. Rio de Janeiro, 2003.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6027: informação e documentação: sumário: apresentação. Rio de Janeiro, 2003.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6028: informação e documentação: resumo: apresentação. Rio de Janeiro, 2003.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR14724: informação e documentação: trabalhos acadêmicos: apresentação. Rio de Janeiro, 2011.

BECHARA A. The role of emotion in decision making: evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain and Cognition*, v. 55, p.30-40, 2004.

BECHARA A.; DAMASIO H.; DAMÁSIO A.R. Emotion, decision making and orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, v. 10, p. 295-307, 2000.

BLUMBERG H.P.; KRYSTAL J.H.; BANSAL R.; ET AL. Age, rapid cycling, and pharmacotherapy effects on ventral prefrontal cortex in bipolar disorder: a cross-sectional study. *Biological Psychiatry*, v. 59, p. 611–618, 2006.

BORA E., VAHIP S.; GONUL A. S.; AKDENIZ F.; ALKAN M.; OGUT M.; ERYAVUZ A. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 112, p. 110–116, 2005.

BORA E.; FORNITO A.; YÜCEL M.; PANTELIS C. Voxelwise metanalysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, v. 67, p. 1097–1105, 2010.

BOZIKAS V. P.; TONIA T.; FOKAS K.; KARAVATOS A.; KOSMIDIS M. H. Impaired emotion processing in remitted patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, v. 91, p. 53-56, 2006.

BRAMBILLA P.; HARENSKI K.; NICOLETTI M. A ET AL. Anatomical MRI study of basal ganglia in bipolar disorder patients. *Psychiatry Research*, v. 106, p. 65–80, 2001a.

BRAMBILLA P.; HARENSKI K.; NICOLETTI M.; MALLINGER A. G.; FRANK E.; KUPFER D. J.; KESHAVAN M. S.; SOARES J. C. MRI study of posterior fossa structures and brain ventricles in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*, v. 35, p. 313–322, 2001b.

BRAMBILLA P.; HARENSKI K.; NICOLETTI M.; SASSI R.B.; MALLINGER A.G.; FRANK E.; KUPFER D.J.; KESHAVAN M.S.; SOARES J.C. MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *Journal of Psychiatry Research*, v. 37, p. 287-295, 2003.

BRETT M.; JOHNSRUDE I.S.; OWEN A.M. The problem of functional localization in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 3, n.3, p. 243-9, 2002.

BROTMAN M. A.; GUYER A. E.; LAWSON E.; HORSEY S. E.; RICH B. A.; DICKSTEIN D. P.; PINE D. S.; LEIBENLUFT E. Facial Emotion Labeling Deficits in Children and Adolescents at Risk for Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, v. 165, p. 385–389, 2008b.

BROTMAN M. A.; RICH B. A.; GUYER A. E.; LUNSFORD J. R.; HORSEY S. E.; REISING M. M.; THOMAS L. A.; FROMM S.; TOWBIN K.; PINE D. S.; LEIBENLUFT E. Amygdala Activation During Emotion Processing of Neutral Faces in Children With Severe Mood Dysregulation Versus ADHD or Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, v. 167, p. 61–69, 2010.

BROTMAN M. A.; SKUP M.; RICH B. A.; BLAIR K. S.; PINE D. S.; BLAIR J. R.; LEIBENLUFT E. Risk for Bipolar Disorder Is Associated with Face Processing Deficits Across Emotions. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 47, n.12, p. 1455–1461, 2008a.

BUTTI C.; SANTOS M.; UPPAL N.; HOF PR. Von Economo neurons: Clinical and evolutionary perspectives. *Cortex*, 2011.(Epub ahead of print).

CHEN C.; LENNOX B.; JACOB R.; CALDER A.; LUPSON V.; BISBROWN-CHIPPENDALE R.; SULCKLING J.; BULLMORE E. Explicit and Implicit facial affect Recognition in Manic and depressed States of Bipolar Disorder: a Functional Magnetic resonance Imaging study. *Biological Psychiatry*, v. 59, p. 31-39, 2006.

CHEN C.H.; SUCKLING J.; LENNOX B. R.; OOI C.; BULLMORE ET. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, v. 13, p. 1–15, 2011.

CLARK L.; PHIL D.; SAHAKIAN B.J. Cognitive neuroscience and brain imaging in bipolar disorder. *Dialogues in Clinical Neurosciences*, v. 10, p. 153-163, 2008.

DAMÁSIO A. R. O erro de Descartes. Emoção, razão e cérebro humano. Editora Schwarcz, 1994. 330 p.

DARWIN C. A expressão das Emoções no homem e nos animais. Tradução Leon de Souza Lobo Garcia. São Paulo: Companhia das Letras, 1872. 375 p.

DAVIDSON R.J. Seven Sins in the study of emotion: correctives from affective neuroscience. *Brain and Cognition*, v. 52, p. 129-132, 2003.

DERNTL B, SEIDEL EM, KRYSPIN-EXNER I, HASMANN A, DOBMEIER M. Facial emotion recognition in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *British Journal of Clinical Psychology*, v. 48, p. 363-75, 2009.

DICKSTEIN D.P.; MILHAM M. P.; NUGENT A.C.; ET AL. Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder: results of a voxel-based morphometry study. *Archives of General Psychiatry*, v. 62, p. 734–741, 2005.

DURAN F. Análise morfométrica voxel-a-voxel de estudos de ressonância magnética do crânio em transtornos psiquiátricos e neurológicos: implementação e otimização de métodos. 2008.144. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Psiquiatria, São Paulo, 2008.

ELLISON-WRIGHT L.; BULLMORE E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, v. 177, p. 1-12, 2010.

EMERY N.J.; CAPITANIO J.P.; MASON W.A.; MACHADO C.J.; MENDOZA S.P.; AMARAL D.G. The effects of bilateral lesions of the amygdala on dyadic social interactions in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Behavioral Neuroscience.*, v. 115, n. 3, p. 515-44, 2001.

FARROW T.F.; WHITFORD T.J.; WILLIAMS L.M.; GOMES L.; HARRIS A.W. Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, v. 58, p. 713–723, 2005.

FORNITO A.; YUCEL M.; PATTI J.; WOOD S.J.; PANTELIS C. Mapping grey matter reductions in schizophrenia :an anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophrenia Research*, v. 108, p. 104-113, 2009.

FRANGO S. The Maudsley Bipolar Disorder Project. *Epilepsia*, v. 46 (Suppl. 4), p. 19–25, 2005.

FRISTON K.J.; HOLMES A.; POLINE J.B.; PRICE C.J.; FRITH C.D. Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *Neuroimage*, v.4, p. 223-35, 1996.

FRISTON K.J.; HOLMES A.P.; WORSLEY K.; POLINE J.B.; FRITH C.D.; FRACKOWIAK R.S. Statistic parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, v. 2, p. 189–210, 1995.

GALLESE V.,GOLDMAN A. Mirror neurons and simulation theory of mind reading. *Trends in Cognitive Sciences*, v. 2, p. 493-500,1999.

GETZ G.E.; SHEAR P.K.; STRAKOWSKI S.M. Facial Affect recognition in bipolar disorder. *Journal of International Neuropsychological Society*, v. 9, p. 623-632, 2003.

GOOD C.D.; JOHNSRUDE I.S.; ASHBURNER J.; HENSON R.N.A.; FRISTON K.J.; FRACKOWIAK R.S.J. A Voxel-Based Morphometry Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *Neuroimage*, v.14, p. 21-36, 2001.

GREEN M. J.; CAHIL C. M.; MAHLI G. S. The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder. *Journal of Affective disorders*, v. 103, p. 29-42, 2007.

