

**MARCUS VINICIUS ZANETTI**

**Classificação automatizada de padrões morfológicos cerebrais  
complexos em indivíduos com primeiro episódio psicótico: avaliação  
de desempenho diagnóstico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências

**Programa de Psiquiatria**

**Orientador: Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho**

**São Paulo**

**2012**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Zanetti, Marcus Vinicius

Classificação automatizada de padrões morfológicos cerebrais complexos em indivíduos com primeiro episódio psicótico : avaliação de desempenho diagnóstico / Marcus Vinicius Zanetti. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Psiquiatria.

Orientador: Geraldo Busatto Filho.

Descritores: 1.Psicoses 2.Reconhecimento automatizado de padrão  
3.Diagnóstico por imagem 4.Imagem por ressonância magnética  
5.Cérebro/anatomia & histologia 6.Esquizofrenia 7.Transtorno bipolar  
8.Depressão 9.Processamento de imagem assistido por computador

USP/FM/DBD-114/12

**DEDICATÓRIA**

---

A minha amada esposa Simone, com quem compartilho a minha vida.

A minha amada filha Melissa, maior fonte de motivação no meu dia a dia.

Aos meus pais, Florisvaldo e Darlei, que sempre se sacrificaram para que os filhos  
pudessem ter a melhor educação.

## AGRADECIMENTOS

---

Ao Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho, por todo o estímulo, ensinamento e amizade, que contribuíram de forma fundamental para o psiquiatra e pesquisador que eu sou hoje.

A minha esposa Simone, pelo contínuo apoio, carinho e companheirismo, mesmo nas horas mais difíceis.

A minha filha Melissa, pela alegria contagiante que me energiza todas as manhãs.

Aos meus pais, Florisvaldo e Darlei, por todo o amor e incansável dedicação como pais e avós.

Ao meu irmão Igor, pela amizade e companheirismo de toda uma vida.

Aos meus padrinhos, Edgar e Marli, pelo incensáveis apoio e carinho durante toda a minha vida.

Ao Prof. Dr. Christos Davatzikos e a toda equipe do *Section of Biomedical Image Analysis* (SBIA) da Universidade da Pensilvânia, que propiciaram todas as condições técnicas necessárias para o desenvolvimento da minha tese, além do apoio inestimável em minhas pesquisas.

Aos Doutores Ariel Bogochvol, Oswaldo Ferreira Leite Netto, Renato Del Sant e Renato Luiz Marchetti e aos Professores Francisco Lotufo Netto, Hélio Elkis, Renério Fraguas Júnior, Valentim Gentil Filho e Wagner Farid Gattaz, por toda supervisão, estímulo e ensinamentos desde a época da residência médica e preceptoria.

Aos Professores Paulo Rossi Menezes, Márcia Scazufca e Maristela Schaufelberger Spanghero, e a toda equipe que participou do estudo sobre a incidência de transtornos psicóticos na cidade de São Paulo, por todo trabalho e suporte que permitiram que a presente tese fosse desenvolvida.

Aos membros da banca examinadora do meu exame de qualificação, Prof. Dr. Hélio Elkis, Prof. Dr. Carlos Eduardo Thomaz e Dr. Rodrigo Machado Vieira, pelos valiosos comentários e sugestões que enriqueceram substancialmente a minha tese.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por me conceder auxílio financeiro para o desenvolvimento da minha tese através da bolsa de doutorado.

Ao Wellcome Trust (Reino Unido) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelos financiamentos que propiciaram a realização dos projetos de pesquisa dos quais a presente tese se originou.

A toda equipe do Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM-21) e do Laboratório de Neurociências (LIM-27), pela amizade e suporte que possibilitam que as nossas pesquisas sejam desenvolvidas.

Ao Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e toda a sua equipe, por nos fornecer todo apoio físico e técnico para o desenvolvimento de pesquisas com imagem cerebral.

A Eliza Fukushima e Isabel Ataíde, por toda atenção, ajuda e carinho durante o decorrer do meu doutorado.

A Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por oferecer a estrutura necessária para o meu desenvolvimento acadêmico e profissional desde a época do curso médico.

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

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

## SUMÁRIO

|  |             |
|--|-------------|
| <b>Lista de figuras.....</b>   | <b>ix</b>   |
| <b>Lista de tabelas.....</b>   | <b>x</b>    |
| <b>Resumo.....</b>   | <b>xi</b>   |
| <b>Summary.....</b>  | <b>xiii</b> |
| <b>1. INTRODUÇÃO.....</b>  | <b>01</b>   |
| 1.1 Psicoses: Dados Epidemiológicos.....   | 01          |
| 1.2 Achados de Neuroimagem em Transtornos Psicóticos.....  | 02          |
| 1.3 Métodos de Processamento e Análise de Imagens Cerebrais.....                                       | 06          |
| 1.4 Aplicações de Classificadores de Padrões Neuroanatômicos em<br>Transtornos Neuropsiquiátricos..... | 13          |
| 1.5 A importância do uso de desenhos epidemiológicos em estudos caso-<br>controle.....                 | 17          |
| <b>2. OBJETIVOS E HIPÓTESES.....</b>   | <b>19</b>   |
| <b>3. MÉTODOS.....</b>   | <b>21</b>   |
| 3.1 Desenho do Estudo.....   | 21          |
| 3.2 Instrumentos de Avaliação Clínica.....   | 23          |
| 3.3 Descrição da Amostra.....  | 25          |
| 3.4 Aquisição de Imagens Cerebrais.....  | 32          |
| 3.5 Processamento e Análise das Imagens de Ressonância Magnética.....                                  | 32          |
| 3.6 Análise por Curva ROC.....   | 39          |
| <b>4. RESULTADOS.....</b>  | <b>41</b>   |
| 4.1 Desempenho diagnóstico na comparação entre Esquizofrenia/ Transtorno                               |             |

|  |           |
|--|-----------|
| Esquizofreniforme, Transtorno Bipolar tipo I, Depressão Maior psicótica e Controles.....   | 41        |
| 4.2 Padrão de alterações morfológicas que melhor diferencia indivíduos com esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme dos controles.....    | 43        |
| 4.3 Desempenho do classificador na predição de prognóstico de 1 ano após o primeiro episódio de esquizofrenia.....                           | 45        |
| <b>5. DISCUSSÃO.....</b>   | <b>47</b> |
| 5.1 Contextualização dos presentes achados na literatura prévia.....   | 47        |
| 5.1.1 Classificação de padrões neuroanatômicos em esquizofrenia.....   | 47        |
| 5.1.2 Mapa espacial discriminatório.....   | 49        |
| 5.1.3 Classificação de padrões relacionados ao prognóstico após 1 ano.....   | 50        |
| 5.1.4 Classificação de padrões neuroanatômicos nas psicoses afetivas.....  | 51        |
| 5.2 Fatores da amostra e metodologia empregada que podem ter contribuído para os presentes resultados.....                                   | 52        |
| 5.3 Limitações do presente estudo.....   | 53        |
| <b>6. CONCLUSÕES.....</b>  | <b>55</b> |
| <b>7. REFERÊNCIAS.....</b>   | <b>56</b> |
| <b>APÊNDICE I – Revisão diagnóstica dos grupos de pacientes durante o seguimento de 1 ano após o primeiro episódio</b>                       |           |
| <b>APÊNDICE II – Tabela de contingência para um teste diagnóstico e as medidas mais comuns para avaliar o desempenho de um classificador</b> |           |



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Rotina de processamento e análise das imagens T1-SPGR de ressonância magnética.....33**
- Figura 2. Exemplo de mapas volumétricos RAVENS de substância cinzenta (A), substância branca (B) e ventrículos cerebrais (C) antes (acima) e após (abaixo) a suavização com kernels Gaussianos de 8mm.....36**
- Figura 3. Curvas ROC para as comparações entre os grupos Esquizofrenia/ Transtorno Esquizofreniforme (ESQ), Esquizofrenia/ Transtorno Esquizofreniforme Não-Remitidos em T1 (ESQ-NR), Transtorno Bipolar tipo I (TB-I), Depressão Maior (DM) psicótica e Controles.....42**
- Figura 4. Mapa espacial discriminatório mostrando as alterações volumétricas observadas na substância cinzenta (A), substância branca (B) e ventrículos cerebrais (C) dos pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme em comparação com controles saudáveis. Os conjuntos de voxels cerebrais que contribuíram significativamente para a discriminação entre grupo foram sobrepostos a imagem molde do MNI. A importância relativa de cada região para a classificação entre grupos é traduzida aqui em uma escala de -1 a +1, refletida na intensidade de brilho de cada conjunto de voxels. Cor vermelha denota aumento de volume, enquanto a cor azul reflete redução volumétrica nos pacientes em relação aos controles. As imagens encontram-se em convenção radiológica (lado esquerdo do cérebro corresponde ao lado direito da figura).....44**
- Figura 5. Curva ROC para a análise entre pacientes com Esquizofrenia/ Transtorno Esquizofreniforme Remitidos (ESQ-R) X Não-Remitidos (ESQ-NR) em T1.....46**

**LISTA DE TABELAS**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Tabela 1. Principais diferenças entre a metodologia do VBM tradicional e os classificadores de padrões neuroanatômicos.....</b>   | <b>12</b> |
| <b>Tabela 2. Outros métodos para classificação de padrões neuroanatômicos e suas aplicações clínicas.....</b>  | <b>13</b> |
| <b>Tabela 3. Características clínicas e demográficas dos grupos de pacientes com transtornos psicóticos e controles (T0).....</b>  | <b>27</b> |
| <b>Tabela 4. Características clínicas e demográficas dos subgrupos de pacientes com esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme remitidos e não-remitidos em T1.....</b>                       | <b>30</b> |
| <b>Tabela 5. Desempenho diagnóstico do classificador de padrões neuroanatômicos na esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme, transtorno bipolar tipo I e depressão maior psicótica.....</b> | <b>41</b> |
| <b>Tabela 6. Desempenho diagnóstico do classificador de padrões neuroanatômicos na comparação esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme remitidos X não-remitidos.....</b>                   | <b>45</b> |

## RESUMO

ZANETTI, MV. *Classificação automatizada de padrões morfológicos cerebrais complexos em indivíduos com primeiro episódio psicótico: avaliação de desempenho diagnóstico* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2012.

**INTRODUÇÃO:** Os transtornos mentais psicóticos são condições frequentes na população em geral e estão associados à grande morbidade e elevadas taxas de comprometimento funcional, tornando-os um grave problema de saúde pública. O desenvolvimento de novos métodos de auxílio diagnóstico e prognóstico a prática clínica psiquiátrica – possibilitando que intervenções efetivas sejam feitas precocemente na história natural da doença – são, dessa forma, desejáveis. A classificação de padrões neuroanatômicos é uma robusta técnica para processamento e análise de imagens médicas que permite tanto a realização de comparações voxel-a-voxel entre grupos com alta dimensionalidade de variáveis, como a classificação individualizada das imagens. **OBJETIVOS:** Avaliar o desempenho diagnóstico de um classificador de padrões morfológicos complexos baseado em *support vector machine* (SVM) na discriminação entre diferentes transtornos psicóticos no momento do primeiro episódio, utilizando-se uma abordagem epidemiológica para a seleção de casos e controles, bem como na determinação de prognóstico de 1 ano em pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia. **MÉTODOS:** Uma amostra de 62 pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme, 23 casos de primeiro episódio de mania psicótica (transtorno bipolar tipo I, TB-I), e 19 indivíduos com depressão maior (DM) psicótica foram estudados com ressonância magnética (RM) estrutural de 1.5T, assim como um total de 89 controles residentes na mesma região dos casos. As imagens T1 foram inicialmente registradas a uma imagem molde comum através de um método com preservação de massa, permitindo a obtenção de volumes cerebrais regionais. Um classificador neuroanatômico multivariado baseado em redução de dimensionalidade e SVM foi utilizado para identificar o melhor conjunto de características morfológicas que diferencia cada transtorno psicótico (esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme, TB-I e DM psicótica) de subgrupos de controles saudáveis pareados por idade, gênero e anos de escolaridade. Os resultados obtidos pelo classificador foram, então, analisados com o auxílio de uma curva ROC, e um mapa espacial de alta dimensionalidade daquelas regiões cerebrais que constituem um padrão de distribuição tecidual cerebral característico de cada transtorno psicótico em relação aos controles foi gerado. **RESULTADOS:** O classificador obteve uma discriminação apenas modesta entre pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme e controles saudáveis, com uma medida de área sob a curva (AUC) de 0,75 e acurácia de 73,4%. O mapa espacial discriminatório resultante mostrou um padrão complexo de alterações volumétricas comprometendo regiões fronto-límbicas tanto de substância cinzenta como de substância branca cerebral bilateralmente, fascículos cerebrais associativos, terceiro ventrículo e o ventrículo lateral esquerdo. Um desempenho diagnóstico pobre foi observado nas comparações entre pacientes com TB-I e MD psicótica e controles. Além disso, o classificador baseado em SVM não conseguiu prever satisfatoriamente o prognóstico de 1 ano (evolução de remissão

versus não remissão) dos pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia. **CONCLUSÃO:** Utilizando uma amostra de pacientes com psicoses afetivas e não afetivas com características clínicas semelhantes aos pacientes vistos na nossa prática psiquiátrica (comorbidade com transtornos de uso de substâncias e curso clínico variável) e selecionados através de uma abordagem epidemiológica populacional, o classificador de padrões neuroanatômicos não obteve bom desempenho diagnóstico na discriminação entre as formas esquizofreniformes e afetivas de primeiro episódio psicótico, e também não conseguiu prever satisfatoriamente o prognóstico de 1 ano em primeiro episódio de esquizofrenia, utilizando apenas imagens estruturais de RM.

Descritores: psicoses; reconhecimento automatizado de padrão; diagnóstico por imagem; imagem por ressonância magnética; cérebro/anatomia & histologia; esquizofrenia; transtorno bipolar; depressão; processamento de imagem assistido por computador.

## SUMMARY

ZANETTI, MV. *Automated classification of complex morphological brain patterns in individuals with first-episode psychosis: assessment of diagnostic performance* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo”; 2012.

**INTRODUCTION:** Psychotic disorders are prevalent medical conditions in the general population, and are usually associated with high morbidity and functional impairment rates, which make them a major concern for public health. The development of new methods aiming to aid diagnostic and prognostic value in clinical psychiatric practice – thus allowing effective interventions at an early course of the illness – are, therefore, desirable. Neuroanatomical pattern classification is a powerful technique for image processing and analysis which allows both high-dimensional voxelwise group comparisons and classification of images at an individual basis. **OBJECTIVES:** To evaluate the diagnostic performance of a support vector machine (SVM)-based complex morphological pattern classifier was used to discriminate different non-affective and affective psychotic disorders at the first episode using a population-based approach to recruit both cases and healthy controls, and also to predict 1-year prognosis (i.e., remitting versus non-remitting course) in a group of patients with first-episode schizophrenia. **METHODS:** A sample of 62 patients with first-episode schizophrenia/ schizophreniform disorder, 23 cases presenting with their first-episode of psychotic mania (bipolar I disorder, BD-I) and 19 individuals with psychotic major depressive disorder (MDD) was studied with 1.5T structural magnetic resonance imaging (MRI), as well as a pool of 89 epidemiologically recruited controls. T1-weighted images were first registered to a common template through a robust mass-preserving routine allowing regional volumetric analysis. A high-dimensional multivariate classification method based on dimensionality reduction and SVM was employed to identify the best and most parsimonious set of morphological features that discriminate each psychotic group (schizophrenia/ schizophreniform disorder, BD-I & psychotic MDD) from subgroups of age, gender and educationally-matched healthy controls. The abnormalities’ scores generated by the classifier were analyzed with a ROC curve analysis and a high-dimensional spatial map of the brain regions that constitute a pattern of brain tissue distribution characteristic of each of the non-affective and affective groups relative to controls was created. **RESULTS:** The SVM-classifier afforded modest discrimination between subjects with first-episode schizophrenia/ schizophreniform disorder and controls, with an area under the curve (AUC) value of 0.75 and overall accuracy of 73.4%. The resulting discriminative spatial map revealed a complex pattern of regional volumetric abnormalities affecting both gray and white matter fronto-limbic regions bilaterally, long associative fasciculi, besides the third and lateral ventricles. A poor diagnostic performance was observed in the pairwise comparisons between BD-I and psychotic MDD versus controls. Also, the SVM-classifier failed to predict 1-year prognosis (remitting versus non-remitting course) in the first-episode schizophrenia group. **CONCLUSION:** The present results suggest that at the population level and using a “real world” sample of affective and non-affective psychotic patients with comorbid substance use disorders and variable disease course, we failed to achieve good discrimination between schizophreniform

and affective forms of first-episode psychosis, and also in predicting 1-year prognosis of first-episode schizophrenia patients, using structural images.