GUR R.C.; SARA R.; HAGENDOORN M.; MAROM O.; HUGHETT P.; MACY L.; TURNER T.; BAJCSY R.; POSNER A.; GUR R.E. A method for obtaining 3-dimensional facial expressions and its standardization for use in neurocognitive studies. *Journal of Neuroscience Methods*, v.115, p: 137-143, 2002.

GUR R.E.; CALKINS M.E.; GUR R.C.; HORAN W.P.; NUECHTERLEIN K.H.; SEIDMAN L.J.; STONE W.S. The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, v. 33, n.1, p. 49-68, 2007a.

GUYER A. E.; MCCLURE E. B.; ADLER A. D.; BROTMAN M. A.; RICH B. A.; KIMES A. S.; PINE D. S.; ERNST M.; LEIBENLUFT E. Specificity of facial expression labeling deficits in childhood psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, v. 48, p. 863-871, 2007.

HAJEK T.; KOZENY J.; KOPECEK M.; ALDA M.; HÖSCHL C. Reduced subgenual cingulate volumes in mood disorders: a meta-analysis. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, v. 33, n.2, p. 91-9, 2008.

HALLER S.; XEKARDAKI A.; DELALOYE C.; CANUTO A.; LÖVBLAD K. O.; GOLD G.; GIANNAKOPOULOS P. Combined analysis of grey matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics in late-life bipolar disorder. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, p. 1-10, 2011.

HASSEL S.; ALMEIDA J. R. C.; KERR N.; NAU S.; LADOUCEUR C. D.; FISSELL K.; KUPFER D. J.; PHILLIPS M.L. Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: no associations with psychotropic medication load. *Bipolar Disorders*, v.10, p. 916–927, 2008.

HASSEL S.; ALMEIDA J. R.; FRANK E.; VERSACE A.; NAU S. A.; KLEIN C. R.; KUPFER D. J.; PHILLIPS M. L. Prefrontal cortical and striatal activity to happy and fear faces in bipolar disorder is associated with comorbid substance abuse and eating disorder. *Journal of Affective Disorders*, v. 118, n.1-3, p. 19-27, 2009.

HAXBY J.V. The perception of emotion and social cues in faces. *Neuropsychologia*, v. 45, n.1, p. 1, 2007.

HOUENOU J.; FROMMBERGER J.; CARDE S.; GLASBRENNER M.; DIENER C.; LEBOYER M.; WESSA M. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder:

evidence from two meta-analyses. *Journal of Affective Disorders*, v. 132, n. 3, p.344-55, 2011.

JAMES A.; HOUGH M.; JAMES S.; BURGE L.; WINMILL L.; NIJHAWAN S, MATTHEWS PM, ZAREI M. Structural brain and neuropsychometric changes associated with pediatric bipolar disorder with psychosis. *Bipolar Disorders*, v.: 13, p. 16–27, 2011.

JANNO S.; HOLI M.M.; TUISKU K.; WAHLBECK K. Validity os Simpson- Angus (SAS) in naturalistic schizophrenia population. *BMC Neurology*, v. 5, p. 1-9, 2005.

JARDRI R.; POUCHET A.; PINS D.; ET AL. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, v.168, p.73-81, 2011.

JOGIA J.; HALDANE M.; COBB A.; KUMARI V.; FRANGOU S. Pilot investigation of the changes in cortical activation during affect recognition with lamotrigine monotherapy in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, v. 192, p. 197–201, 2008.

KALMAR J.H.; WANG F.; SPENCER L.; ET AL. Preliminary evidence for progressive prefrontal abnormalities in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Journal of International Neuropsychological Society*, v. 15, p. 476–481, 2009.

KEMPTON M.J.; GEDDES J.R.; ETTINGER U.; WILLIAMS S.C.R.; GRASB P.M. Meta-analysis, Database, and Meta-regression of 98 Structural Imaging Studies in Bipolar Disorder. *Archives of General Psychiatry*,v. 65, n.9,p.1017-1032, 2008.

KONARSKI J.Z.; MCINTYRE R.S.; KENNEDY S.H.; RAFI-TARI S.; SOCZYNSKA J.K.; KETTER T.A. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disorders*, v. 10, p. 1–37, 2008.

LAHERA G.; RUIZ-MURUGARREN S.; IGLESIAS P.; RUIZ-BENNASAR C.; HERRERÍA E.; MONTES J.M.; FERNANDEZ-LIRIA A. Social cognition and global functioning in bipolar disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, v. 200, n. 2, p.135-141, 2012.

LAWRENCE N.S.; WILLIAMS A.M.; SURGULADZE S.; ET AL. Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biological Psychiatry*, v. 55, p. 578–587, 2004.

LEMBKE A.; KETTER T.A. Impaired Recognition of Facial Emotion in Mania. *American Journal of Psychiatry*, v. 159, p. 302-304, 2002.

LI M.; CUI L.; DENG W.; MA X.; HUANG C.; JIANG L.; WANG Y.; COLLIER D.A.; GONG Q.; LI T. Voxel-based morphometric analysis on the volume of gray matter in bipolar I disorder. *Psychiatry Research*, v.191, n.2, p. 92-7, 2011.

LISY M.E.; JARVIS K.B.; DELBELLO M.P.; MILLS N.P.; WEBER W.A.; FLECK D.; STRAKOWSKI S.M.; ADLER C.M. Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, v. 13, p. 396–405, 2011.

LOCHHEAD RA, PARSEY RV, OQUENDO MA, MANN JJ. Regional brain gray matter volume differences in patients with bipolar disorder as assessed by optimized voxelbased morphometry. *Biological Psychiatry*, v. 55: 1154–1162, 2004.

LOPEZ-LARSON M. P.; DELBELLO M.P.; ZIMMERMAN, M.E.; SCWIERS M.L.; STRAKOWSKI S.M. Regional prefrontal Gray and White matter abnormalities in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, v. 52, n.2, p.93-100, 2002.

LOUGHLAND C. M.; WILLIAMS L. M.; GORDON E. Schizophrenia and Affective Disorder Show Different Visual Scanning Behavior for Faces: A Trait versus State-Based Distinction. *Biological Psychiatry*, v.52, p.338-348, 2002.

LYOO I.K.; KIM M.J.; STOLL A.L.; ET AL. Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biological Psychiatry*, v. 55, p. 648–651, 2004.

MALHI G.S.; LAGOPOULOS J.; SACHDEV P.S.; IVANOVSKI B.; SHNIER R.; KETTER T. Is a lack of disgust something to fear? A functional magnetic resonance imaging facial emotion recognition study in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, v. 9, p. 345–357, 2007.

MARCHAND W.R.; YURGELUN-TODD D. Striatal structure and function in mood disorders: a comprehensive review. *Bipolar Disorders*, v. 12, p. 764–785, 2010.

MARTINO D.J. Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Research*, v. 189, p.379-384, 2011.

MATSUO K.; NICOLETTI M.; NEMOTO K.; ET AL. A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. *Human Brain Mapping*, v. 30, p. 1188–1195, 2009b.

MATSUO K.; NICOLETTI M.A.; PELUSO M.A.M.; HATCH J.P.; NEMOTO K.; WATANABE Y.; NERY F.G.; MONKUL E.S.; ZUNTA-SOARES G.B.; BOWDEN C.L.; SOARES J.C. Anterior cingulate volumes associated with trait impulsivity in individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, v. 11, p. 628–636, 2009a.

MCCLURE E. B.; POPE K.; HOBERMAN A. J.; PINE D. S.; LEIBENLUFT E. Facial Expression recognition in Adolescents with Mood and Anxiety Disorders. *American Journal of Psychiatry*, v. 160, p.1172-1174, 2003.

MCINTOSH A.M.; JOB D.E.; MOORHEAD T.W.; ET AL. Voxelbased morphometry of patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Biological Psychiatry*, v. 56, p. 544–552, 2004.

MONKUL E.S.; MATSUO K.; NICOLETTI M.A.; DIERSCHKE N.; HATCH J.P.,DALWANI M.; BRAMBILLA P.; CAETANO S.; SASSI R.B.; MALLINGER A.G.; SOARES J.C. Prefrontal Gray matter increases in healthy individuals after lithium

treatment: A voxel-based morphometry study. *Neuroscience Letters*, v. 429, p.7-11, 2007.

MOORHEAD T.W.; JOB D.E.; WHALLEY H.C.; SANDERSON T.L.; JOHNSTONE E.C.; LAWRIE S.M. Voxel-based morphometry of comorbid schizophrenia and learning disability: analyses in normalized and native spaces using parametric and nonparametric statistical methods. *Neuroimage*, v.22, n.1, p. 188-202, 2004.

NAKAMURA M.; SALISBURY D.F.; HIRAYASU Y.; BOUIX S.; POHL K.M.; YOSHIDA T.; KOO M.; SHENTON M.E.; MCCARLEY R.W. Neocortical Gray matter Volume in First-Episode schizophrenia and First-Episode Affective Psychosis: A Cross-Sectional and Longitudinal MRI Study. *Biological Psychiatry*, v. 62, p. 773-783, 2007.

NERY F.G.; CHEN H.H.; HATCH J.P.; NICOLETTI M.A.; BRAMBILLA P.; SASSI R.B.; MALLINGER A.G.; KESHAVAN M.S.; SOARES J.C. Orbitofrontal cortex gray matter volumes in bipolar disorder patients: a region-of-interest MRI study. *Bipolar Disorders*, v. 11, p.145–153, 2009.

NEVES, M.C.L.; LAUAR, H.; NICOLATO, R.; ROMANO-SILVA, M.A.; TREMEAU, F.; CORREA, H. Facial emotion recognition deficits in relatives of children with autism are not associated with 5HTTLPR. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v.33, n.3, p. 261-267, 2011.

NUGENT A.C.; MILHAM M.P.; BAIN E.E.; ET AL. Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry. *Neuroimage*, v. 30, p. 485–497, 2006.

OLDFIELD, RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, v. 9, n.1, p.97-113, 1971.

ORTIGUE S.; BIANCHI-DEMICHELI F. Why is spouse so predictable? Connecting mirror neuron system and self expansion model of lobe. *Medical Hypotheses*, v. 71, p.941-944, 2008.

PALANIYAPPAN L.; LIDDLE P.F. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, v.37, n.1, p. 17-27, 2012.

PALERMO R.; RHODES G. Are you always on my mind? A review of how face perception and attention interact. *Neuropsychologia*, v. 45, n.1, p.75-92, 2007.

PAVULURI M.N.; PASSAROTTI A. M.; HARRAL E M.; SWEENEY J. A. An fMRI Study of the Neural Correlates of Incidental Versus Directed Emotion Processing in Pediatric Bipolar Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 48, n.3, p. 308–319, 2009.

PEARSON G.D.; FOLLEY B.S. Schizophrenia, Psychiatric Genetics, and Darwinian Psychiatry: Na Evolutionary Framework. *Schizophrenia Bulletin*, v.34, p. 722-733, 2008.

PÉRICO C.A.M.; DURAN F.L.S.; ZANETTI M.V.; SANTOS L.C.; MURRAY R.M.; SCAZUFCA M.; MENEZES P.R.; BUSATTO G.F.; SCHAUFELBERGER M.S. A population-based morphometric MRI study in patients with first-episode psychotic bipolar disorder: comparison with geographically matched healthy controls and major depressive disorder subjects. *Bipolar Disorders*, v. 13, p. 28–40, 2011.

RADENBACH K.; FLAIG V.; SCHNEIDER-AXMANN T.; USHER J.; REITH W.; FALKAI P.; GRUBER O.; SCHERK H. Thalamic volumes in patients with bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, v. 260, n.8. p. 601–607, 2010.

RIZZOLATTI G.; CRAIGHERO L. The mirror neuron system. *Ann Ver.Neurosci*, v. 27, p. 1699-92, 2004.

ROCCA C.C.A.; VAN DEN HEUVEL E.; CAETANO S.C.; LAFER B. Facial emotion recognition in bipolar disorder: a critical review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 31, n.2, p. 171-80, 2009.

ROSA A.R; REINARES M.; MICHALAK E.E.; BONNIN C.M.; SOLE B.; FRANCO C.; COMES M.; TORRENT C.; KAPCZINSKI F.; VIETA E. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. *Value Health*, v.13, n.8, p. 984-8, 2010.

RYAN M.M.; LOCKSTONE H.E.; HUFFAKER S.J.; WAYLAND M.T.; WEBSTER M.J.; BAHN S. Gene expression analysis of bipolar disorder reveals downregulation of the ubiquitin cycle and alterations in synaptic genes. *Molecular Psychiatry*, v. 11, p. 965-978, 2006.

SAVITZ J.; DREVETS W.C. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the development-degenerative divide. *Neuroscience e.Biobehavioral.Reviews*, v. 33, p.699-771, 2009.

SAVITZ J.; NUGENT A.C.; BOGERS W.; ET AL. Amygdala volume in depressed patients with bipolar disorder assessed using high resolution 3T MRI: the impact of medication. *Neuroimage*, v. 49, n. 4, p. 2966-76, 2010.

SAX K.W.; STRAKOWSKI S.M.; ZIMMERMAN M.E.; DELBELLO M.P.; KECK PE J.R.; HAWKINS J.M. Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania. *American Journal of Psychiatry*, v. 156, p. 139–141, 1999.

SCHULKIN J.; THOMPSON B.L.; ROSEN J.B. Demythologizing the emotion: adaptation, cognition, and visceral representation of emotion in the nervous system. *Brain and Cognition*, v. 52, n.1, p. 15-23, 2003.

SIMPSON G.M.; ANGUS J.W.S. A Rating Scale for Extrapyrarnidal Side Effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 212, p. 11-19,1970.

SOARES J.C. Contributions from brain imaging to the elucidation of pathophysiology of bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 6, p. 171–180, 2003.

SOUZA S.B.C.; SONCINI N.; SCHONWALD S.; CHAVES M.L.F. Desempenho cognitivo de pacientes esquizofrênicos destros e voluntários saudáveis. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 27, p. 23-31, 2005.

STANFIELD A.C.; MOORHEAD T.W.J.; JOB D.E.; MCKIRDY J.; SUSSMANN J.E.D.; HALL J.; GILES S.; JOHNSTONE E.C.; LAWRIE S.; MCINTOSH A.M. Structural abnormalities of ventrolateral and orbitofrontal cortex in patients with familial bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, v. 11, p. 135–144, 2009.

SUMMERS M.; PAPADOPOULOU K.; BRUNO S.; CIPOLOTTI L.; RON M. A. Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. *Psychological Medicine*, v. 36, p.1799-1809, 2006.

TALAIRACH J.; TORNOUX P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. New York: Thieme Medical Publishers Inc, 1998.

TREVISANI D.P.; JOHNSON S.L.; Carver C.S. Positive Mood Induction and Facial Affect Recognition among students at risk for Mania. *Cognitive Therapy and Research*, v. 32(5), p. 639, 2008.

VASKINN A.; SUNDET K.; FRIIS S.; SIMONSEN C.; BIRKENAES A. B.; ENGH J. A.; JONSDOTTIR H.; RINGEN P. A.; OPJORDSMOEN S.; ANDREASEN O. A. The effect of gender on emotion perception in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 116, p. 263-270, 2007.