Descriptors: psychotic disorders; pattern recognition, automated; diagnostic imaging; magnetic resonance imaging; brain/ anatomy & histology; schizophrenia; bipolar disorder; depression; imaging processing, computer-assisted.

## **1- INTRODUÇÃO**

### **1.1 Psicoses: Dados Epidemiológicos**

Os transtornos mentais psicóticos são condições frequentes na população em geral, associados a grande morbidade e com pior prognóstico – incluindo resposta a tratamento, risco de recorrência e prejuízo funcional – quando comparados a outros transtornos psiquiátricos (American Psychiatric Association, 1994; Rössler et al, 2005). A prevalência de psicoses em geral ao longo da vida pode chegar a 3,5% na população em geral (Perala et al, 2007), sendo que o risco para o desenvolvimento de psicoses não-afetivas varia entre 0,5 e 2,3% na literatura (Kendler et al, 1996; Andrade et al, 2002; Kessler et al, 2005; Perala et al, 2007), enquanto o único estudo a avaliar a frequência global de psicoses afetivas encontrou uma prevalência de psicoses afetivas ao longo da vida de 0,62% (Perala et al, 2007). O risco cumulativo para o desenvolvimento de esquizofrenia, o transtorno psicótico mais frequente na população em geral, ao longo da vida foi estimado em 0,72% por uma meta-análise (Saha et al, 2005). A tendência à cronicidade e as elevadas taxas de comprometimento funcional aos quais estes transtornos estão associados fazem deles um grave problema de saúde pública, com altíssimos custos para a sociedade (Simon, 2003; Falkai et al, 2005). Porém, hoje existem robustas evidências sugerindo que intervenção precoce nos transtornos psicóticos está associada a uma melhor taxa de resposta ao tratamento farmacológico e evolução mais benigna (Marshall et al, 2005; Perkins et al, 2005; Clarke et al, 2006; Emsley et al, 2007; Whitty et al, 2008; Jeppesen et al, 2008; Melle et al, 2008).

O estudo das psicoses primárias – também chamadas de funcionais ou não-afetivas, como a esquizofrenia – e das psicoses afetivas – depressão e transtorno

bipolar psicóticos - possibilita um melhor entendimento da fisiopatologia cerebral associada a estas condições, a identificação de marcadores biológicos de vulnerabilidade para o desenvolvimento de psicose (endofenótipos) e também o desenvolvimento de métodos de auxílio diagnóstico. Neste sentido, observou-se um grande desenvolvimento das técnicas de neuroimagem nas últimas décadas, permitindo o estudo cada vez mais detalhado da estrutura e funcionamento do cérebro humano *in vivo*. Este desenvolvimento ocorreu tanto na tecnologia envolvida na aquisição de imagens cerebrais como no desenvolvimento de novos modelos para processamento e análise de imagens médicas (Busatto et al, 2008).

## **1.2 Achados de Neuroimagem em Transtornos Psicóticos**

Nas últimas décadas, a aplicação de técnicas de neuroimagem em estudos de pesquisa permitiu a identificação, de forma bastante consistente, de anormalidades cerebrais em grupos de pacientes portadores de transtornos afetivos e psicóticos comparados a controles saudáveis.

Diversos estudos utilizando ressonância magnética (RM) encontraram alterações cerebrais em indivíduos portadores de esquizofrenia, sendo que o achado estrutural mais replicado é o alargamento do sistema ventricular, principalmente ventrículos laterais e terceiro ventrículo, em comparação com controles saudáveis (Wright et al, 2000; Vita et al, 2006; Steen et al, 2006). Este alargamento ventricular é frequentemente acompanhado de reduções do volume cerebral total e de substância cinzenta cerebral (Wright et al, 2000; Vita et al, 2006; Steen et al, 2006). Reduções volumétricas em regiões como córtex frontal, amígdala, cíngulo anterior, hipocampo e giro parahipocampal, tálamo, córtex insular e giro temporal superior foram



consistentemente replicadas em estudos de pacientes com esquizofrenia, ganhando suporte também de meta-análises (Wright et al, 2000; van Haren et al, 2007; Glahn et al, 2008; Ellison-Wright et al, 2008; Bora et al, 2011a). Algumas destas anormalidades, principalmente alargamento de ventrículos e reduções de volume cerebral total e hipocampo, já estão presentes em pacientes com primeiro episódio psicótico e também em familiares não afetados (Vita et al, 2006; Steen et al, 2006; Ellison-Wright et al, 2008; Bora et al, 2011a). Reduções focais de substância cinzenta principalmente em córtex frontal e temporal esquerdos ocorrem associadas ao curso da esquizofrenia, e há evidências recentes na literatura indicando uma clara relação destas anormalidades com prognóstico: quanto mais pronunciadas estas alterações, maior o número de recorrências e hospitalizações, e pior a resposta ao tratamento com antipsicóticos (Mitelman et al, 2007; van Haren et al, 2007; Busatto et al, 2009).

Já no campo dos transtornos do humor, alterações morfométricas em estruturas fronto-límbico-estriatais foram freqüentemente descritas em pacientes com transtorno bipolar e depressão unipolar, incluindo reduções volumétricas de córtex pré-frontal, cíngulo anterior, tálamo, núcleo caudado e putâmen, amígdala, hipocampo e cerebelo (Beyer & Krishnan, 2002; Sheline, 2003; Hajek et al, 2005; Phillips et al, 2008; Bora et al, 2010 & 2011b). Porém, uma grande variabilidade de achados é observada entre os estudos, com baixa reprodutibilidade e muitos resultados negativos (Beyer & Krishnan, 2002; Sheline, 2003; McDonald et al, 2004a; Hajek et al, 2005; Bora et al, 2011b). No transtorno bipolar, quatro meta-análises de estudos empregando análises por região de interesse evidenciaram o alargamento de ventrículos laterais (Elkis et al, 1995; McDonald et al, 2004a;

Kemptom et al, 2008; Arnone et al, 2009) e a redução de volume cerebral total (Arnone et al, 2009) como achados morfométricos consistentemente replicados entre estudos. Porém, duas meta-análises recentes de estudos utilizando metodologias de análises automatizadas voxel-a-voxel demonstraram que o transtorno bipolar está associado a reduções focais de substância cinzenta no cíngulo anterior e insula (Ellison-Wright e Bullmore, 2010; Bora et al, 2010), sendo que apenas a alteração em córtex cingular anterior já está presente em pacientes de primeiro episódio (Bora et al, 2010). Já na depressão unipolar, os resultados de estudos de imagem estrutural cerebral parecem variar de acordo com a metodologia empregada e perfil clínico dos pacientes estudados: enquanto uma meta-análise de estudos por região de interesse encontrou a redução volumétrica dos hipocampos como achado mais consistente (Videbech and Ravnkilde, 2004), outra meta-análise recente que empregou metodologia voxel-a-voxel concluiu que reduções volumétricas de substância cinzenta em cíngulo anterior rostral foram o tipo de achado mais significativo quando pacientes com diferentes evoluções do transtorno depressivo foram analisados considerados em conjunto (Bora et al, 2011b). Porém, o mesmo estudo evidenciou que reduções em amígdala-giro parahipocampal estão presentes em amostras de pacientes virgens de tratamento com primeiro episódio de depressão, e reduções de substância cinzenta em córtex frontal dorsolateral ocorrem em populações de pacientes com antecedente de múltiplos episódios depressivos (Bora et al, 2011b). Poucos estudos até o momento avaliaram pacientes com depressão psicótica, sendo que os achados disponíveis sugerem que este subtipo de depressão esteja associado a reduções de substância cinzenta em amígdala e córtex frontal dorsolateral bilateralmente (Keller et al, 2008; de Azevedo-Marques Périco, 2011).

Existe, também, uma grande quantidade de evidência demonstrando a existência de anormalidades de substância branca cerebral na esquizofrenia (Walterfang et al, 2006; Bora et al, 2011), transtorno bipolar (McDonald et al, 2004b; Kemptom et al, 2008; Zanetti et al, 2009) e depressão unipolar (Ma et al, 2007; Wu et al, 2011; Korgaonkar et al, 2011). Estudos *post-mortem* encontraram alterações de tamanho e densidade de oligodendrócitos, bem como anormalidades na estrutura da bainha de mielina na substância branca de pacientes com esquizofrenia (Walterfang et al, 2006), enquanto anormalidades nas células da glia foram observadas em cérebros de indivíduos com transtorno bipolar (McDonald et al, 2004b). Estas alterações podem estar associadas a prejuízos de conectividade cerebral e constituírem substrato para os achados de perda de integridade estrutural em circuitos fronto-límbico-estriatais descritos em estudos empregando imagem por tensor de difusão (*diffusion tensor imaging*, DTI) nas duas condições (Zanetti et al, 2009; Ellison-Wright and Bullmore, 2009; Pérez-Iglesias et al, 2010; Bora et al, 2011; Vederine et al, 2011). Além disso, alterações volumétricas de substância branca estariam associadas a um risco genético elevado para o desenvolvimento de esquizofrenia (Hulshoff Pol et al, 2004 & 2006).

Poucos autores avaliaram sistematicamente presença de abuso ou dependência de substâncias e fatores de risco cerebrovasculares nos indivíduos selecionados, e grande parte destes estudos foram feitos com amostras pequenas e heterogêneas, pouco controladas para estágio/ tempo de evolução do transtorno, idade, gênero e comorbidades psiquiátricas. Além disso, existe uma grande variação entre os métodos de neuroimagem empregados na literatura o que, juntamente com os fatores descritos acima, deve contribuir substancialmente para falta de

consistência dos resultados (Zanetti et al, 2008). Outros fatores também importantes a serem ponderados na análise destes resultados são a ocorrência de alterações da maturação cerebral na esquizofrenia durante a 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> décadas de vida (van Haren et al, 2008), a existência de alterações volumétricas cerebrais potencialmente reversíveis e estado-dependentes em transtornos afetivos e psicóticos (Keshavan et al, 1998; Zanetti et al, 2009; Schaufelberger et al, 2011; Salvatore et al, 2011), além da influência de antipsicóticos e estabilizadores de humor na morfologia cerebral (Busatto et al, 2009; Bora et al, 2010; Ho et al, 2011).

### **1.3 Métodos de Processamento e Análise de Imagens Cerebrais**

Os dois tipos de análise de imagens cerebrais mais empregados na literatura até hoje para mensuração quantitativa e comparação entre grupos são métodos por região de interesse (*region-of-interest*, ROI) e voxel-a-voxel.

Os métodos por ROI envolvem a delimitação – frequentemente manual, mas também utilizando ferramentas padronizadas (círculos, quadrados, etc) – de estruturas anatômicas cerebrais visando a obtenção de medidas de área, volume ou intensidade de sinal. A grande vantagem deste método é a obtenção de valores absolutos para uma determinada estrutura, o que permitiria maior comparabilidade entre estudos. Porém, uma série de limitações diminui a sua aplicabilidade: como não é possível avaliar volumes regionais específicos no cérebro inteiro, é necessário ter uma hipótese *a priori* bem definida (o que não é adequado para estudos exploratórios); os resultados são muito dependentes do avaliador (escolha do corte, visualização e delimitação da estrutura), estando susceptíveis a erros humanos; é um método trabalhoso e demorado, não sendo ideal para grandes amostras; além

disso, diferentes estudos têm empregado limites anatômicos variados para a avaliação de uma mesma estrutura, limitando comparações futuras (Busatto et al, 2008). Outro potencial problema dos estudos empregando ROI é a possibilidade da anormalidade cerebral associada a uma determinada condição (esquizofrenia, por exemplo) ser menor do que o segmento cerebral delimitado ou espalhar-se além dos limites da ROI, reduzindo assim o poder estatístico da análise (Fan et al, 2007).

Como uma alternativa às medidas baseadas em ROI, desenvolveu-se, nas últimas décadas, técnicas de análise automatizadas que permitiram a realização de comparações voxel-a-voxel entre volumes regionais cerebrais sobre todo o encéfalo, sem a necessidade de definição de limites estruturais *a priori*. Inicialmente, esta metodologia foi desenvolvida para estudos de tomografia por emissão de pósitrons (*positron emission tomography*, PET) avaliando metabolismo cerebral de glicose e fluxo sanguíneo cerebral regional utilizando-se o programa *Statistical Parametric Mapping* (SPM) (Friston et al, 1990). O mesmo conceito foi posteriormente expandido para aplicação também para medidas de forma e morfometria em seqüências de RM estrutural, análise de RM funcional, e DTI (Wright et al, 1995; Friston et al, 1996; Zanetti et al, 2009). O uso desta análise voxel-a-voxel para a comparação de volumes regionais de substância cinzenta entre diferentes grupos de indivíduos é chamado de morfometria baseada em voxel (*voxel-based morphometry*, VBM) (Ashburner & Friston, 2000; Good et al, 2001). A técnica de VBM inicialmente envolve a transformação espacial das imagens de RM dos indivíduos em estudo em relação a um espaço anatômico comum, com o objetivo de se eliminar diferenças inter-individuais de tamanho e forma cerebral. Nesta etapa, também chamada de normalização ou registro espacial, as imagens são submetidas a

transformações lineares (ou rígidas, havendo apenas rotações e translações, podendo ser expressas por uma matriz 4x4) e não-lineares (ou elásticas, envolvendo modelos complexos de parametrização) para corresponderem anatomicamente a uma imagem modelo/ referência, que pode ser tanto uma imagem utilizada como referência internacionalmente (normalizada a um atlas estereotáxico) como uma imagem padrão criada especificamente para a amostra de indivíduos em estudo (Ashburner & Friston, 2000; Good et al, 2001). Em seguida, as imagens cerebrais de cada indivíduo são automaticamente segmentadas em seus três principais compartimentos – substância cinzenta, substância branca e espaço liquorico (incluindo os ventrículos cerebrais) – e submetidas à suavização com filtro Gaussiano de maneira uniforme para todos os compartimentos e regiões cerebrais (Ashburner & Friston, 2000; Good et al, 2001). Esta suavização tem como objetivo melhorar a distribuição de normalidade dos dados tanto morfométricos como de intensidade de sinal, permitindo assim uma análise paramétrica. Cada segmento cerebral pode, então, ser comparado voxel-a-voxel entre diferentes grupos de indivíduos, e os mapas estatísticos resultantes são sobrepostos a um espaço anatômico comum mostrando a localização de grupos de voxel onde diferenças significativas entre as medidas de interesse avaliadas (fluxo sanguíneo cerebral, volumes de substância cinzenta ou branca, entre outros) foram encontradas, utilizando-se um limiar estatístico predeterminado (Ashburner & Friston, 2000; Ashburner, 2009). O VBM apresenta algumas vantagens em relação aos métodos por ROI, já que é um método totalmente automatizado e, assim, independente de avaliador e adequado para o estudo de grandes amostras. Além disso, os métodos voxel-a-voxel permitem a investigação da presença de anormalidades cerebrais sobre todo o encéfalo de forma exploratória –

ou seja, sem a necessidade da definição de hipóteses *a priori* – e com grande reprodutibilidade (Busatto et al, 2008).

O método de VBM tradicional – baseado no programa SPM – apresenta, no entanto, uma série de limitações que podem dificultar a interpretação de seus resultados. Erros sistemáticos de registro podem ocorrer durante o processo de normalização espacial (Bookstein, 2001), especialmente em regiões cerebrais onde há grandes diferenças de tamanho e forma entre os grupos (Giuliani et al, 2005; Kennedy et al, 2009). Tais erros de registro podem afetar a validade das inferências estatísticas dos estudos de VBM e acarretar em resultados falso-positivos (Bookstein, 2001). Além disso, a segmentação pode apresentar problemas em regiões cerebrais onde o contraste entre as estruturas é pouco definido nas imagens de RM (Good et al, 2002; Kennedy et al, 2009). Por último, apesar da suavização com filtros Gaussianos ser necessária para melhorar a distribuição de normalidade dos dados e possibilitar, assim, a realização de análises estatísticas paramétricas, o uso de filtros com altos valores pode causar problemas na localização de diferenças volumétricas em regiões cerebrais de pequeno tamanho (Fan et al, 2007; Ushida et al, 2008).