VENN H.R.; GRAY J.M.; MONTAGNE B.; MURRAY L.K.; BURT D.M.; FRIGERIO E.; PERRETT D.I.; YOUNG A.H. Perception of facial expressions of emotion in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, v. 6, p. 286-293, 2004.

VUILLEUMIER P.; ARMONY J.L.; DRIVER J.; DOLAN R.J. Effects of attention and emotion of face processing in the human brain. An event-related fMRI study. *Neuron*, v. 30, n.3, p. 829-41, 2001.

WILKE M.; KOWATCH R.A.; DELBELLO M.P.; MILLS N.P.; HOLLAND SK. Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results. *Psychiatry Research*, v. 131, p. 57–69, 2004.

YAMADA M.; HIRAO K.; NAMIKI C.; HANAKAWA T.; FUKUYAMA H.; HAYASHI T.; MURAI T. Social cognition and frontal lobe pathology in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, v. 35, n.1, p.292-8, 2007.

YATHAM L.N.; TORRES I.J.; MALHI G.S.; FRANGO S.; GLAHN D.C.; BEARDEN C.E.; BURDICK K.E.; MARTÍNEZ-ARA N. A.; DITTMANN S.; GOLDBERG J.F.; OZERDEM A.; AYDEMIR O.; CHENGAPPA K.N.R. The International Society for Bipolar Disorders–Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disorders*, v. 12, p. 351–363, 2010.

YU K.; CHEUNG C.; LEUNG M.; LI Q.; CHUA S., MCALONAN. Are bipolar disorder and schizophrenia neuroanatomically distinct? An anatomical likelihood meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 4, n.189, p.1-11, 2010.

YURGELUN-TODD D.A.; GRUBER S.A.; KANAYAMA G.; KILLGORE W.D.; BAIRD A.A.; YOUNG A.D. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders*, v. 2, p. 237-48, 2000.

8- ANEXOS

ANEXO A- Parecer de aprovação da pesquisa no Comitê de Ética da UFMG.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0431.0.203.000-10

Interessado(a): Prof. Fernando Silva Neves
Departamento de Saúde Mental
Faculdade de Medicina - UFMG

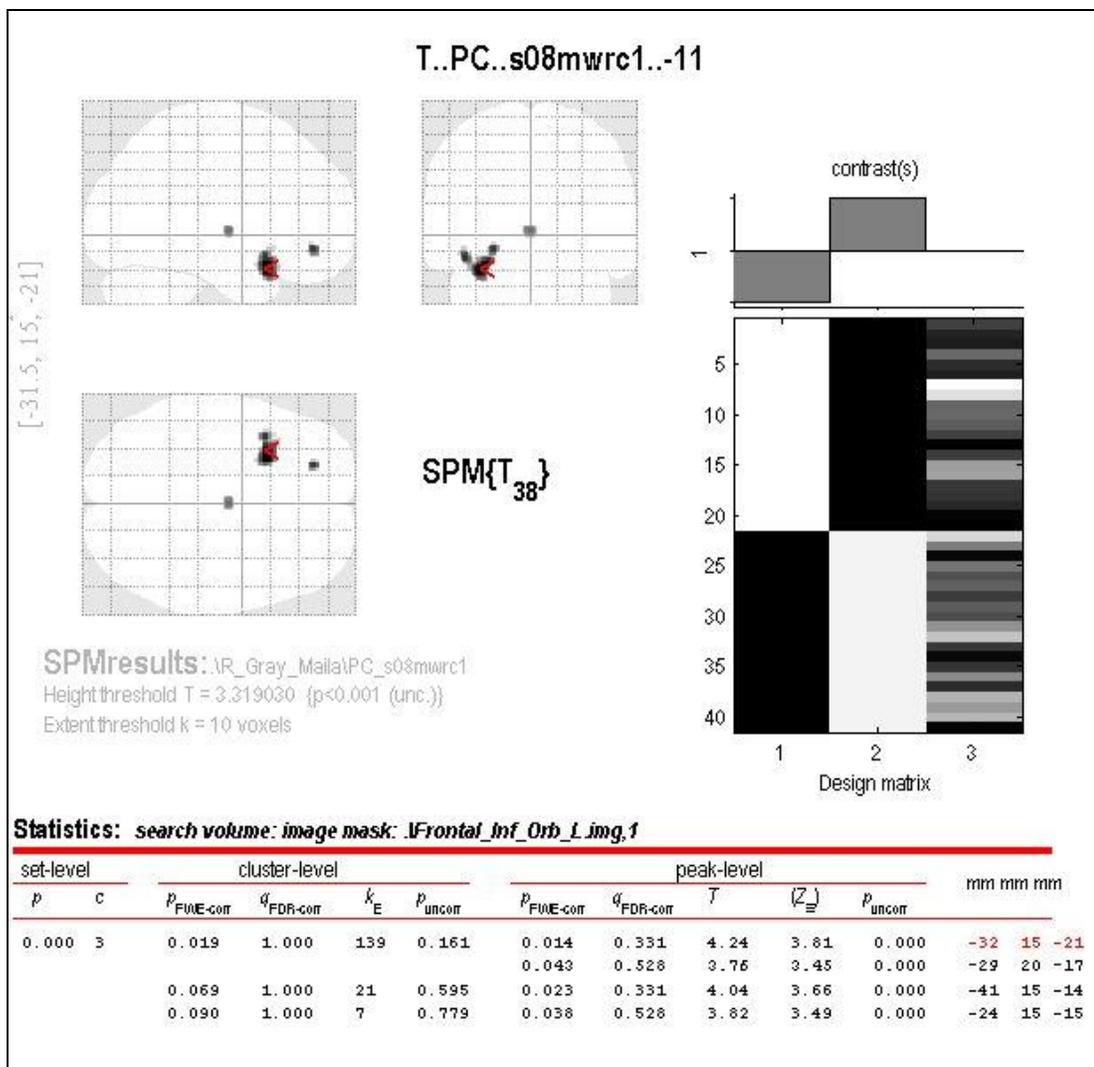
DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 12 de novembro de 2010, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Investigação da capacidade de reconhecimento de emoções faciais em pacientes com transtorno afetivo bipolar e controles saudáveis e seus possíveis determinantes genéticos e morfológicos**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

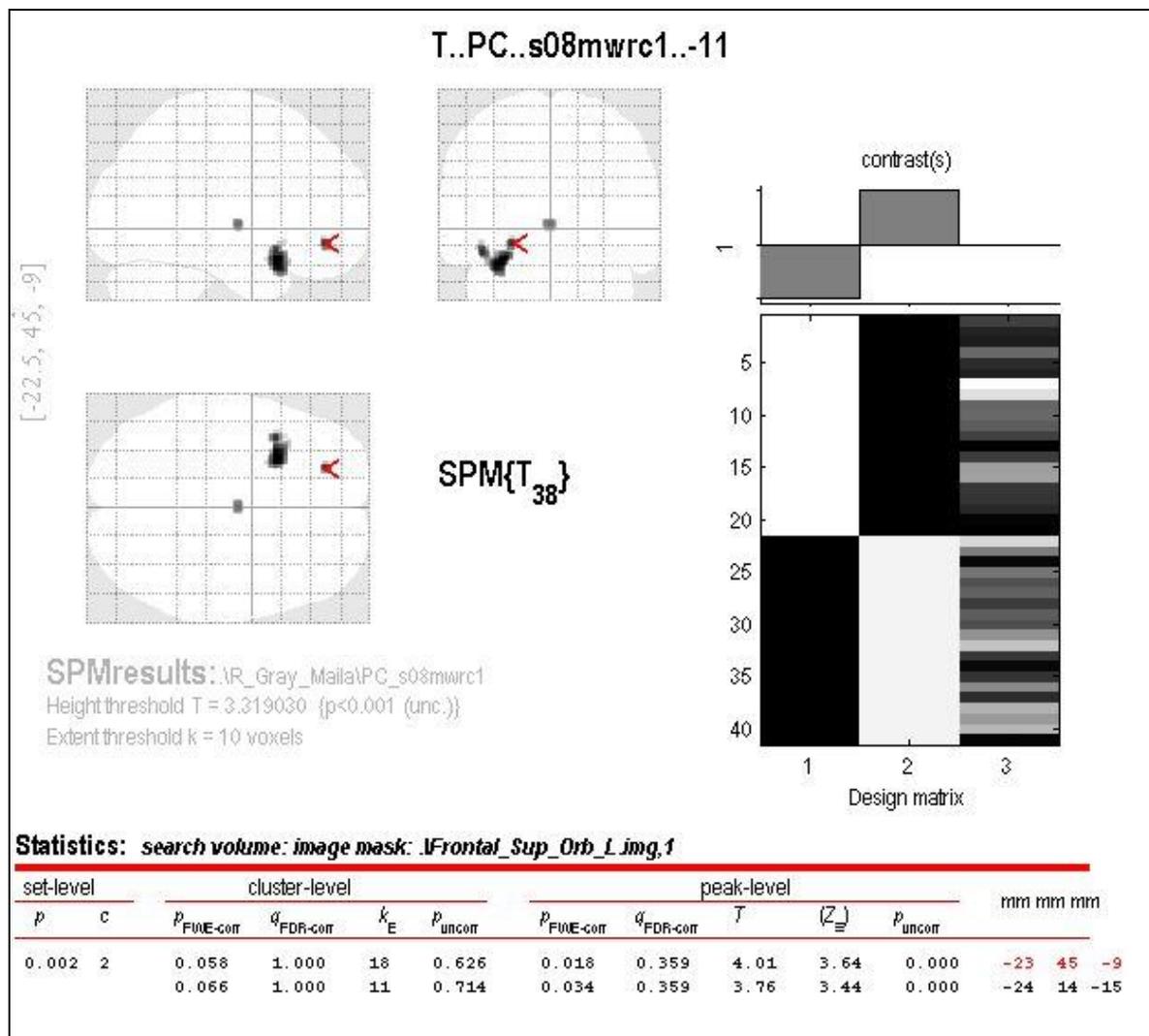
O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

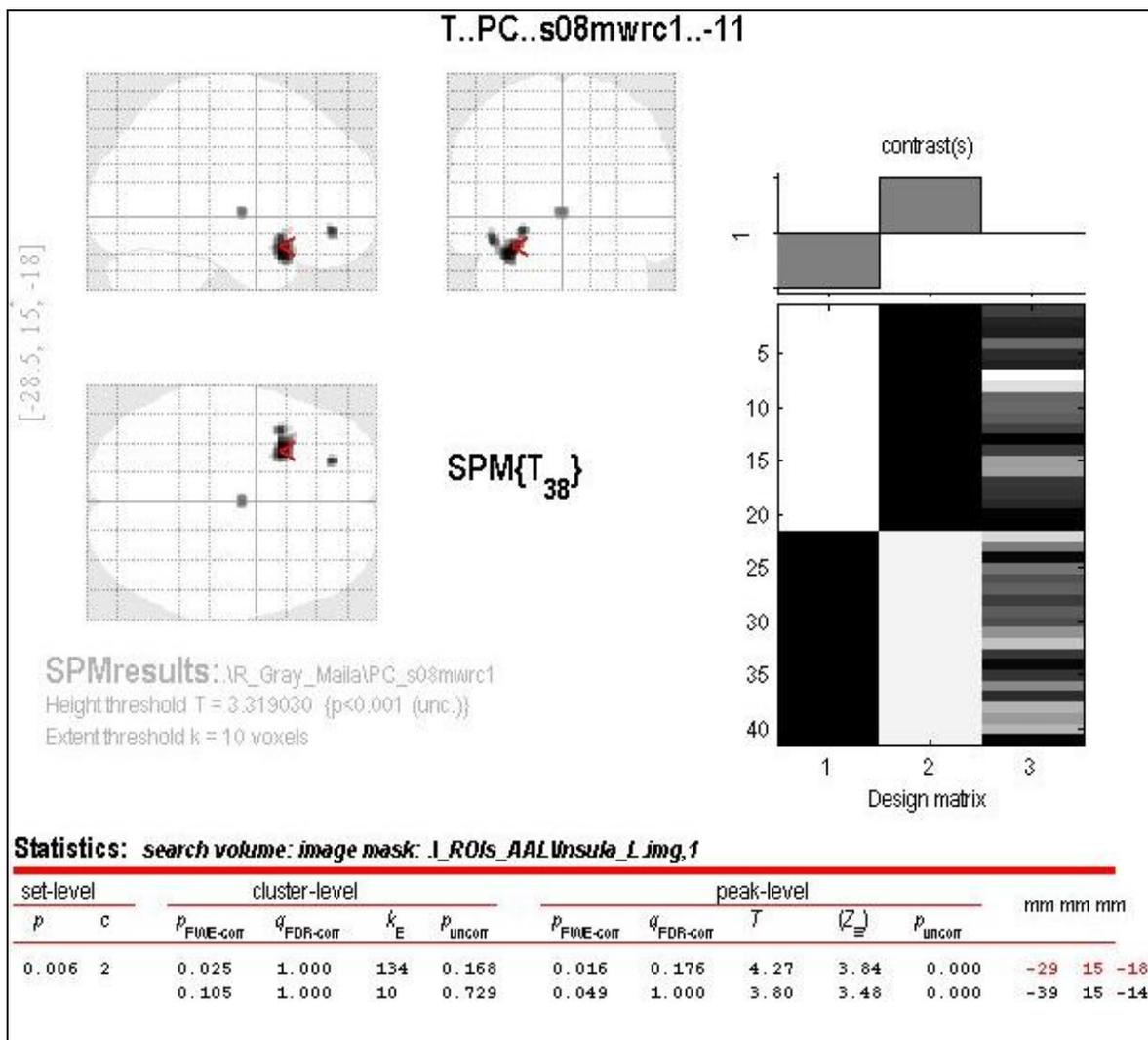
ANEXO B- Mapa estatístico mostrando redução volumétrica no COF inferior esquerdo em pacientes com TB comparados aos controles.