Atualizações do método vêm sendo propostas na tentativa de se melhorar a qualidade dos processos de registro espacial e segmentação, permitindo assim uma maior adequação do VBM à variabilidade anatômica cerebral entre indivíduos (Ashburner & Friston, 2005; Ashburner, 2007; Ashburner, 2009). Porém, outras características inerentes ao método VBM limitam a sua efetividade na identificação de anormalidades cerebrais mais sutis e complexas, como aquelas possivelmente associadas aos transtornos psiquiátricos funcionais (Davatzikos, 2004; Lao et al, 2004; Fan et al, 2007). Primeiramente, a análise estatística dos métodos tradicionais

de VBM (programa SPM) é tipicamente baseada em modelos estatísticos lineares e na inferência de que os dados sigam uma distribuição Gaussiana (Davatzikos, 2004; Ashburner, 2009). Por último e talvez o mais importante, estes métodos examinam as imagens de RM considerando cada voxel individualmente e não ponderam possíveis inter-relações entre diferentes voxels, incluindo voxels de diferentes estruturas e compartimentos cerebrais – ou seja, são univariados (Ashburner & Friston, 2000; Lao et al, 2004; Fan et al, 2007). Isto por si só já limitaria a capacidade do VBM de detectar anormalidades em regiões de grande variabilidade inter-individual ou que ocorram unilateralmente no encéfalo (Davatzikos, 2004; Lao et al, 2004; Fan et al, 2007). Outro aspecto importante a ser ressaltado: os métodos VBM foram desenvolvidos para realizar comparações entre média de grupos e, assim, não são adequados para o diagnóstico de casos individuais (Busatto et al, 2008; Ashburner, 2009).

Novos métodos de processamento e análise de imagens cerebrais vêm sendo desenvolvidos nos últimos anos com o objetivo não só de identificar padrões de anormalidades cerebrais complexas, como também de permitir a categorização automatizada de imagens cerebrais estruturais (RM estrutural e DTI, por exemplo) e funcionais (RM funcional e Tomografia por Emissão de Pósitrons – PET, por exemplo), de forma a possibilitar a estimativa de desempenho diagnóstico de condições neuropsiquiátricas em nível individual (Busatto et al, 2008; Ashburner et al, 2009). Estes métodos, também conhecidos como **classificação de padrões neuroanatômicos**, baseiam-se em etapas de aprendizado computacional (*machine-learning techniques*), sendo o *Support Vector Machine* (SVM) a mais utilizada destas técnicas (Fan et al, 2007; Fu et al, 2008; Koutsouleris et al, 2009 & 2011a; Hahn et



al, 2011; Mourão-Miranda et al, 2011; Klöppel et al, 2011). O SVM é um método robusto de classificação de padrões que trabalha encontrando uma linha ou “fronteira de decisão” que melhor separa dois grupos (Lao et al, 2004). Esta fronteira pode ser representada por um hiperplano – no caso de classificadores lineares – ou por uma hipersuperfície de forma variável – quando o SVM não linear é empregado – onde vetores de alta dimensionalidade representando cada cérebro em estudo são projetados (Lao et al, 2004). Quando esta técnica é aplicada no estudo da morfometria cerebral, os valores de densidade tecidual dos três principais compartimentos cerebrais (substância cinzenta, substância branca e espaço liquorico) para cada voxel do cérebro são incorporados neste vetor. Diferentemente de outros classificadores baseados em hiperplanos, no entanto, o SVM foca sua análise naqueles cérebros (na verdade, nos vetores que os representam) – conhecidos como *support vectors* – que se encontram mais próximos ou quase sobrepostos a hipersuperfície que separa os dois grupos, amplificando as distâncias entre os vetores mais próximos de cada grupo. Dessa forma, classificadores baseados em SVM inerentemente concentram as suas análises nas diferenças volumétricas tênues entre os grupos e não em alterações morfométricas mais facilmente identificáveis, permitindo o reconhecimento de padrões neuroanatômicos sutis e complexos (Lao et al, 2004; Fan et al, 2005). Uma vez identificado o padrão morfológico que melhor diferencia os grupos em estudo, o classificador por SVM pode, então, classificar as imagens individualmente como pertencentes a um ou outro grupo específico, ou mesmo comparar estas a outros bancos de dados (Lao et al, 2004; Fan et al, 2005).

A Tabela 1 resume as principais diferenças entre o processamento empregado pelo VBM tradicional e os classificadores de padrões neuroanatômicos.

**Tabela 1. Principais diferenças entre a metodologia do VBM tradicional e os classificadores de padrões neuroanatômicos**

|  | <b>VBM Tradicional</b>   | <b>Classificadores</b>   |
|--|--|--|
| <b>Análise estatística</b>             | Univariada   | Multivariada   |
| <b>Padrão de Alterações Anatômicas</b> | Apenas Linear  | Linear e Não Linear  |
| <b>Suavização</b>                      | Uniforme   | Uniforme e Adaptativa  |
| <b>Desenho de Estudo</b>               | Comparação entre grupos, Análises de correlação e regressão linear | Comparação entre grupos/ Classificação Individualizada             |
| <b>Resultado Espacial</b>              | Probabilidade de localização do voxel no cérebro                   | Importância relativa na discriminação entre grupos (escore 0 to 1) |

Além do SVM, outros modelos matemáticos e estatísticos para reconhecimento de padrões anatômicos vêm sendo propostos e testados na busca por melhor poder discriminatório e resolução de dilemas clínicos, como o desenvolvimento de classificadores “cegos” (sem que o diagnóstico dos indivíduos seja informado), uso de imagens seriadas na predição de desfechos clínicos, e classificação baseada em árvores de decisão, conforme delineado na Tabela 2.

**Tabela 2. Outros métodos para classificação de padrões neuroanatômicos e suas aplicações clínicas**

| <b>Método</b>  | <b>Aplicação Clínica</b>   |
|--|--|
| <i>Kernel Canonical Correlation Analysis</i> (Hardoon et al, 2007)             | Discriminação “cega”, sem que os grupos sejam informados.  |
| <i>Maximum Uncertainty Linear Discrimination Analysis</i> (Thomaz et al, 2007) | Diferenciação entre grupos onde o número de observações é menor do que a quantidade de possíveis variáveis para discriminação. |
| <i>Relevance Vector Machine</i> (Wang et al, 2010)                             | Estimar estágio de doenças e prever prognóstico baseando-se em imagens seriadas.   |
| <i>Gaussian Process</i> (Marquand et al, 2010)                                 | Classificação baseada em árvores de decisão.   |

#### **1.4 Aplicações de Classificadores de Padrões Neuroanatômicos em Transtornos Neuropsiquiátricos**

A aplicação de classificação de padrões neuroanatômicos em imagens estruturais de RM no estudo de transtornos afetivos e psicóticos vem demonstrando um bom desempenho diagnóstico destes métodos na discriminação entre indivíduos com esquizofrenia crônica (Fan et al, 2007; Sun et al, 2009; Ingahlakar et al 2010) ou em risco para o desenvolvimento de psicose (Koutsouleris et al, 2009 & 2011a) e controles saudáveis.

Em estudos utilizando somente imagens T1 de RM 1.5T – amplamente disponíveis nos serviços médicos hoje – os classificadores de padrões morfológicos complexos diferenciaram satisfatoriamente pacientes portadores de esquizofrenia e controles saudáveis com uma acurácia de até 91,8% 4, (Fan et al, 2007; Sun et al,

2009). Além disso, dois estudos foram conduzidos pelo mesmo grupo (Koutsouleris et al, 2009 & 2011a), nos quais duas amostras diferentes (uma sediada em Munique, Alemanha, e outra coletada em Basel, Suíça) de adultos jovens em estado mental de risco (*at risk mental state*, ARMS) – caracterizado pela presença de sintomas psicóticos prodrômicos e sublimiães – foram seguidas um período de 4 anos. Nestes estudos, bons desempenhos diagnósticos foram observados ao se aplicar um classificador baseado em SVM na diferenciação entre indivíduos em ARMS e controles saudáveis (acurácia discriminatória de até 87%), assim como na predição de conversão futura para psicose (acurácia de até 84,2% na comparação entre indivíduos em ARMS que converteram e aqueles que não converteram) utilizando-se apenas as imagens obtidas no início do acompanhamento (Koutsouleris et al, 2009 & 2011a). Um estudo que utilizou apenas imagens de DTI para treinar um classificador baseado em SVM (Ingalhalikar et al, 2010) encontrou uma acurácia discriminatória de 90.6% na comparação entre pacientes com esquizofrenia crônica e controles, e de 89.6% na comparação entre indivíduos portadores de transtornos do espectro do autismo e controles. Curiosamente, os dois únicos estudos que até o momento aplicaram um classificador neuroanatômico na diferenciação entre pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia (Kasperek et al, 2011) ou primeiro episódio psicótico (Mourão-Miranda et al, 2011) e indivíduos saudáveis encontraram medidas de desempenho diagnóstico modestas, com acurácias máximas de, respectivamente, 72% e 54 - 67%.

No campo dos transtornos afetivos, dois estudos utilizaram classificadores baseados em SVM (Fu et al, 2008) e *Gaussian Process* (Hahn et al, 2011) para analisar imagens de RM funcional em indivíduos com transtornos depressivos.

Ambos obtiveram boa acurácia diagnóstica – 86% e 83%, respectivamente – na diferenciação entre pacientes e voluntários saudáveis (Fu et al, 2008; Hahn et al, 2011).

Recentemente, um estudo aplicou pela primeira vez um classificador de padrões neuroanatômicos na avaliação de transtornos de personalidade (Sato et al, 2011). Comparando 15 indivíduos com transtorno de personalidade anti-social e 15 voluntários saudáveis, os autores encontraram uma acurácia total de 80% na diferenciação entre os 2 grupos (Sato et al, 2011).

Outra área da neuropsiquiatria na qual os classificadores de padrões neuroanatômicos têm obtido resultados interessantes é a dos transtornos neurodegenerativos. Estudos recentes vêm um bom desempenho diagnóstico destes métodos na avaliação das seguintes situações clínicas:

- Acurácia de 90% na discriminação entre indivíduos com transtorno cognitivo leve (TCL) e controles saudáveis, com sensibilidade e especificidade > 85% (Davatzikos et al, 2008a), podendo chegar a 100% quando combinando imagens de RM estrutural e H<sub>2</sub><sup>15</sup>O-PET (Fan et al, 2008a);
- Taxa de Classificação de até 100%, com alta sensibilidade e especificidade, na diferenciação de pacientes tanto com Doença de Alzheimer (DA) como com demência frontotemporal de indivíduos cognitivamente preservados (Vemuri et al, 2008; Klöppel et al, 2008; Davatzikos et al, 2008b);
- Acurácia, sensibilidade e especificidade na discriminação de indivíduos com DA daqueles com demência frontotemporal de até, respectivamente, 89.2%, 83.3% e 94.7% (Klöppel et al, 2008; Davatzikos et al, 2008b);

O desempenho destes métodos quando aplicados na diferenciação de indivíduos com TCL que subseqüentemente converteram para DA daqueles que permaneceram estáveis (15 meses de seguimento) revelou-se um pouco inferior do que o obtido nas situações clínicas descritas acima: acurácia de 77%, com sensibilidade e especificidade ao redor de 70% (Misra et al, 2009). Porém, tem-se tentado criar um índice a partir da “assinatura morfológica” obtida para pacientes com DA para predizer atrofia cerebral e declínio cognitivo futuros: quanto maior este índice (*SPARE-AD*), mais próximo o indivíduo está da conversão para DA (Davatzikos et al, 2009).

Estes resultados demonstram o enorme potencial desta técnica como ferramenta de auxílio diagnóstico em psiquiatria em um futuro próximo. É importante mencionar, também, que o mesmo referencial teórico e estatístico utilizado na classificação de padrões anatômicos cerebrais pode ser empregado na análise de dados de outra natureza, como variáveis clínico-demográficas, medidas neurocognitivas, genotipagem, dentre outros, também visando à obtenção de discriminação diagnóstica em nível individual. Por exemplo, Koutsouleris et al (2011b) encontrou alta acuraria ( $\geq 90\%$ ) na discriminação entre pacientes com sintomas psicóticos prodrômicos de controles saudáveis, bem como na predição de quais destes pacientes posteriormente progrediram para psicose franca utilizando um classificador multivariado baseado apenas em uma bateria neuropsicológica extensa. Além disso, é possível construir um classificador multimodal, que combine dados de diferentes naturezas (imagem estrutural, imagem funcional, medidas cognitivas, genotipagem, etc) visando um desempenho diagnóstico ainda mais robusto.

Até o presente momento, porém, nenhum estudo empregou técnicas de classificação de padrões neuroanatômicos baseadas apenas em imagens de RM estrutural na avaliação de transtornos afetivos (transtorno bipolar e depressão maior).

### **1.5 A importância do uso de desenhos epidemiológicos em estudos caso-controle**

Existe, até o momento, uma escassez de estudos de base populacional empregando métodos de reconhecimento de padrões na comparação entre indivíduos portadores de transtornos psicóticos e voluntários saudáveis recrutados nas mesmas regiões geográficas. Desenhos de estudo populacionais podem reduzir vieses de seleção ao garantir que os indivíduos controles selecionados representem a população de onde vieram os casos e, assim, fornecem uma estimativa válida da exposição de interesse naquela população (Wacholder, 1995; Grimes and Schulz, 2005; Lee et al, 2007; Terribilli et al, 2011). Investigações caso-controle de transtornos psiquiátricos empregando este tipo de abordagem no recrutamento de participantes para o estudo demonstraram produzir resultados diferentes daqueles obtidos quando amostras de “conveniência” são utilizadas (por exemplo, estudantes e funcionários da instituição de pesquisa, voluntários selecionados através de anúncios, etc) (Lee et al, 2007; Walsh et al, 2011). Além disso, estudos de base populacional permitem a inclusão de pacientes apresentando todo o espectro de transtornos psicóticos encontrado na população em geral, incluindo casos de psicoses afetivas que por vezes são difíceis de serem distinguidos clinicamente de pacientes com transtornos esquizofreniformes no momento do primeiro episódio, como o transtorno bipolar e a depressão maior com sintomas psicóticos. Isto é particularmente relevante quando se almeja o desenvolvimento de ferramentas de auxílio diagnóstico e

prognóstico para a prática clínica psiquiátrica, já que os pacientes do “mundo real” nos ambulatórios e consultórios médicos podem se apresentar com uma miríade de comorbidades psiquiátricas (como abuso e dependência de substâncias) e curso clínico variável.



## 2- OBJETIVOS E HIPÓTESES

O presente projeto utilizou um classificador de padrões neuroanatômicos por SVM para avaliar o potencial de discriminação diagnóstica em uma amostra de base populacional de pacientes com primeiro episódio de psicoses afetivas (transtorno bipolar e depressão maior psicóticos) e não afetivas (esquizofrenia e transtorno esquizofreniforme), e seus controles residentes nas mesmas regiões dos casos. Apesar das análises de neuroimagens terem sido desenvolvidas apenas com os exames de RM obtidos na entrada dos participantes no estudo (momento T0), tanto casos e controles foram reavaliados clinicamente após um período de 1 ano, de forma a obtermos consistência diagnóstica e medidas de prognóstico.

Dessa forma, o presente projeto teve como objetivos:

- Avaliar a capacidade dos métodos de classificação de padrões neuroanatômicos por SVM em discriminar diferentes transtornos psicóticos entre si e comparados a controles epidemiológicos em uma amostra de primeiro episódio, empregando-se medidas de desempenho diagnóstico;
- Identificar possíveis padrões complexos de alterações volumétricas cerebrais associados ao diagnóstico de esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme, transtorno bipolar tipo I e depressão maior psicótica utilizando um método de classificação de padrões morfológicos multivariado e não-linear;
- Estimar o desempenho deste classificador por SVM na predição de prognóstico de 1 ano após o primeiro episódio de esquizofrenia (isto é, evolução de remissão versus não remissão), baseando-se apenas nas imagens estruturais de RM obtidas no momento da admissão no estudo (T0).

Considerando os resultados anteriores obtidos por estudos empregando classificadores por SVM na avaliação de esquizofrenia e indivíduos em ARMS para o desenvolvimento de psicose, a principal hipótese do estudo é a de que o classificador de padrões neuroanatômicos demonstrará alta acurácia diagnóstica na diferenciação entre pacientes com esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme e controles saudáveis. As análises envolvendo os subgrupos de pacientes com psicoses afetivas (transtorno bipolar e depressão maior psicóticos), bem como de predição de prognóstico no tempo foram conduzidos de forma exploratória.

### 3- MÉTODOS

#### 3.1 Desenho do Estudo

O presente projeto avaliou pacientes com primeiro episódio psicótico (PEP) originários de uma amostra inicial de 200 casos de PEP identificados em razão de um estudo epidemiológico sobre a incidência de transtornos psicóticos na cidade de São Paulo. Pacientes com psicose foram selecionados a partir de uma população de indivíduos que residia em uma área geográfica pré-estabelecida da cidade de São Paulo, formada por 21 distritos e com aproximadamente 900.000 habitantes (Menezes et al, 2007; Schaufelberger et al, 2007).