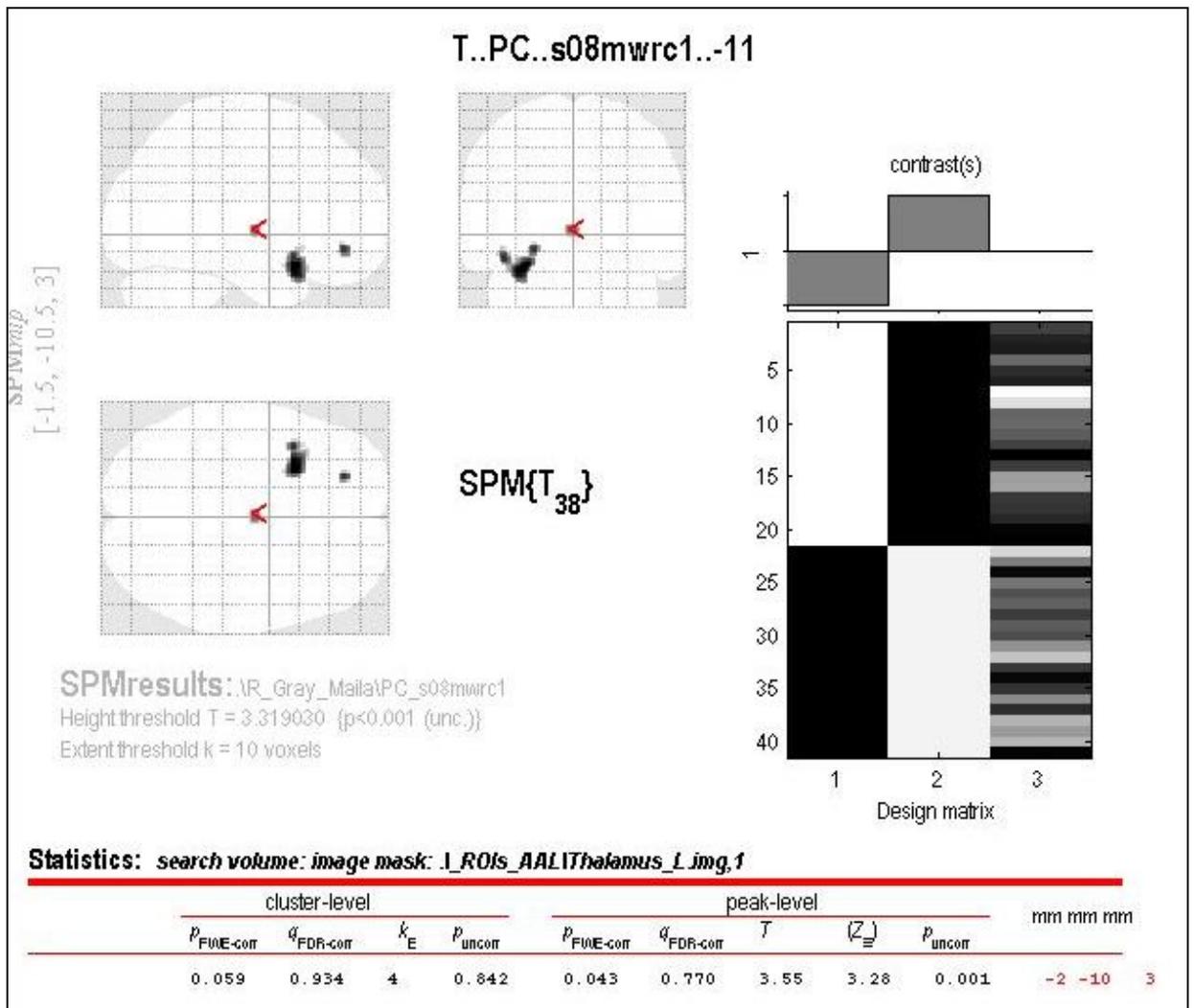
ANEXO C- Mapa estatístico mostrando redução volumétrica no COF superior esquerdo em pacientes com TB comparados aos controles.



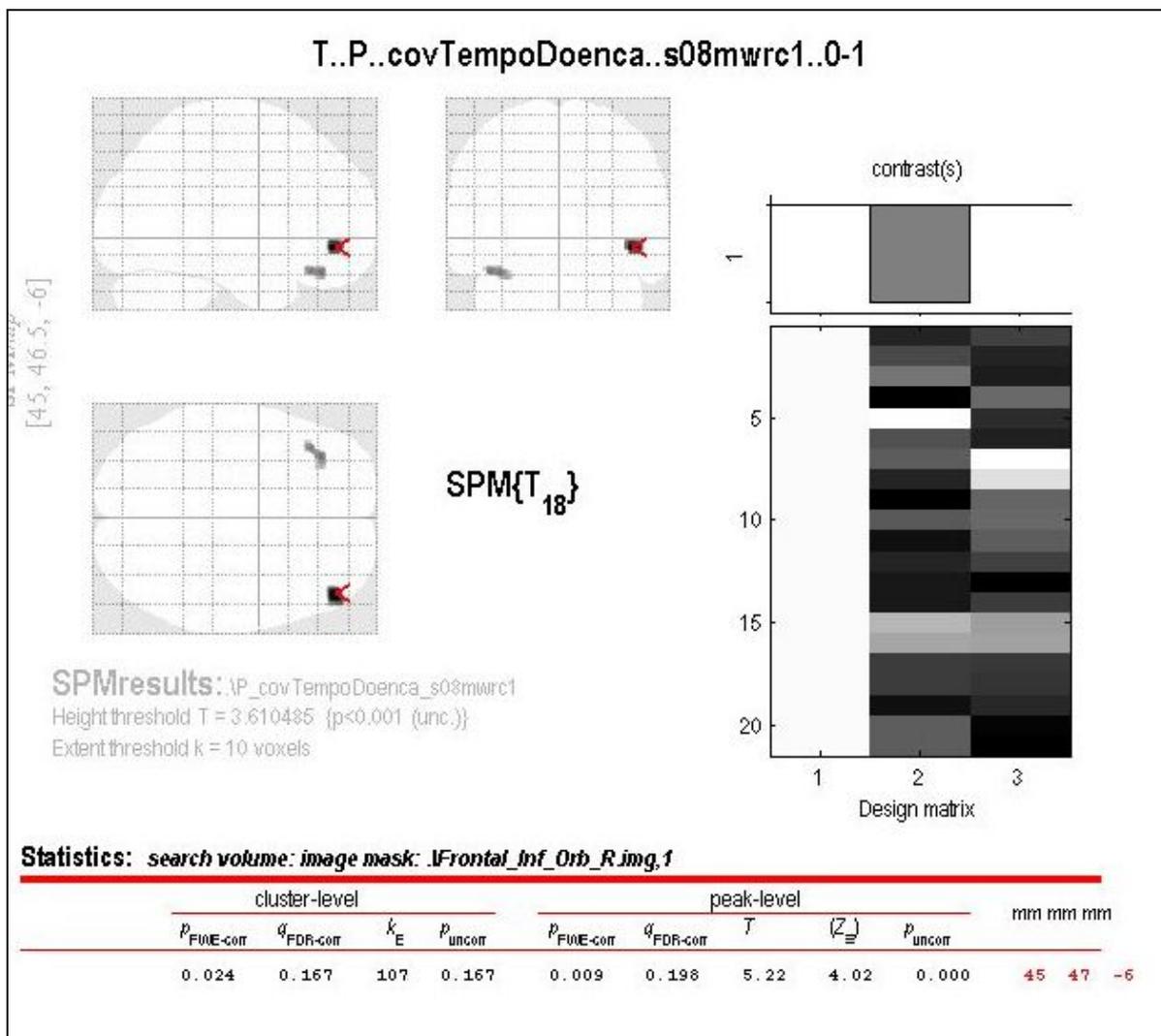
ANEXO D- Mapa estatístico mostrando redução volumétrica na ínsula esquerda em pacientes com TB comparados aos controles.



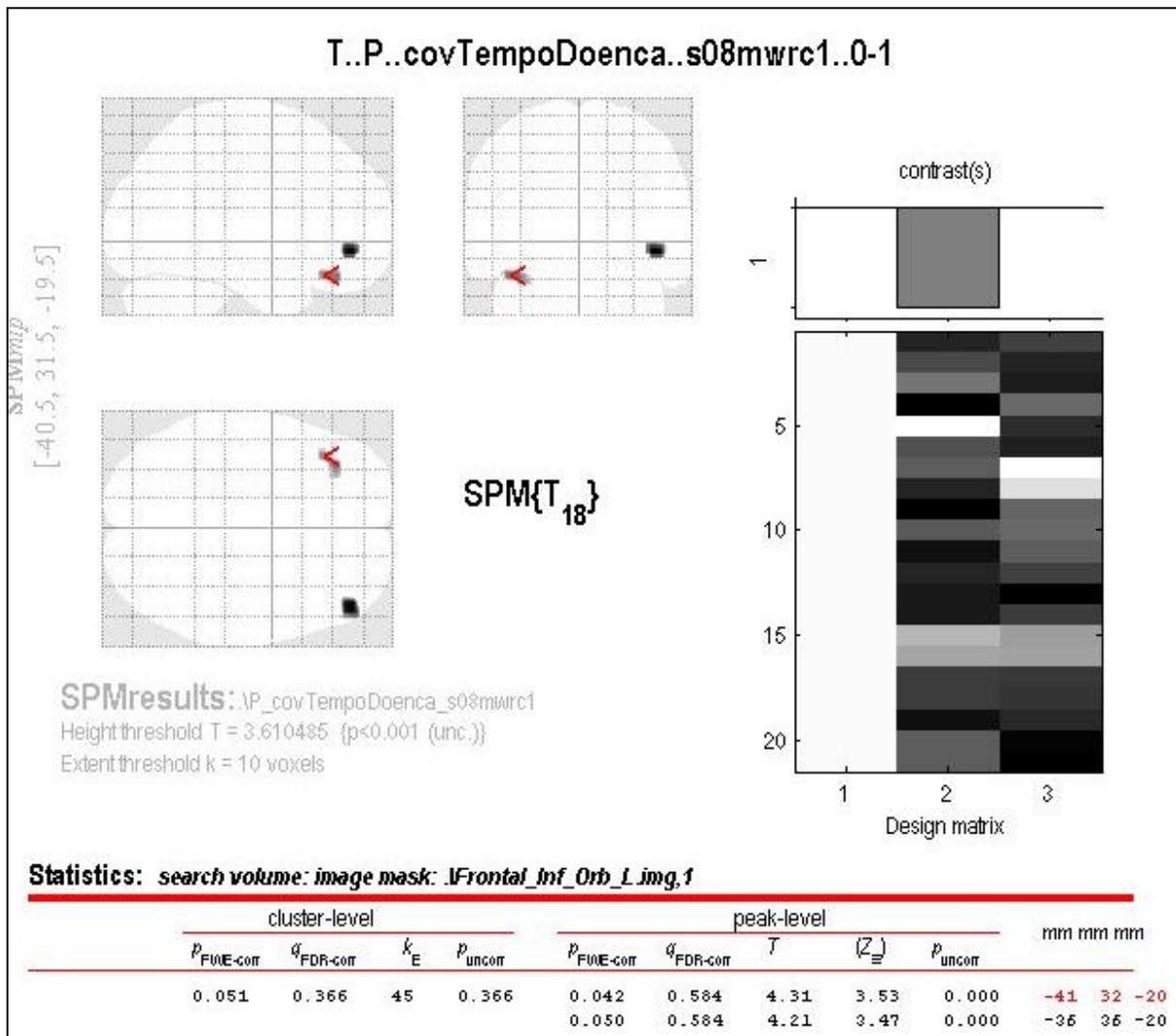
ANEXO E- Mapa estatístico mostrando redução volumétrica no tálamo à esquerda em pacientes com TB comparados aos controles.



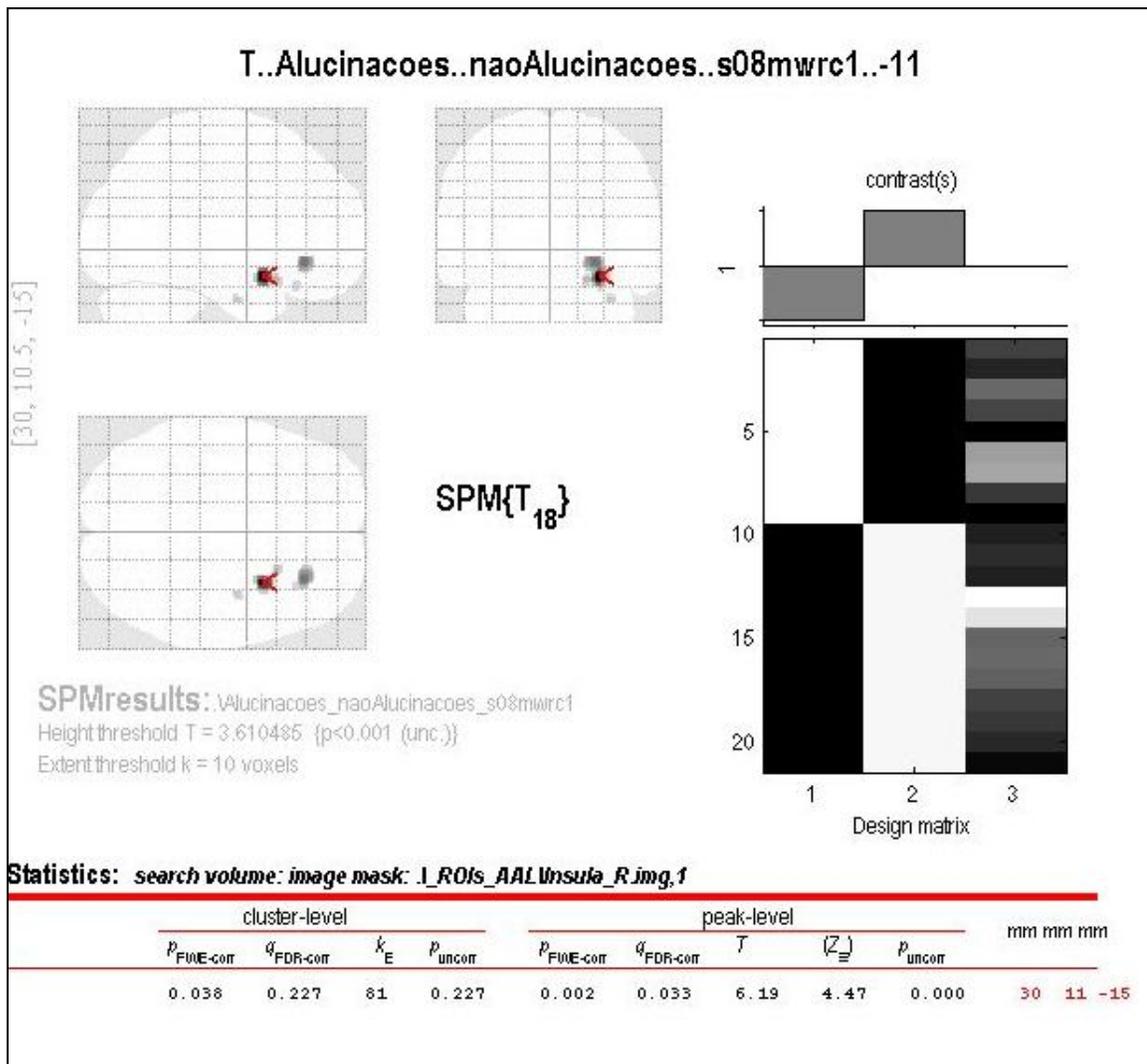
ANEXO F- Mapa estatístico mostrando correlação inversa entre volume do COF inferior direito e tempo de doença nos pacientes com TB.