Os critérios para os casos de PEP serem incluídos no braço de neuroimagem do estudo foram:

- (a) Idade entre 18 e 50 anos na época da avaliação inicial;
- (b) Residir por um período de pelo menos seis meses na região de captação do estudo;
- (c) Diagnósticos de psicose funcional de acordo com os critérios da 4ª edição do *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* (DSM-IV; American Psychiatry Association 1994), códigos 295 – 298, incluindo psicose afetiva (transtorno bipolar e depressão maior psicóticos). Casos de psicose secundária a uma condição médica geral (transtornos mentais orgânicos e delirium) e psicose induzida por substância foram excluídos do estudo.

Os casos foram identificados através de busca ativa por todas as pessoas que fizessem contato pela primeira vez com alguma das unidades de saúde da região de captação do estudo por um transtorno psicótico ou episódio afetivo psicótico entre os anos de 2002 e 2005, independentemente da gravidade do transtorno (tanto pacientes

ambulatoriais como internados foram recrutados), duração de doença ou aderência ao tratamento. A equipe do estudo forneceu orientações gerais sobre o diagnóstico e tratamento para os pacientes, mas estes foram encaminhados para serem acompanhados nos serviços de saúde de sua região.

Com o intuito de se obter uma amostra de indivíduos controles de base populacional, ou seja, que compartilhassem das mesmas condições epidemiológicas dos pacientes, vizinhos foram ativamente contatados e avaliados. Os mesmos critérios de inclusão (a) e (b) descritos para os pacientes com PEP foram utilizados para a seleção de controles. O nosso grupo controle é constituído por aqueles indivíduos pareados para idade (dentro de uma faixa de 5 anos) e gênero com os casos, e que não apresentaram algum dos seguintes critérios de exclusão (específicos para o grupo controle):

- (a) História pregressa ou presença atual de sintomas psicóticos;
- (b) Outros transtornos mentais de Eixo I, exceto transtornos ansiosos leves (por exemplo, fobias específicas);
- (c) Diagnóstico atual ou passado de um transtorno de uso de substâncias.

Outros critérios de exclusão tanto para os casos como para os controles foram:

- (a) História de trauma crânio-encefálico com perda de consciência;
- (b) Presença de distúrbios neurológicos ou qualquer outra condição clínica que pudesse afetar o sistema nervoso central;
- (c) Retardo mental moderado ou grave;
- (d) Contra-indicações para o exame de RM (presença de objetos metálicos no corpo, marca-passo, claustrofobia, entre outros).

Tanto casos como controles foram inicialmente submetidos à avaliação clínica (vide instrumentos descritos abaixo) e exame de RM no momento de entrada no estudo (momento T0). Além disso, todos os participantes foram seguidos longitudinalmente no tempo e reavaliados após 1 ano (momento T1) pela mesma equipe, como parte do estudo epidemiológico maior, utilizando-se os mesmos instrumentos clínicos aplicados no T0. Apesar de também ter sido repetido exame de RM no seguimento de casos e controles, o presente projeto trabalhou apenas com as imagens adquiridas no T0.

Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido – previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq) – após terem sido adequadamente informados sobre o estudo.

### **3.2 Instrumentos de Avaliação Clínica**

O diagnóstico psiquiátrico dos pacientes foi estabelecido através de entrevista clínica estruturada com o instrumento “Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do Eixo I do DSM-IV” (*Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID*), Edição para Pacientes (First et al, 1995). Os voluntários controles foram avaliados com o SCID – edição para não pacientes – para o rastreio e identificação de possíveis transtornos mentais de Eixo I, e também com o *Psychosis Screening Questionnaire* (Bebbington & Nayani, 1995) visando-se excluir a presença sintomas psicóticos.

A presença e intensidade de sintomas psicóticos nos pacientes foi mensurada através da *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (Kay et al, 1987). Tanto

casos como controles foram avaliados para uso de substâncias com o *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) (Saunders et al, 1993) e o *South Westminster Questionnaire* (Menezes et al, 1996); quando cabível, o diagnóstico de abuso ou dependência de substâncias foi feito utilizando-se o SCID. A lateralidade foi definida com o uso do *Annett's Hand Preference Questionnaire* (Annett, 1970). Além disso, obteve-se uma história médica geral tanto dos casos como dos voluntários saudáveis, incluindo informações sobre fatores de risco cerebrovasculares, e dados sobre o uso de medicações psicotrópicas através de prontuários e também de entrevistas com os participantes e/ou familiares.

Todos os instrumentos de avaliação clínica, incluindo o SCID, foram administrados aos participantes tanto no T0 como após 1 ano de seguimento (T1). No momento T1, o prognóstico dos pacientes com PEP foi determinado através do especificador de curso longitudinal (remissão/ não-remissão) do DSM-IV (American Psychiatry Association 1994). Segundo este, remissão é definido como episódio único seguido de remissão sintomatológica completa ou ausência de sintomas clinicamente significativos por um período de observação de pelo menos 1 ano, enquanto a não remissão denota a ocorrência de um curso contínuo, episódico (recaídas de sintomas psicóticos) ou com presença de sintomas psicóticos residuais (remissão parcial). Além disso, procurou-se avaliar a aderência dos pacientes ao tratamento (em T1) através de contato com seus familiares e médicos com quem vinham sendo seguidos.

### 3.3 Descrição da amostra

Dos 200 casos iniciais de PEP incluídos no estudo epidemiológico, 46 não preenchiam critérios de inclusão por apresentarem contra-indicações ao exame de RM, idade acima de 50 anos ou presença de doenças clínicas significativas. Dos restantes 154 pacientes psicóticos elegíveis, 15 não puderam mais ser contatados após a avaliação clínica inicial, 23 recusaram-se a realizar exame de RM, 4 tiveram de ser excluídos pela presença de lesões cerebrais latentes na RM e 5 devido a artefatos de movimento durante a aquisição de imagem, resultando em um total de 107 casos de PEP advindos da investigação epidemiológica incluídos no estudo de neuroimagem. Quinze casos adicionais de PEP residindo fora da área de captação do estudo epidemiológico, mas preenchendo critérios para o estudo de RM, foram identificados pela equipe de pesquisa nos mesmos serviços de saúde monitorados durante o estudo e incluídos na investigação de imagem cerebral. Assim, um total de 122 pacientes com PEP constituiu a amostra inicial de casos do presente projeto (Schaufelberger et al, 2007).

Para o grupo controle, um total de 114 indivíduos originários da área de captação foi selecionado para o estudo de RM, mas 5 foram excluídos devido a um diagnóstico positivo de transtorno de uso de substâncias, 11 pela presença de lesões cerebrais latentes ao exame de RM, e 9 devido a artefatos de movimento durante a aquisição de imagem cerebral. Assim, temos uma amostra final de 89 controles de base populacional (Schaufelberger et al, 2007).

Com o objetivo de se avaliar o desempenho diagnóstico do classificador de padrões neuroanatômicos na correta identificação de diferentes transtornos mentais, 3 subgrupos homogêneos de pacientes foram delineados a partir da amostra total de

122 casos de PEP: **Primeiro Episódio de Esquizofrenia/ Transtorno Esquizofreniforme (n= 62); Primeiro Episódio de Mania (Transtorno Bipolar tipo I, TB-I, n=23); Depressão Maior Psicótica (n=19)**. Estes subgrupos foram constituídos apenas por aqueles casos cujo diagnóstico se manteve estável ao longo do seguimento de 1 ano após o primeiro episódio. Os 18 casos remanescentes não incluídos na presente análise preenchiam critérios para os seguintes diagnósticos do DSM-IV (confirmados após reavaliação em T1): transtorno esquizoafetivo (n=7), transtorno psicótico breve (n=6), depressão bipolar psicótica (n=4), e transtorno delirante (n=1).

A descrição detalhada das correções diagnósticas feitas ao longo deste período de seguimento, bem como da seleção de casos para os diferentes grupos de transtornos psicóticos e afetivos pode ser encontrada no Apêndice I.

As características clínicas e demográficas dos grupos de casos e controles no momento da admissão no estudo (T0) estão resumidas na Tabela 3.



**Tabela 3. Características clínicas e demográficas dos grupos de pacientes com transtornos psicóticos e controles (T0)**

|  | <b>ESQ<br/>(n=62)</b> | <b>TB-I<br/>(n=23)</b> | <b>DM<br/>Psicótica<br/>(n=19)</b> | <b>Controles<br/>(n=89)</b> | <b>Testes Estatísticos <sup>a</sup></b> |
|--|-----------------------|------------------------|------------------------------------|-----------------------------|---|
| <b>Idade (média±DP)</b>                                    | 27.74±8.00            | 27.09±8.87             | 29.05±8.34                         | 30.17±8.35                  | F=1.46, df=3, p=0.226 <sup>b</sup>      |
| <b>Gênero (no. de homens;%)</b>                            | 45 (72.6%)            | 9 (39.1%)              | 4 (21.1%)                          | 48 (53.9%)                  | $\chi^2=18.96$ , df=3, p<0.001          |
| <b>Escolaridade (anos; média±DP)</b>                       | 8.58±3.88             | 7.83±3.76              | 9.05±4.60                          | 10.02±4.08                  | F=2.61, df=3, p=0.052 <sup>b</sup>      |
| <b>Lateralidade (no. de destros;%)</b>                     | 55 (88.7%)            | 23 (100%)              | 16 (84.2%)                         | 86 (96.6%)                  | $\chi^2=10.19$ , df=6, p=0.117          |
| <b>Abuso/ Dependência de Substâncias <sup>c</sup></b>      | 22 (35.5%)            | 7 (30.4%)              | 3 (15.8%)                          | -                           | -                                       |
| <b>Tempo de História (dias; média±DP)</b>                  | 363.6±458.6           | 184.5±130.7            | 250.8±205.7                        | -                           | -                                       |
| <b>Duração da Psicose Não Tratada<br/>(dias; média±DP)</b> | 267.6±450.0           | 44.3±57.2              | 43.0±48.3                          | -                           | -                                       |
| <b>Uso de medicação no dia da RM (n; %)</b>                |                       |                        |                                    |                             |   |
| Antipsicótico  | 40 (64.5%)            | 10 (43.5%)             | 15 (78.9%)                         | -                           | -                                       |
| Estabilizador de Humor <sup>d</sup>                        | 4 (6.5%)              | 12 (52.2%)             | 4 (21.1%)                          | -                           | -                                       |
| Antidepressivo   | 8 (12.9%)             | 1 (4.3%)               | 10 (52.6%)                         | -                           | -                                       |

ESQ, esquizofrenia/transtorno esquizofreniforme; TB-I, transtorno bipolar tipo I (primeiro episódio de mania); DM, depressão maior; RM, ressonância magnética.

<sup>a</sup> ESQ vs TB-I vs DM psicótica vs Controles.

<sup>b</sup> Comparações dois-a-dois *post-hoc* não revelaram diferenças significativas entre os grupos (Tukey para comparações múltiplas, todos os p ≥ 0.095).

<sup>c</sup> Número de participantes com um diagnóstico positivo de transtorno de uso de substâncias (prevalência).

<sup>d</sup> Lítio, carbamazepina e/ou valproato de sódio e seus derivados.

Como pode ser observado na Tabela 3, os grupos de pacientes com transtornos psicóticos e afetivos estão desbalanceados para gênero, um fator de confusão importante na análise e comparação de imagens cerebrais. Por esta razão, sub-amostras de controles sem comorbidades de Eixo I (transtornos ansiosos) e pareados por gênero, idade, escolaridade e lateralidade com cada subgrupo diagnóstico foram selecionadas para as análises de neuroimagem. Para isto, procurou-se, quando possível, individualizar os controles um a um com os pacientes em relação a gênero e idade dentro de uma janela de 2 anos. Mesmo quando o pareamento individual por idade não foi possível por características inerentes da amostra inicial, os subgrupos de homens e mulheres de

cada grupo de controles selecionado deveriam manter médias de idade com diferença não superior a 1,00 daquelas dos subgrupos de homens e mulheres dentro dos grupos de pacientes.

Assim, três comparações entre grupos de pacientes com diferentes transtornos afetivos e psicóticos foram realizadas com o classificador de padrões neuroanatômicos, utilizando-se sub-amostras de controles pareados para fatores de confusão em potencial:

- **Esquizofrenia/ Transtorno Esquizofreniforme (n=62) X Controles pareados (n= 62);**
- **TB-I (n=23) X Controles pareados (n= 33);**
- **Depressão maior psicótica (n=19) X Controles pareados (n= 38).**

Ao longo do seguimento de 1 ano após o primeiro episódio, dos 62 pacientes com esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme inicialmente avaliados, 15 (24.2%) tiveram uma evolução de remissão completa dos sintomas psicóticos (“remitidos”), enquanto 44 (71%) apresentaram recaídas ou manifestações psicóticas contínuas durante este período (“não-remitidos”), e 3 (4.8%) perderam contato com a equipe do estudo epidemiológico principal.

A Tabela 4 mostra as características clínicas e demográficas (em T0) para os subgrupos de pacientes com esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme tanto que apresentaram uma evolução de remissão como que manifestaram recaídas ou sintomas psicóticos contínuos no seguimento de 1 ano (T1).

**Tabela 4. Características clínicas e demográficas dos subgrupos de pacientes com esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme remitidos e não-remitidos em T1**

|   | Remitidos<br>(n=15) | Não-<br>Remitidos<br>(n=44) | Comparações<br>Estatísticas       |
|---|---------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| <b>Idade (média±DP)</b>   | 25.00±7.30          | 28.80±8.30                  | t=-1.57, df=57, p=0.121           |
| <b>Gênero (no. de homens;%)</b>   | 8 (53.3%)           | 35 (79.5%)                  | $\chi^2=3.89$ , df=1, p=0.049     |
| <b>Escolaridade (anos; média±DP)</b>                                      | 8.73±2.34           | 8.66±4.32                   | t=0.83, df=57, p=0.934            |
| <b>Lateralidade (no. de destros;%)</b>                                    | 14 (93.3%)          | 38 (86.4%)                  | $\chi^2=2.40$ , df=2, p=0.301     |
| <b>Abuso/ Dependência de Substâncias <sup>a</sup></b>                     | 3 (20.0%)           | 18 (40.9%)                  | $\chi^2=2.13$ , df=1, p=0.144     |
| <b>Tempo de História em T0<br/>(dias; média±DP)</b>                       | 238.1±205.2         | 420.7±521.8                 | Mann-Whitney, p=0.508             |
| <b>Duração da Psicose Não Tratada em T0<br/>(dias; média±DP)</b>          | 129.8±187.3         | 331.7±510.4                 | Mann-Whitney, p=0.216             |
| <b>Adesão ao tratamento em T1 <sup>b</sup></b>                            | 4 (26.7%)           | 16 (36.4%)                  | $\chi^2=0.47$ , df=1, p=0.493     |
| <b>PANSS Total em T0 (média±DP)</b>                                       | 43.53±8.94          | 49.36±12.29                 | t=-1.69, df=57, p=0.097           |
| <b>PANSS Total em T1 (média±DP)</b>                                       | 37.07±6.56          | 49.59±12.40                 | <b>t=-4.79, df=53, p&lt;0.001</b> |
| <b>Uso de antipsicóticos – Equivalentes de<br/>Clorpromazina (mg/dia)</b> | 167.8±97.6          | 239.4±163.9                 | t=-1.10, df=32, p=0.280           |
| <b>Uso de medicação no dia da RM (n; %)</b>                               |                     |                             |                                   |
| Antipsicótico   | 9 (60.0%)           | 29 (65.9%)                  | $\chi^2=0.17$ , df=1, p=0.680     |
| Estabilizador de Humor <sup>c</sup>                                       | 1 (6.7%)            | 2 (4.5%)                    | $\chi^2=0.10$ , df=1, p=0.747     |
| Antidepressivo  | 1 (6.7%)            | 7 (15.9%)                   | $\chi^2=0.83$ , df=2, p=0.661     |

T0, ocasião de entrada no estudo (primeiro episódio); T1, avaliação no seguimento de 1 ano; PANSS, *Positive and Negative Syndrome Scale*.

<sup>a</sup> Número de participantes com um diagnóstico positivo de transtorno de uso de substâncias (prevalência).

<sup>b</sup> Número de pacientes em tratamento contínuo (%).

<sup>c</sup> Lítio, carbamazepina e/ou valproato de sódio e seus derivados.

Observou-se um maior número de homens no subgrupo de esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme não-remitido em T1 em relação aos remitidos. Conforme esperado, o escore médio total da PANSS em T1 revelou-se significativamente maior naqueles indivíduos não-remitidos comparados aos remitidos. Além disso, não houve diferença significativa em relação a tempo de história, duração da psicose não tratada e uso de psicotrópicos no momento do exame de RM (T0), bem como ambos os subgrupos (esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme remitidos e não-remitidos) apresentaram freqüências semelhantes de adesão ao tratamento no seguimento (T1).