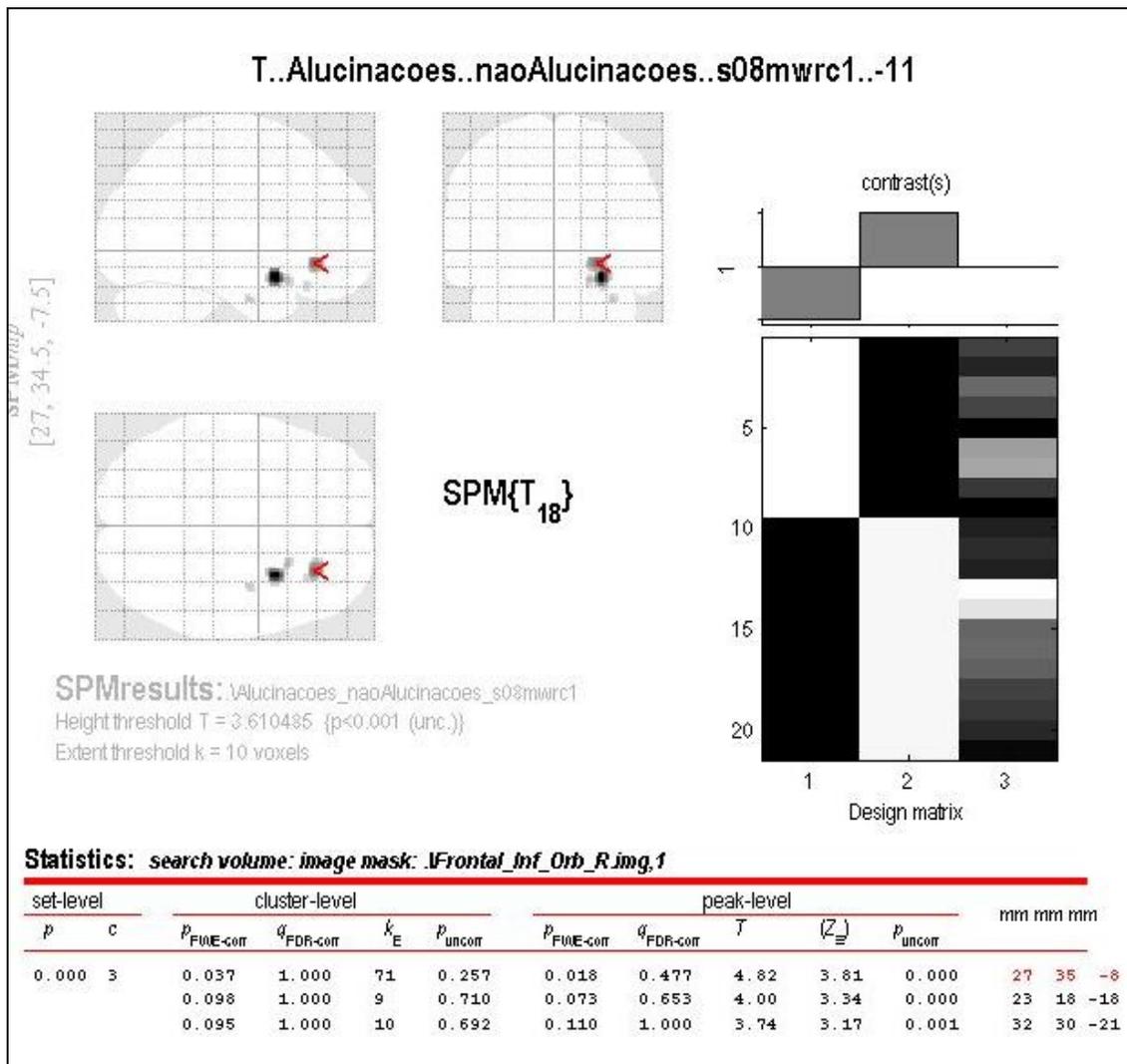
ANEXO G- Mapa estatístico mostrando correlação inversa entre volume do COF inferior esquerdo e tempo de doença nos pacientes com TB.



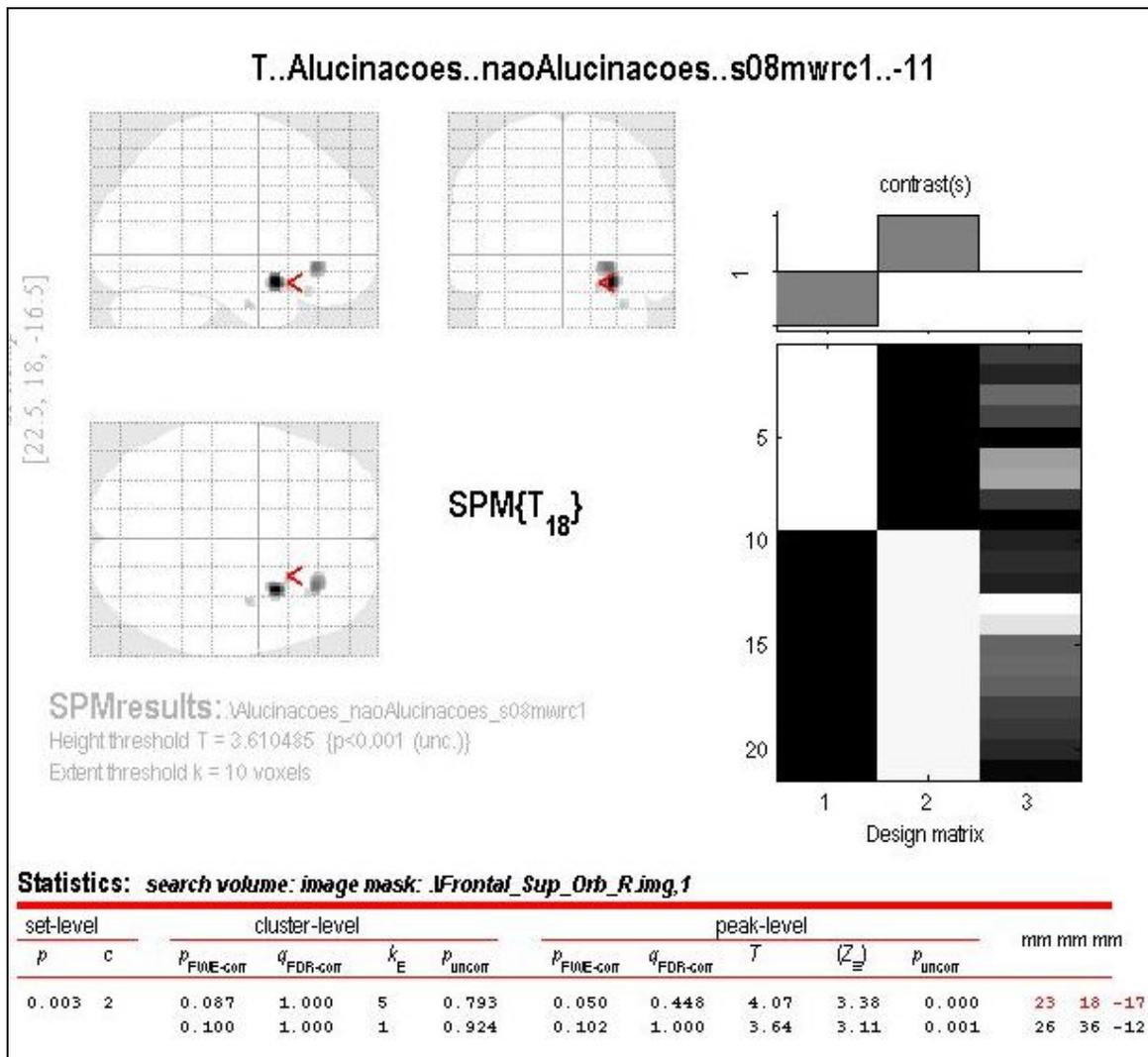
ANEXO H- Mapa estatístico mostrando comparação do volume de SC entre pacientes com TB com e sem história prévia de alucinações.



ANEXO I- Mapa estatístico mostrando comparação do volume de SC entre pacientes com TB com e sem história prévia de alucinações.



ANEXO J- Mapa estatístico mostrando comparação do volume de SC entre pacientes com TB com e sem história prévia de alucinações.



ANEXO K- Mapa estatístico das correlações entre volume de SC e desempenho no ER40.