Com o objetivo de se determinar a capacidade do classificador por SVM em prever o prognóstico de 1 ano após o primeiro episódio de esquizofrenia (evolução de remissão X recaídas/ manifestações persistentes), e também de estimar a influência de casos de bom prognóstico na acurácia do classificador na comparação Esquizofrenia/ Transtorno Esquizofreniforme X Controles pareados, 2 análises adicionais foram conduzidas:

- **Esquizofrenia/ Transtorno Esquizofreniforme – Indivíduos em remissão em T1 (n=15) X Não-Remissão em T1 pareados (n=21);**
- **Grupo esquizofrenia/ transtorno Esquizofreniforme excluindo-se os remitidos (n= 44) X Controles pareados (n= 57).**

### 3.4 Aquisição de Imagens Cerebrais

Os dados de imagem foram coletados em 2 aparelhos de RM idênticos (1.5T GE Signa, General Electric, Milwaukee, WI, EUA) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, utilizando-se o mesmo protocolo de aquisição: uma seqüência T1-SPGR com TE=5,2ms; TR=21,7ms; *flip angle*=20; FOV (*field of view*)=22cm; matriz=256x192 pixels; tamanho de voxel=0.86x0.86x1,5 mm; totalizando 124 cortes contínuos cobrindo todo o encéfalo.

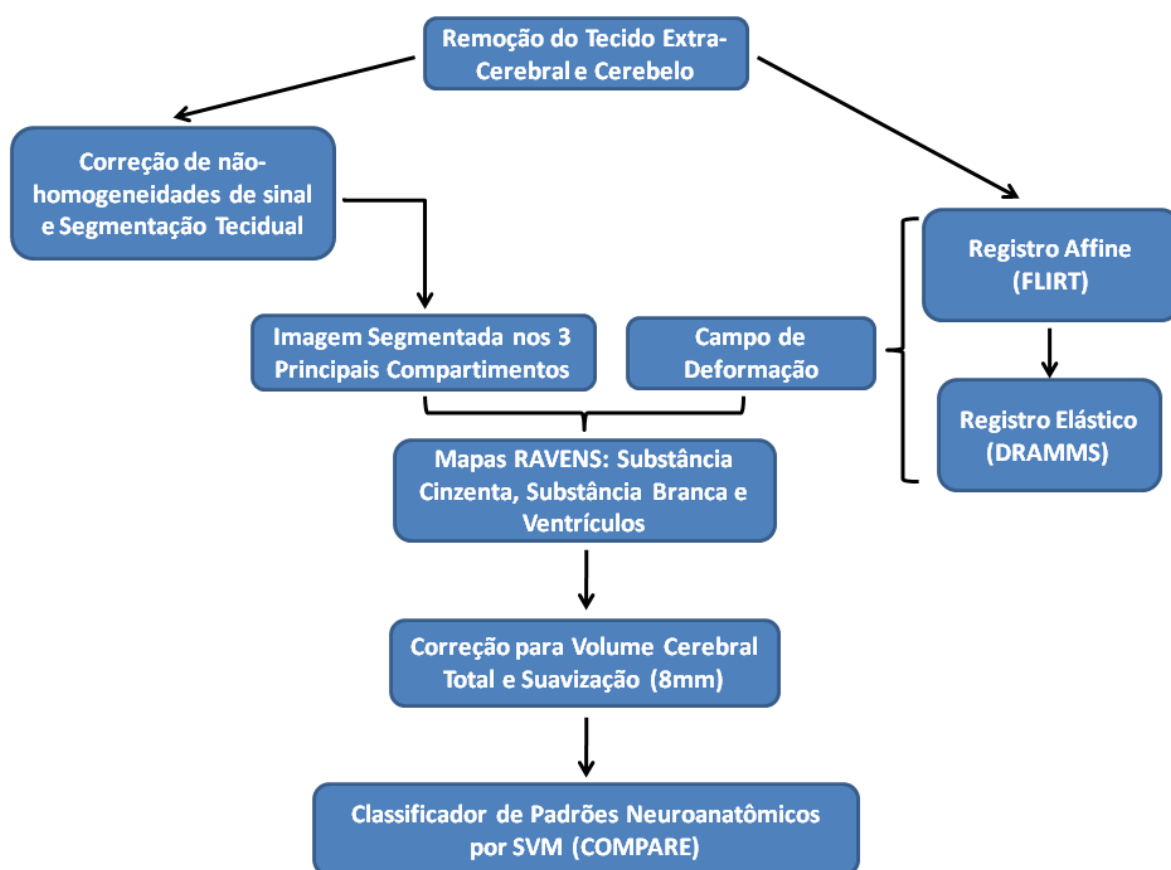
Como parte de um primeiro estudo exploratório de imagem conduzido com esta amostra, investigou-se a confiabilidade entre as medidas de volumes regionais cerebrais obtidas por VBM entre os dois aparelhos de RM através de coeficiente de correlação intra-classe (CCI). Obtiveram-se valores de CCI acima de 0,90 para todas as regiões neocorticais, e valores entre 0,83 (tálamo) e 0,23 (putamen) nos núcleos subcorticais (Schaufelberger et al, 2007).

### 3.5 Processamento e Análise das Imagens de Ressonância Magnética

A Figura 1 apresenta de forma esquemática todos os passos da rotina de processamento de imagens de RM utilizada no presente projeto.

O pré-processamento das imagens T1-SPGR, inicialmente em formato ANALYZE, foi feito no Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM-21) da FMUSP. Inicialmente, realizou-se a remoção do escalpo e crânio de forma semi-automatizada com o programa Brain Suite versão 2.0 (<http://www.loni.ucla.edu/download/BrainSuite>). Subseqüentemente, as imagens sem escalpo foram examinadas visualmente com o objetivo de identificar possíveis falhas

decorrentes da etapa anterior com o programa MRICro versão 1.40 (<http://www.cabiatl.com/mricro/mricro/mricro.html>), sobrepondo-se às mesmas às imagens brutas originais. Erosões corticais resultantes da etapa anterior foram corrigidas manualmente transformando-se a máscara resultante do processo de remoção de escalpo e crânio em uma região de interesse binária e editável através de ferramentas do mesmo programa (MRICro). O tecido extracerebral remanescente (restos de crânio e globo ocular, seios venoso e músculos cefálicos) e o cerebelo foram removidos manualmente também com o auxílio do programa MRICro.



**Figura 1. Rotina de processamento e análise das imagens T1-SPGR de ressonância magnética**

Todas as etapas de processamento e análise das imagens T1-SPGR após remoção de escalpo e cerebelo foram realizadas no *Section of Biomedical Image Analysis (SBIA), Department of Radiology, University of Pennsylvania* (Estados Unidos). As imagens ANALYZE foram convertidas para o formato NIFTI e, então, submetidas a uma rotina para correção de não-homogeneidades de sinal e segmentação visando a separação do tecido cerebral em seus 3 principais compartimentos: substância cinzenta, substância branca e espaço liquórico.

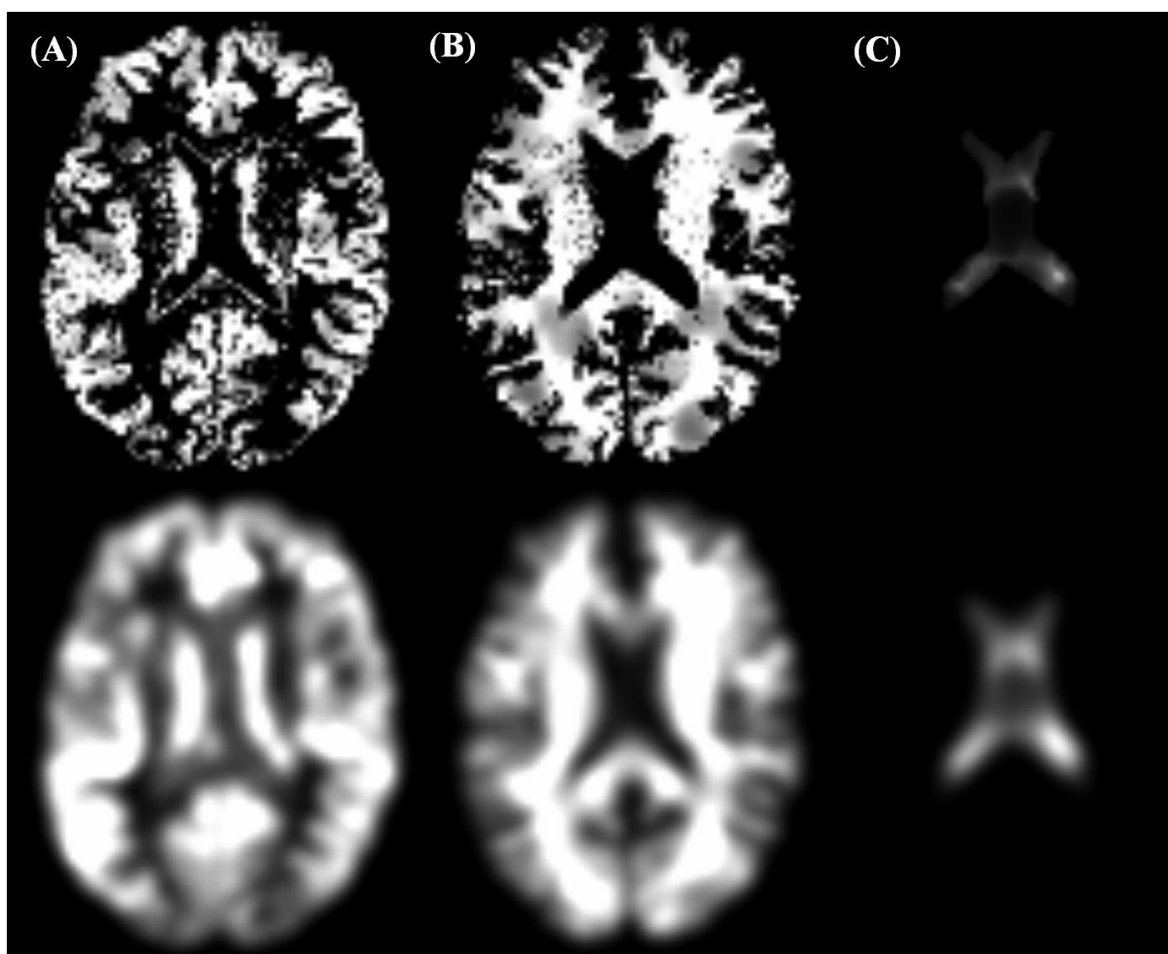
Paralelamente (Figura 1), as mesmas imagens NIFTI foram registradas ao molde estereotático (*single-subject brain template*) do *Montreal Neurological Institute (MNI)* através de 2 etapas. Primeiramente, procedeu-se uma rotina *affine* (transformação linear com 12 graus de liberdade) utilizando-se a ferramenta FLIRT (*FMRIB's Linear Image Registration Tool*) do programa FSL (*FMRIB Software Library*, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/flirt/>) com o objetivo de alinhar as principais estruturas cerebrais das imagens em estudo no espaço do molde MNI, o que também elimina diferenças de posicionamento da cabeça. Em seguida, utilizamos um método robusto de deformação elástica chamado *Deformable Registration via Attribute Matching and Mutual-Saliency weighting (DRAMMS)* (Ou et al, 2011) para registrar a imagem de cada participante a imagem molde do MNI. Neste novo método, uma abordagem conhecida como “correspondência de atributos” – baseada em filtros Gabor – é utilizada para mapear o contexto anatômico e geométrico de cada voxel, enquanto o registro espacial é modulado continuamente por uma função de ponderação chamada “saliência mútua”, que reflete o grau de correspondência entre um par de voxels (Ou et al, 2011). Esta função atribui maior peso àqueles voxels capazes de estabelecer correspondências únicas e confiáveis entre as imagens,



minimizando, assim, o impacto negativo de regiões de baixa correspondência (Ou et al, 2011). Por fim, DRAMMS utiliza um modelo difeomórfico conhecido como deformação de forma livre (*free form deformation*, FFD), resultando em uma rotina de registro espacial dinâmica e adaptativa (Ou et al, 2011).

O campo de deformação resultante do processamento com o programa DRAMMS é aplicado nas imagens T1 previamente segmentadas de cada participante para gerar mapas volumétricos com preservação de massa – conhecidos como mapas “RAVENS” (*Regional Analysis of Volumes Examined in Normalized Space*) – dos 3 principais compartimentos cerebrais: substância cinzenta, substância branca e espaço líquido (Shen & Davatzikos, 2003). Um algoritmo automatizado foi utilizado para separar os ventrículos cerebrais (ventrículos laterais e 3º ventrículo) do restante do compartimento líquido, resultando em um mapa RAVENS ventricular apenas (Figura 2). Nos mapas RAVENS, a densidade tecidual reflete o grau de deformação durante o processo de registro espacial (contração ou expansão volumétrica). Assim, uma região de menor densidade de substância cinzenta indicaria menor volume nesta estrutura, por exemplo.

Por fim, os mapas RAVENS (substância cinzenta, substância branca e ventrículos) foram normalizados com o volume cerebral total de cada cérebro em estudo (dado pela somatória de todos os voxels no encéfalo e compartimento líquido) e suavizados com kernels Gaussianos de 8mm (Figura 2) antes de serem utilizados para rodar um classificador por SVM.



**Figura 2. Exemplo de mapas volumétricos RAVENS de substância cinzenta (A), substância branca (B) e ventrículos cerebrais (C) antes (acima) e após (abaixo) a suavização com kernels Gaussianos de 8mm**

Os mapas volumétricos RAVENS de cada indivíduo para substância cinzenta, substância branca e ventrículos cerebrais foram, sem seguida, utilizados como as características principais para um classificador de padrões neuroanatômicos por SVM previamente validado chamado *Classification of Morphological Patterns Using Adaptive Regional Elements* (COMPARE; <https://www.rad.upenn.edu/sbia/software/index.html#compare>), segundo o método descrito por Fan et al (2007). Neste método, correlações voxel-a-voxel entre os mapas RAVENS e o diagnóstico são usadas para identificar os voxels com potencial

para contribuir para a discriminação entre grupos. Para se atingir a redução necessária na dimensionalidade de variáveis, um algoritmo baseado em segmentação *watershed* é, então, empregado para agrupar os voxels em conjuntos regionais e para identificar as características morfológicas mais relevantes para a classificação (discriminação entre grupos). Esta abordagem funciona, dessa forma, tanto como um passo inicial para seleção de características essenciais, como para reduzir a dimensionalidade inicial dos dados de milhões de variáveis para um conjunto relativamente pequeno de medidas volumétricas regionais, as quais o classificador subsequentemente é capaz de processar. Com o objetivo de melhorar a consistência espacial dos elementos volumétricos gerados pela segmentação *watershed* e também minimizar a inclusão de voxels não relevantes para a classificação (e que podem reduzir o poder discriminatório), o grau de concordância entre todos os agrupamentos de voxels e suas áreas vizinhas é computado através de um coeficiente de correlação intraclasses, e um método de expansão regional baseado no coeficiente de correlação de Pearson é utilizado. Neste, o voxel com o maior poder discriminatório em cada região gerada pela segmentação *watershed* é inicialmente selecionado, e os voxels vizinhos são progressivamente incluídos desde que a sua inclusão não diminua o poder discriminatório do elemento morfológico regional. Por fim, uma técnica de seleção de características baseada em critérios de SVM é usada para identificar um sub-conjunto de características morfológicas que otimiza o desempenho do classificador e que constituem a “assinatura morfológica” de cada grupo em estudo. O software COMPARE emprega, então, um classificador baseado em SVM não-linear para designar a qual grupo para imagem em estudo pertence de

forma individualizada (classificação individualizada dos exames de RM) através de um kernel Gaussiano de base radial (“*Gaussian radial basis function kernel*”).

Para cada uma das comparações entre dois grupos, o desempenho diagnóstico do classificador (COMPARE) foi estimado utilizando-se a validação *leave-one-out* (LOO) (Fan et al, 2007). Em cada experimento LOO, um sujeito é inicialmente escolhido como o sujeito a ser testado, e os indivíduos remanescentes são usados para correr todo o processo descrito acima, gerando uma “assinatura morfológica”. Observa-se, então, a qual grupo o classificador atribuiu o sujeito teste em comparação com o grupo correto, de forma a se obter uma estimativa de desempenho da classificação. Ao se repetidamente deixar um dos sujeitos de fora do processamento para ser subseqüentemente testado, obtém-se uma média da taxa de classificação obtida em todos os experimentos LOO. Por fim, estes experimentos foram repetidos para diferentes números de características morfológicas usadas para a classificação, com o objetivo de se verificar a estabilidade do desempenho discriminatório de acordo com o número de variáveis utilizadas (Fan et al, 2007).

Um mapa espacial das regiões cerebrais que constituem o padrão morfológico característico de cada transtorno psicótico (esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme, TB-I, depressão maior psicótica) em comparação com os controles é gerado pelo classificador (Davatzikos et al, 2005; Fan et al, 2007). Este mapa discriminatório denota o quão frequentemente uma região cerebral foi selecionada durante todos os experimentos LOO, mostrando alterações de volume regional cerebral que se associam as escore de anormalidade gerado pelo classificador. Uma escala de 0 a 1 é estabelecida para cada região, refletindo a importância relativa desta para a classificação entre grupos baseada nos

experimentos LOO (Fan et al, 2007). O classificador integra as medidas volumétricas de várias regiões cerebrais em um modelo estatístico não-linear e multivariado que busca a separação ótima entre cada grupo de transtorno psicótico e os controles. Assim, é possível determinar quais regiões cerebrais têm a maior contribuição na discriminação entre grupos, e que coletivamente formam um padrão estrutural.

É importante notar, no entanto, que este padrão morfológico discriminatório gerado pelo classificador mostra o conjunto de regiões cerebrais necessário para a classificação entre grupos, mas não necessariamente todas as áreas de diferenças volumétricas regionais entre os grupos que foram sendo comparados.

### **3.6 Análise por Curva ROC**

Os resultados obtidos pelo classificador de padrões neuroanatômicos (COMPARE) serão analisados utilizando-se uma curva ROC (*receiver operating characteristic*, ROC), com o objetivo de visualizar seu desempenho discriminatório e obter estimativas de sensibilidade, especificidade e acurácia diagnósticas, além da medida de área sob a curva (*area under the curve*, AUC) (Metz, 2006).

Na análise por curva ROC, o desvio de cada medida biológica individual (nota obtida pelo classificador para aquele indivíduo) em relação à média do grupo controle (chamado de escores Z) é incluído em um gráfico de taxa verdadeiro positiva (VP) (eixo y, que corresponde à medida de sensibilidade) versus taxa de falso positivo (FP) (eixo x, que corresponde à medida de 1 - especificidade). A medida AUC equivale a probabilidade do classificador atribuir uma nota mais alta a um diagnóstico (verdadeiro) positivo escolhido ao acaso do que a um diagnóstico negativo também escolhido ao acaso (Metz, 2006). Assim, a AUC representa a

estimativa de desempenho do classificador na condição em estudo, independentemente da escolha do limiar discriminatório (nota do classificador que separa os 2 grupos em comparação) e do tamanho das amostras dos grupos.

Além disso, a curva ROC permite visualizar a relação entre sensibilidade e especificidade diagnósticas de acordo com a nota obtida pelo classificador, possibilitando realizar ajustes no limiar discriminatório escolhido de forma a aperfeiçoar o desempenho diagnóstico.

Um modelo de tabela de contingência 2x2 utilizada para tabular o resultado de testes diagnósticos (linhas) versus as classes verdadeiras (colunas), bem como as fórmulas das principais medidas para se avaliar o desempenho diagnóstico de um classificador (acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo) podem ser encontrados no Apêndice II.

**O mapa espacial resultante da comparação entre 2 grupos com o classificador por SVM (programa COMPARE) será considerado significativo apenas se a medida de AUC obtida for igual ou superior a 0,75.**

## 4- RESULTADOS

### 4.1 Desempenho diagnóstico na comparação entre Esquizofrenia/ Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno Bipolar tipo I, Depressão Maior psicótica e Controles

As medidas de desempenho diagnóstico obtidas pelo classificador por SVM na comparação entre os diferentes grupos de transtornos psicóticos e o grupo controle estão resumidas na Tabela 5 abaixo. A Figura 3 mostra as curvas ROC construídas a partir destes resultados.

**Tabela 5. Desempenho diagnóstico do classificador de padrões neuroanatômicos na esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme, transtorno bipolar tipo I e depressão maior psicótica**

| Comparação                                      | AUC <sup>a</sup> | Acurácia máxima | Características Morfológicas <sup>b</sup> | Sensibilidade | Especificidade |
|---|------------------|-----------------|---|---------------|----------------|
| ESQ (N= 62) X Controles pareados (n=62)         | 0.75             | 73.4%           | 69  | 79.0%         | 67.7%          |
| ESQ-NR (N= 44) X Controles pareados (n=57)      | 0.61             | 64.3%           | 147                                       | 40.3%         | 95.4%          |
| TB-I (n=23) X Controles pareados (n=33)         | 0.61             | 66.1%           | 99  | 39.1%         | 84.8%          |
| DM Psicótica (n=19) X Controles pareados (n=38) | 0.44             | 59.65%          | 80  | 31.6%         | 73.7%          |

ESQ, esquizofrenia/transtorno esquizofreniforme; ESQ-NR, esquizofrenia/transtorno esquizofreniforme não remitidos em T1; TB-I, transtorno bipolar tipo I (primeiro episódio de mania); DM, depressão maior.

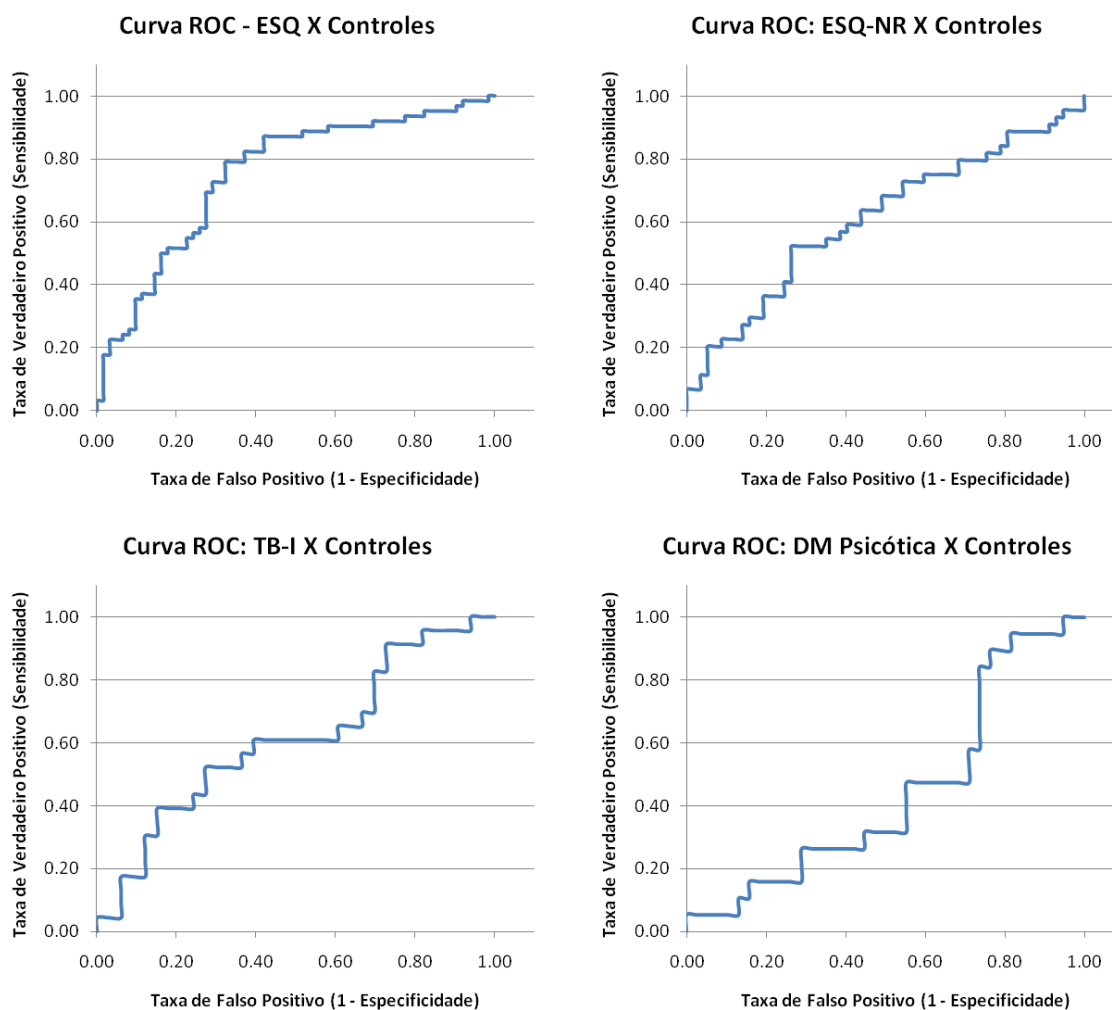
<sup>a</sup> Área sob a curva ROC (*area under the curve*, AUC);

<sup>b</sup> Número de características obtido para a melhor taxa de classificação (acurácia).

O classificador por SVM demonstrou um desempenho diagnóstico modesto na discriminação individualizada de pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme e seus controles epidemiológicos

(Tabela 5 e Figura 3). Quanto esta mesma análise foi repetida excluindo-se os pacientes que apresentaram uma evolução de bom prognóstico (remissão sintomatológica) ao longo do seguimento de 1 ano após o primeiro episódio, a acurácia do classificador revelou-se ainda inferior.

Nas comparações envolvendo pacientes com psicoses afetivas (primeiro episódio de mania psicótica e depressão maior psicótica), os resultados obtidos pelo classificador mostraram um baixo poder diagnóstico, com medidas de acurácia e sensibilidade insatisfatórias para aplicação clínica.



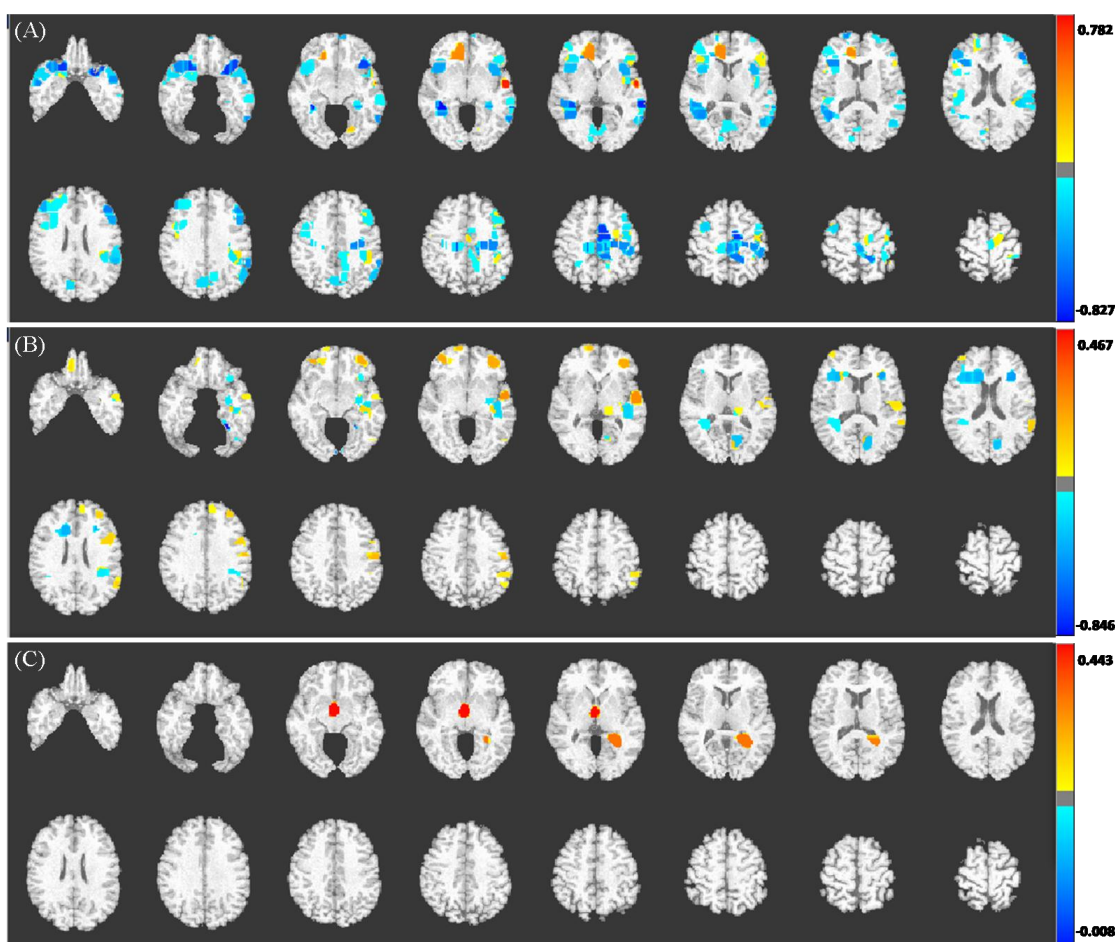
**Figura 3. Curvas ROC para as comparações entre os grupos Esquizofrenia/ Transtorno Esquizofreniforme (ESQ), Esquizofrenia/ Transtorno Esquizofreniforme Não-Remitidos em T1 (ESQ-NR), Transtorno Bipolar tipo I (TB-I), Depressão Maior (DM) psicótica e Controles**



#### **4.2 Padrão de alterações morfológicas que melhor diferencia indivíduos com esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme dos controles**

O mapa espacial resultante da comparação entre o grupo de pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme e o grupo controle revelou um padrão complexo de alterações morfológicas cerebrais associado ao diagnóstico dos pacientes. Este padrão neuroanatômico envolve alterações volumétricas afetando as seguintes regiões cerebrais (Figura 4):

- Substância cinzenta: córtex pré-frontal dorsolateral e insula bilateralmente, cíngulo dorsal e córtex temporal (giro temporal superior) esquerdos;
- Substância branca: projeções fronto-límbico-estriatais bilateralmente, fascículo uncinado esquerdo, fascículo longitudinal superior esquerdo, e porção posterior do fascículo fronto-occipital direito;
- Ventriculos cerebrais: 3º ventrículo e corno posterior (occipital) do ventrículo lateral esquerdo.



**Figura 4.** Mapa espacial discriminatório mostrando as alterações volumétricas observadas na substância cinzenta (A), substância branca (B) e ventrículos cerebrais (C) dos pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme em comparação com controles saudáveis. Os conjuntos de voxels cerebrais que contribuíram significativamente para a discriminação entre grupo foram sobrepostos a imagem molde do MNI. A importância relativa de cada região para a classificação entre grupos é traduzida aqui em uma escala de -1 a +1, refletida na intensidade de brilho de cada conjunto de voxels. Cor vermelha denota aumento de volume, enquanto a cor azul reflete redução volumétrica nos pacientes em relação aos controles. As imagens encontram-se em convenção radiológica (lado esquerdo do cérebro corresponde ao lado direito da figura)

### 4.3 Desempenho do classificador na predição de prognóstico de 1 ano após o primeiro episódio de esquizofrenia

A Tabela 6 e a Figura 5 apresentam, respectivamente, as medidas de desempenho diagnóstico e a curva ROC resultante da comparação entre os indivíduos com esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme que subsequente remeteram após o primeiro episódio com aqueles que permaneciam sintomáticos (recaídas frequentes ou psicose contínua) na avaliação de seguimento de 1 ano (T1).

O classificador de padrões neuroanatômicos não obteve boa discriminação entre os subgrupos remitido e não-remitido utilizando apenas as imagens T1-SPGR coletadas no momento do primeiro episódio.

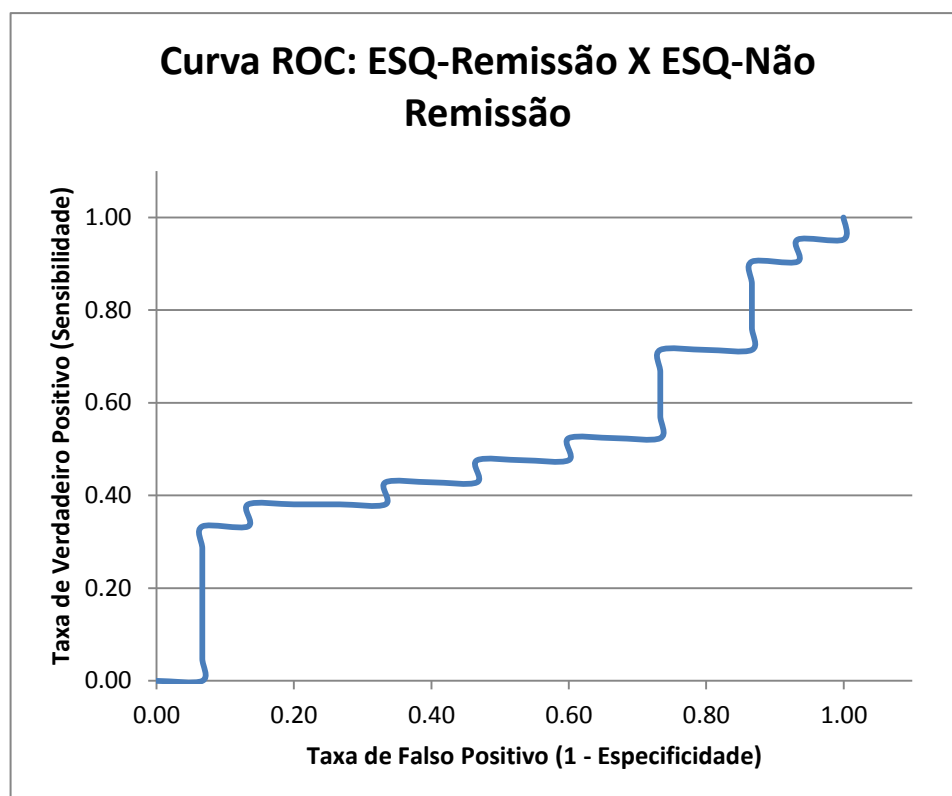
**Tabela 6. Desempenho diagnóstico do classificador de padrões neuroanatômicos na comparação esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme remitidos X não-remitidos**

| Comparação                        | AUC <sup>a</sup> | Acurácia máxima | Características Morfológicas <sup>b</sup> | Sensibilidade | Especificidade |
|-----------------------------------|------------------|-----------------|---|---------------|----------------|
| ESQ-R (n= 15) X<br>ESQ-NR (n= 21) | 0.51             | 58.3%           | 80  | 38.1%         | 86.7%          |

ESQ-R, esquizofrenia/transtorno esquizofreniforme que apresentaram-se remitidos em T1; ESQ-NR, esquizofrenia/transtorno esquizofreniforme não remitidos em T1.

<sup>a</sup> Área sob a curva ROC (*area under the curve*, AUC);

<sup>b</sup> Número de características obtido para a melhor taxa de classificação (acurácia).



**Figura 5. Curva ROC para a análise entre pacientes com Esquizofrenia/ Transtorno Esquizofreniforme Remitidos (ESQ-R) X Não-Remitidos (ESQ-NR) em T1**

## **5- DISCUSSÃO**

### **5.1 Contextualização dos presentes achados na literatura prévia**

O presente estudo é o primeiro trabalho a avaliar o desempenho de um classificador de padrões neuroanatômicos em uma amostra de PEP utilizando uma abordagem epidemiológica para o recrutamento de casos e controles. Este é, também, o primeiro estudo a aplicar um classificador baseado em SVM em imagens estruturais de RM de pacientes com TB-I e depressão psicótica, e é a maior análise deste tipo conduzida até o momento com primeiro episódio de esquizofrenia.

#### **5.1.1 Classificação de padrões neuroanatômicos em esquizofrenia**

Com relação à classificação individualizada dos exames de RM, nós observamos uma discriminação apenas modesta entre os pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia e controles saudáveis (Tabela 5), com medidas de desempenho diagnóstico semelhantes ou discretamente superiores do que aquelas observadas nos outros 2 estudos que avaliaram pacientes em primeiro episódio de esquizofrenia (Kasperek et al, 2011) ou PEP (Mourão-Miranda et al, 2011) publicados até hoje, mas inferiores ao que foi previamente encontrado por estudos com portadores de esquizofrenia crônica (Fan et al, 2007). Possíveis explicações para esta discrepância seriam: a longa exposição a antipsicóticos nos pacientes com esquizofrenia crônica, já que o uso destes agentes foi consistentemente associado a alterações volumétricas cerebrais detectáveis com RM estrutural (Ho et al, 2011); e a ocorrência de alterações morfológicas progressivas associadas ao curso da doença (Ellison-Wright et al, 2008; Bora et al, 2011). Neste sentido, é interessante notar que Sun et al (2009), utilizando um classificador de padrões neuroanatômicos baseado

em mapeamento cortical para avaliar um grupo misto de pacientes com diferentes transtornos psicóticos de até 2 anos de evolução, encontrou uma acurácia discriminatória de 86,1%, que é intermediária entre o desempenho observado para esquizofrenia crônica e pacientes de PEP.

É de certa forma intrigante, no entanto, que as medidas diagnósticas obtidas pelos 3 estudos que empregaram classificadores multivariados para reconhecimento de padrões na avaliação de indivíduos com primeiro episódio de esquizofrenia ou psicose (Kasperek et al, 2011; Mourão-Miranda et al, 2011) – incluindo os resultados aqui apresentados – sejam inferiores aquelas observadas por Koutsouleris et al (2009 & 2011a) na diferenciação entre indivíduos em ARMS (em sua maioria não medicados) e controles saudáveis. A modesta acurácia diagnóstica observada no presente trabalho pode estar relacionada à heterogeneidade clínica da amostra investigada. Neste sentido, é interessante notar que quase 25% dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme da nossa amostra encontravam-se em remissão após 1 ano de seguimento. Isto provavelmente se deve ao uso de uma abordagem epidemiológica para identificar casos diretamente na comunidade, já que esta taxa de remissão é consistente com as estimativas encontradas por estudos populacionais de prognóstico de PEP (Emsley et al, 2007). Existe a possibilidade de pacientes com quadros clínicos mais brandos e de melhor prognóstico, como aqueles incluídos no presente estudo, exibirem alterações cerebrais mais tênues e, conseqüentemente, apresentarem uma estrutura neuroanatômica mais próxima daquela dos indivíduos saudáveis (os grupos seriam, assim, menos “separáveis” do ponto de vista neuroanatômico). O fato de Koutsouleris et al (2011a) ter reportado uma alta acurácia discriminatória na

comparação de indivíduos com ARMS que subsequentemente converteram para psicose e controles saudáveis (92,3%), mas não entre aqueles que não converteram e controles (66,9%) corrobora de certa forma esta hipótese. Pode-se conceber que indivíduos que apresentem sintomas psicóticos prodrômicos de longa evolução antes do início do transtorno psicótico – o que está associado a maiores taxas de comprometimento funcional e social por si só (van Mastrigt and Addington, 2002) – possam demonstrar alterações volumétricas cerebrais mais pronunciadas do que aqueles pacientes que apresentam um início de psicose mais abrupto (DeLisi et al, 1998).

### **5.1.2 Mapa espacial discriminatório**

O mapa espacial discriminatório resultante da comparação entre primeiro episódio de esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme e controles revelou um padrão complexo de alterações volumétricas cerebrais comprometendo regiões fronto-límbicas tanto de substância cinzenta como de substância branca cerebral bilateralmente, fascículos cerebrais associativos, terceiro ventrículo e o ventrículo lateral esquerdo. Este padrão é consistente com estudos anteriores que utilizaram morfometria de alta-dimensionalidade baseada em SVM para estudar pacientes com esquizofrenia crônica e seus familiares não afetados (Davatzikos et al, 2005; Fan et al, 2007 and 2008b), e também com meta-análises de estudos de VBM e DTI em primeiro episódio de esquizofrenia (Bora et al, 2011).

A nossa análise mostrou um maior número de regiões de alteração volumétrica cerebral em relação ao previamente observado nesta mesma amostra com VBM de substância cinzenta (Schaufelberger et al, 2007) e branca (Colombo et

al, 2012), apesar de haver alguma sobreposição de achados, principalmente em relação a reduções volumétricas de substância cinzenta em córtex frontal dorsolateral e ínsula bilateralmente, e giro temporal superior esquerdo. No estudo de substância cinzenta com VBM, observou-se apenas 6 áreas de redução volumétrica que acometiam as estruturas cerebrais anteriormente mencionadas, além do hipocampo/ giro parahipocampal direito (Schaufelberger et al, 2007). A análise de VBM de substância branca revelou apenas uma região de redução volumétrica em substância branca frontal direita (Colombo et al, 2012).

Esta diferença de resultados é esperada, dada a natureza multivariada e de grande dimensionalidade das análises realizadas no atual estudo, e sublinha as vantagens de se empregar tais métodos no estudo de alterações morfológicas cerebrais.

### **5.1.3 Classificação de padrões relacionados ao prognóstico após 1 ano**

O nosso classificador baseado em SVM não conseguiu prever de forma satisfatória o prognóstico de 1 ano (remissão versus não remissão) dos pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia/ transtornos esquizofreniforme. Há apenas um estudo publicado até o momento utilizando um classificador neuroanatômico na predição de prognóstico de transtornos psicóticos: Mourão-Miranda et al (2011) aplicou um classificador baseado em SVM linear para avaliar a evolução de 6 anos de uma amostra de PEP. Neste estudo, os autores encontraram uma discriminação modesta entre pacientes com PEP que subsequentemente revelaram um curso contínuo (sintomas psicóticos persistentes) (n=28) e indivíduos com PEP de evolução episódica (n=28), com acurácia total= 70%, sensibilidade= 71% e



especificidade= 68%. No entanto, estes resultados devem ser interpretados com cautela, já que os 2 subgrupos de paciente com PEP (curso contínuo versus episódico) diferiam em duas importantes variáveis de confusão: escolaridade e o diagnóstico específico (86% do subgrupo de evolução contínua tinham diagnóstico de esquizofrenia em comparação com apenas 25% do subgrupo de curso episódico).

No estudo de Kasparek et al (2011), diferentemente do observado com os nossos achados, quando as análises foram repetidas focando apenas nos pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia que subsequentemente demonstraram pior funcionamento/ prognóstico após 1 ano de seguimento, houve um aumento da acurácia total do classificador para 85.7% na diferenciação com controles saudáveis. No nosso caso, o classificador perdeu poder discriminatório (Tabela 5 e Figura 3).

#### **5.1.4 Classificação de padrões neuroanatômicos nas psicoses afetivas**

Até o momento, existem apenas 2 estudos publicados utilizando um classificador de padrões neuroanatômicos para avaliar pacientes com transtornos depressivos (Fu et al, 2008; Hahn et al, 2011), ambos empregando apenas imagens de RM funcional. Assim, o presente trabalho é o primeiro a avaliar o potencial de auxílio diagnóstico de um classificador por SVM em pacientes com primeiro episódio de mania e depressão maior psicótica.

Os nossos achados sugerem que classificadores de padrões neuroanatômicos baseados apenas em imagens estruturais de RM possuem um baixo poder diagnóstico para detectar casos de TB-I e depressão maior psicótica, pelo menos em uma fase inicial do curso destes transtornos. Estes resultados negativos tornam-se ainda mais salientes se levarmos em conta que nossa amostra foi constituída essencialmente por

indivíduos apresentando sintomas psicóticos, os quais estão no polo mais extremo do espectro de gravidade dos transtornos afetivos.

No entanto, é preciso esperar que tais resultados sejam replicados em amostras maiores, incluindo um espectro mais amplo de portadores de transtornos do humor.

## **5.2 Fatores da amostra e metodologia empregada que podem ter contribuído para os presentes resultados**

Conforme já destacado acima, o fato do presente estudo ter utilizado uma abordagem epidemiológica para identificação de casos e controles em uma região circunscrita da cidade de São Paulo pode ter influenciado os resultados obtidos com o classificador, tanto pela redução de viés de seleção ao recrutarmos controles provenientes da mesma região de residência dos casos, como pela identificação de pacientes com transtornos psicóticos de bom prognóstico. Além disso, a AUC foi empregada como principal estimador de desempenho diagnóstico do classificador. A medida da AUC apresenta como vantagem ser independente da escolha do limiar discriminatório (nota do classificador que separa os 2 grupos em comparação) e do tamanho das amostras dos grupos (Metz, 2006). É possível, também, que o pareamento cuidadoso para variáveis clínicas e demográficas entre os grupos de diferentes transtornos psicóticos (esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme, TB-I e depressão maior psicótica) e as sub-amostras de controles selecionadas, principalmente com relação a gênero e idade (Terribilli et al, 2011), possa ter contribuído para minimizar a influência de possíveis fatores confundidores no resultado final obtido pelo classificador.

### **5.3 Limitações do presente estudo**

Algumas limitações metodológicas devem ser pesadas na interpretação dos nossos resultados.

Primeiramente, apesar da nossa amostra inicial de pacientes com PEP ser grande, os grupos de transtornos mentais específicos (esquizofrenia/ transtorno esquizofreniforme, TB-I, e depressão maior psicótica) possuem tamanhos relativamente modestos, o que pode ter levado a erros estatísticos do tipo II.

Uma proporção substancial dos pacientes avaliados no presente estudo apresentavam comorbidade com abuso e dependência de substâncias (Tabela 3). O uso de substâncias psicoativas pode induzir alterações morfométricas cerebrais (James et al, 2011 ; Demirakta et al, 2011; Colombo et al, 2012) e, assim, diminuir a capacidade do classificador em identificar padrões de anormalidades volumétricas especificamente associados aos transtornos mentais estudados.

Além disso, uma parcela significativa dos pacientes estudados (entre 43,5 e 78,9%, dependendo do grupo diagnóstico) encontrava-se em uso de antipsicóticos e estabilizadores do humor no momento do exame de RM. Apesar do tempo de exposição a estas medicações ter sido relativamente curto em nossa amostra, o uso de antipsicóticos e de lítio sabidamente pode promover alterações volumétricas tanto de substância cinzenta como de substância branca cerebral (Busatto et al, 2009; Bora et al, 2010; Ho et al, 2011). Dessa forma, os nossos resultados podem ter sido influenciados pelo uso destes psicotrópicos.

Por fim, é importante destacar que nós empregamos um classificador baseado em SVM não linear apenas. Apesar do método utilizado no presente estudo (COMPARE) ter sido anteriormente validado em um estudo com pacientes

portadores de esquizofrenia crônica (Fan et al, 2007) e do SVM ser um dos modelos teóricos mais utilizados para aplicação de técnicas de reconhecimento de padrões em medicina (Klöppel et al, 2011), pode-se argumentar que classificadores que focam suas análises apenas na “fronteira de decisão” e, assim, nos indivíduos menos diferenciáveis entre os dois grupos, podem basear as suas análises em casos não representativos da população de interesse para o estudo. Além disso, a despeito das vantagens que o emprego de modelos não lineares possa ter na identificação de padrões morfológicos cerebrais complexos (Lao et al, 2004), por vezes a diferença estrutural entre dois grupos pode ser melhor representada por um modelo linear, dependendo também do dilema clínico de interesse. Assim, quando possível, é desejável que os dois tipos de modelos – linear e não linear – sejam testados na discriminação entre os grupos em estudo.

## 6- CONCLUSÕES

Utilizando uma amostra de pacientes com psicoses afetivas e não afetivas com características clínicas semelhantes aos pacientes vistos na nossa prática psiquiátrica (comorbidade com transtornos de uso de substâncias e curso clínico variável) e selecionados através de uma abordagem epidemiológica populacional, o classificador baseado em SVM não-linear não obteve bom desempenho diagnóstico na discriminação entre as formas esquizofreniformes e afetivas de primeiro episódio psicótico, e também não conseguiu prever satisfatoriamente o prognóstico de 1 ano em primeiro episódio de esquizofrenia, utilizando apenas imagens estruturais de RM.

A ausência de publicações com resultados “negativos” na literatura – isto é, mostrando desempenhos diagnósticos abaixo do aceitável clinicamente – levanta a possibilidade de que existam vieses de publicação nesta área (classificadores de padrões neuroanatômicos em transtornos afetivos e psicóticos).

## 7- REFERÊNCIAS

- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> ed* (DSM-IV). Washington: APA; 1994.
- Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002; 37: 316-25.
- Annett M. A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol.* 1970; 61: 303-21.
- Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009; 195: 194-201.
- Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage.* 2007; 38: 95-113.
- Ashburner J. Computational anatomy with the SPM software. *Magn Reson Imaging.* 2009; 27: 1163-74.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage.* 2000; 11: 805-21.
- Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage.* 2005; 26: 839-51.
- Bebbington PE, Nayani T. The Psychosis Screening Questionnaire. *Int J Methods Psychiatr Res.* 1995; 5: 11-9.
- Beyer JL, Krishnan KR. Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disord.* 2002; 4(2): 89-104.
- Bookstein FL. "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage.* 2001; 14: 1454-62.

- Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2010; 67: 1097-1105.
- Bora E, Fornito A, Radua J, Walterfang M, Seal M, Wood SJ, Yücel M, Velakoulis D, Pantelis C. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Res*. 2011a; 127: 46-57.
- Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yücel M. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord*. in press 2011b.
- Busatto GF, Diniz BS, Zanetti MV. Voxel-based morphometry in Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. 2008; 8: 1691-1702.
- Busatto GF, Zanetti MV, Schaufelberger MS, Crippa JAS. Brain anatomical abnormalities in schizophrenia: neurodevelopmental origins and patterns of progression over time. In: Gattaz WF, Busatto G, editors. *Advances in Schizophrenia Research volume I*. New York: Springer; 2009. p. 113-48.
- Clarke M, Whitty P, Browne S, McTigue O, Kamali M, Gervin M, Kinsella A, Waddington JL, Larkin C, O'Callaghan E. Untreated illness and outcome of psychosis. *Br J Psychiatry*. 2006; 189: 235-40.
- Colombo RCC, Schaufelberger MS, Santos LC, Duran FLS, Menezes PR, Scazufca M, Busatto GF, Zanetti MV. Voxelwise evaluation of white matter volumes in first-episode psychosis. *Psychiatry Res*. in press 2012.
- Davatzikos C, Fan Y, Wu X, Shen D, Resnick SM. Detection of prodromal Alzheimer's disease via pattern classification of magnetic resonance imaging. *Neurobiol Aging*. 2008a; 29: 514-23.

- Davatzikos C, Resnick SM, Wu X, Parnpi P, Clark CM. Individual patient diagnosis of AD and FTD via high-dimensional pattern classification of MRI. *Neuroimage*. 2008b; 41: 1220-27.
- Davatzikos C, Shen D, Gur RC, Wu X, Liu D, Fan Y, Hughett P, Turetsky BI, Gur RE. Whole-brain morphometric study of schizophrenia revealing a spatially complex set of focal abnormalities. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 1218-27.
- Davatzikos C, Xu F, An Y, Fan Y, Resnick SM. Longitudinal progression of Alzheimer's-like patterns of atrophy in normal older adults: the SPARE-AD index. *Brain*. 2009; 132: 2026-35.
- Davatzikos C. Why voxel-based morphometric analysis should be used with great caution when characterizing group differences. *Neuroimage*. 2004; 23: 17-20.
- de Azevedo-Marques Périco C, Duran FL, Zanetti MV, Santos LC, Murray RM, Scazufca M, Menezes PR, Busatto GF, Schaufelberger MS. 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 Dis*. 2011; 13: 28-40.
- DeLisi LE, Sakuma M, Ge S, Kushner M. Association of brain structural change with the heterogeneous course of schizophrenia from early childhood through five years subsequent to a first hospitalization. *Psychiatry Res*. 1998; 84: 75-88.
- Demirakca T, Ende G, Kämmerer N, Welzel-Marquez H, Hermann D, Heinz A, Mann K. Effects of Alcoholism and Continued Abstinence on Brain Volumes in Both Genders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011; 35: 1678-85



- Elkis H, Friedman L, Wise A, Meltzer HY. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52: 735-46.
- Ellison-Wright I, Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2010; 117: 1-12.
- Ellison-Wright I, Bullmore E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009; 108(1-3): 3-10.
- Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2008; 165: 1015-23.
- Emsley R, Rabinowitz J, Medori R; Early Psychosis Global Working Group. Remission in early psychosis: Rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophr Res*. 2007; 89: 129-39.
- Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Møller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2005; 6: 132-91.
- Fan Y, Gur RE, Gur RC, Wu X, Shen D, Calkins ME, Davatzikos C. Unaffected family members and schizophrenia patients share brain structure patterns: a high-dimensional pattern classification study. *Biol Psychiatry*. 2008b; 63: 118-24.
- Fan Y, Resnick SM, Wu X, Davatzikos C. Structural and functional biomarkers of prodromal Alzheimer's disease: a high-dimensional pattern classification study. *Neuroimage*. 2008a; 41: 277-85.

- Fan Y, Shen D, Davatzikos C. Classification of structural images via high-dimensional image warping, robust feature extraction, and SVM. *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 2005; 8: 1-8.
- Fan Y, Shen D, Gur RC, Gur RE, Davatzikos C. COMPARE: classification of morphological patterns using adaptive regional elements. *IEEE Trans Med Imaging.* 2007; 26: 93-105.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition (SCID-I/P)*. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatry Institute, 1995.
- Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Dolan RJ, Lammertsma AA, Frackowiak RS. The relationship between global and local changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1990; 10: 458-66.
- Friston KJ, Holmes A, Poline JB, Price CJ, Frith CD. Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *Neuroimage.* 1996; 4: 223-35.
- Fu CH, Mourao-Miranda J, Costafreda SG, Khanna A, Marquand AF, Williams SC, Brammer MJ. Pattern classification of sad facial processing: toward the development of neurobiological markers in depression. *Biol Psychiatry.* 2008; 63: 656-62.
- Giuliani NR, Calhoun VD, Pearlson GD, Francis A, Buchanan RW. Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005; 74: 135-47.
- Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, Bullmore E, Fox PT. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia:

- application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry*. 2008; 64: 774-81.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001; 14: 21-36.
- Good CD, Scahill RI, Fox NC, Ashburner J, Friston KJ, Chan D, Crum WR, Rossor MN, Frackowiak RS. Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias. *Neuroimage*. 2002; 17: 29-46.
- Grimes DA, Schulz KF. Compared to what? Finding controls for case-control studies. *Lancet*. 2005; 365: 1429-33.
- Hahn T, Marquand AF, Ehlis AC, Dresler T, Kittel-Schneider S, Jarczok TA, Lesch KP, Jakob PM, Mourao-Miranda J, Brammer MJ, Fallgatter AJ. Integrating neurobiological markers of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68: 361-68.
- Hajek T, Carrey N, Alda M. Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005; 7: 393-403.
- Hardoon DR, Mourão-Miranda J, Brammer M, Shawe-Taylor J. Unsupervised analysis of fMRI data using kernel canonical correlation. *Neuroimage*. 2007; 37: 1250-59.
- Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68: 128-37.
- Hulshoff Pol HE, Brans RG, van Haren NE, Schnack HG, Langen M, Baaré WF, van Oel CJ, Kahn RS. Gray and white matter volume abnormalities in monozygotic

- and same-gender dizygotic twins discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004; 55: 126-30.
- Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC, Brans RG, van Haren NE, Baaré WF, van Oel CJ, Collins DL, Evans AC, Kahn RS. Gray and white matter density changes in monozygotic and same-sex dizygotic twins discordant for schizophrenia using voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 2006; 31: 482-88.
- Ingalhalikar M, Kanterakis S, Gur R, Roberts TP, Verma R. DTI based diagnostic prediction of a disease via pattern classification. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2010; 13: 558-65.
- James A, Hough M, James S, Winmill L, Burge L, Nijhawan S, Matthews PM, Zarei M. Greater white and grey matter changes associated with early cannabis use in adolescent-onset schizophrenia (AOS). *Schizophr Res*. 2011; 128: 91-97.
- Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Abel MB, Øhlenschlaeger J, Christensen TØ, Krarup G, Jørgensen P, Nordentoft M. The association between pre-morbid adjustment, duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2008; 38: 1157-66.
- Kasperek T, Thomaz CE, Sato JR, Schwarz D, Janousova E, Marecek R, Prikryl R, Vanicek J, Fujita A, Ceskova E. Maximum-uncertainty linear discrimination analysis of first-episode schizophrenia subjects. *Psychiatry Res*. 2011; 191: 174-81.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987; 13: 261-76.

- Keller J, Shen L, Gomez RG, Garrett A, Solvason HB, Reiss A, Schatzberg AF. Hippocampal and amygdalar volumes in psychotic and nonpsychotic unipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2008; 165: 872-80.
- Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SC, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65: 1017-32.
- Kessler KS, Gallagher TJ, Abelson JM, Kessler RC. Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a US community sample. The National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1996; 53: 1022-31.
- Kennedy KM, Erickson KI, Rodrigue KM, Voss MW, Colcombe SJ, Kramer AF, Acker JD, Raz N. Age-related differences in regional brain volumes: a comparison of optimized voxel-based morphometry to manual volumetry. *Neurobiol Aging*. 2009; 30: 1657-76.
- Keshavan MS, Haas GL, Kahn CE, Aguilar E, Dick EL, Schooler NR, Sweeney JA, Pettegrew JW. Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible? *J Psychiatr Res*. 1998; 32: 161-67.
- Kessler RC, Birnbaum H, Demler O, Falloon IR, Gagnon E, Guyer M, Howes MJ, Kendler KS, Shi L, Walters E, Wu EQ. The prevalence and correlates of nonaffective psychosis in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Biol Psychiatry*. 2005; 58: 668-76.
- Klöppel S, Abdulkadir A, Jack CR Jr, Koutsouleris N, Mourão-Miranda J, Vemuri P. Diagnostic neuroimaging across diseases. *Neuroimage*. in press 2011.

- Klöppel S, Stonnington CM, Chu C, Draganski B, Scahill RI, Rohrer JD, Fox NC, Jack CR Jr, Ashburner J, Frackowiak RS. Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. *Brain*. 2008; 131: 681-89.
- Korgaonkar MS, Grieve SM, Koslow SH, Gabrieli JD, Gordon E, Williams LM. Loss of white matter integrity in major depressive disorder: Evidence using tract-based spatial statistical analysis of diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp*. 2011; 32: 2161-71.
- Koutsouleris N, Borgwardt S, Meisenzahl EM, Bottlender R, Möller HJ, Riecher-Rössler A. Disease Prediction in the At-Risk Mental State for Psychosis Using Neuroanatomical Biomarkers: Results From the FePsy Study. *Schizophr Bull*. in press 2011a.
- Koutsouleris N, Davatzikos C, Bottlender R, Patschurek-Kliche K, Scheuerecker J, Decker P, Gaser C, Möller HJ, Meisenzahl EM. Early Recognition and Disease Prediction in the At-Risk Mental States for Psychosis Using Neurocognitive Pattern Classification. *Schizophr Bull*. in press 2011b.
- Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C, Bottlender R, Frodl T, Scheuerecker J, Schmitt G, Zetsche T, Decker P, Reiser M, Möller HJ, Gaser C. Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66: 700-12.
- Lao Z, Shen D, Xue Z, Karacali B, Resnick SM, Davatzikos C. Morphological classification of brains via high-dimensional shape transformations and machine learning methods. *Neuroimage*. 2004; 21: 46-57.

- Lee W, Bindman J, Ford T, Glozier N, Moran P, Stewart R, Hotopf M. Bias in psychiatric case-control studies: literature survey. *Br J Psychiatry*. 2007; 190: 204-09.
- Ma N, Li L, Shu N, Liu J, Gong G, He Z, Li Z, Tan L, Stone WS, Zhang Z, Xu L, Jiang T. White matter abnormalities in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 823-26.
- Marquand A, Howard M, Brammer M, Chu C, Coen S, Mourao-Miranda J. Quantitative prediction of subjective pain intensity from whole-brain fMRI data using Gaussian processes. *Neuroimage*. 2010; 49: 2178-289.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 975-83.
- McDonald C, Bullmore ET, Sham PC, Chitnis X, Wickham H, Bramon E, Murray RM. Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Arch Gen Psychiatry*. 2004b; 61: 974-84.
- McDonald C, Zanelli J, Rabe-Hesketh S, Ellison-Wright I, Sham P, Kalidindi S, Murray RM, Kennedy N. Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2004a; 56: 411-17.
- Melle I, Larsen TK, Haahr U, Friis S, Johannesen JO, Opjordsmoen S, Rund BR, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T. Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65: 634-40.

- Menezes PR, Johnson S, Thornicroft G, Marshall J, Prosser D, Bebbington P, Kuipers E. Drug and alcohol problems among individuals with severe mental illness in south London. *Br J Psychiatry*. 1996; 168: 612-19.
- Menezes PR, Scazufca M, Busatto G, Coutinho LM, McGuire PK, Murray RM. Incidence of first-contact psychosis in São Paulo, Brazil. *Br J Psychiatry*. 2007; 191 (Suppl 51): s102-06.
- Metz CE. Receiver operating characteristic analysis: a tool for the quantitative evaluation of observer performance and imaging systems. *J Am Coll Radiol*. 2006; 3: 413-22.
- Misra C, Fan Y, Davatzikos C. Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients, and their use in prediction of short-term conversion to AD: results from ADNI. *Neuroimage*. 2009; 44: 1415-22.
- Mitelman SA, Brickman AM, Shihabuddin L, Newmark RE, Hazlett EA, Haznedar MM, Buchsbaum MS. A comprehensive assessment of gray and white matter volumes and their relationship to outcome and severity in schizophrenia. *Neuroimage*. 2007; 37: 449-62.
- Mourao-Miranda J, Reinders AA, Rocha-Rego V, Lappin J, Rondina J, Morgan C, Morgan KD, Fearon P, Jones PB, Doody GA, Murray RM, Kapur S, Dazzan P. Individualized prediction of illness course at the first psychotic episode: a support vector machine MRI study. *Psychol Med*. in press 2011.
- Ou Y, Sotiras A, Paragios N, Davatzikos C. DRAMMS: Deformable registration via attribute matching and mutual-saliency weighting. *Med Image Anal*. 2011; 15: 622-39.



- Pell GS, Briellmann RS, Chan CH, Pardoe H, Abbott DF, Jackson GD. Selection of the control group for VBM analysis: influence of covariates, matching and sample size. *Neuroimage*. 2008; 41: 1324-35.
- Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsa E, Pirkola S, Partonen T, Tuulio-Henriksson A, Hintikka J, Kieseppa T, Harkanen T, Koskinen S, Lonnqvist J. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64: 19-28.
- Pérez-Iglesias R, Gutiérrez DT, Barker GJ, McGuire PK, Santiañez RR, Mata I, de Lucas EM, Quintana F, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B. White Matter Defects in First-Episode Psychosis Patients: a voxel-wise analysis of diffusion tensor imaging. *Neuroimage*. 2010; 49: 199-204.
- Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 1785-804.
- Rössler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005; 15: 399-409.
- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005; 2: e141.
- Salvadore G, Nugent AC, Lemaitre H, Luckenbaugh DA, Tinsley R, Cannon DM, Neumeister A, Zarate CA Jr, Drevets WC. Prefrontal cortical abnormalities in currently depressed versus currently remitted patients with major depressive disorder. *Neuroimage*. 2011; 54: 2643-51.

- Sato JR, de Oliveira-Souza R, Thomaz CE, Basilio R, Bramati IE, Amaro E Jr, Tovar-Moll F, Hare RD, Moll J. Identification of psychopathic individuals using pattern classification of MRI images. *Soc Neurosci*. 2011; 6:627-39.
- Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption – II. *Addiction*. 1993; 88: 791-804.
- Schaufelberger MS, Duran FL, Lappin JM, Scazufca M, Amaro E Jr, Leite CC, de Castro CC, Murray RM, McGuire PK, Menezes PR, Busatto GF. Grey matter abnormalities in Brazilians with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 2007; 191: s117-122.
- Schaufelberger MS, Lappin JM, Duran FL, Rosa PG, Uchida RR, Santos LC, Murray RM, McGuire PK, Scazufca M, Menezes PR, Busatto GF. Lack of progression of brain abnormalities in first-episode psychosis: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Psychol Med*. 2011; 41: 1677-89.
- Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 338-52.
- Shen D, Davatzikos C. Very high-resolution morphometry using mass-preserving deformations and HAMMER elastic registration. *Neuroimage*. 2003; 18: 28-41.
- Simon GE. Social and economic burden of mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 208-15.
- Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 2006; 188: 510-18.

- Sun D, van Erp TG, Thompson PM, Bearden CE, Daley M, Kushan L, Hardt ME, Nuechterlein KH, Toga AW, Cannon TD. Elucidating a magnetic resonance imaging-based neuroanatomic biomarker for psychosis: classification analysis using probabilistic brain atlas and machine learning algorithms. *Biol Psychiatry*. 2009; 66: 1055-60.
- Terribilli D, Schaufelberger MS, Duran FLS, Zanetti MV, Curiati PK, Menezes PR, Scazufca M, Amaro Jr E, Leite CC, Busatto GF. Age-related gray matter volume changes in the brain during non-elderly adulthood. *Neurobiol Aging*. 2011; 32: 354-368.
- Thomaz CE, Duran FL, Busatto, GF, Gillies DF, Rueckert D. Multivariate statistical differences of MRI samples of the human brain. *J Math Imaging Vis*. 2007; 29: 95-106.
- Uchida RR, Del-Ben CM, Araújo D, Busatto-Filho G, Duran FL, Crippa JA *et al*. Correlation between voxel based morphometry and manual volumetry in magnetic resonance images of the human brain. *An Acad Bras Cienc*. 2008; 80: 149-156.
- van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Mandl RC, Collins DL, Evans AC, Kahn RS. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32: 2057-66.
- van Haren NE, Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Brans R, Carati I, Rais M, Kahn RS. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry*. 2008; 63: 106-13.

- van Mastrigt S, Addington J. Assessment of premorbid function in first-episode schizophrenia: modifications to the Premorbid Adjustment Scale. *J Psychiatry Neurosci*. 2002; 27: 92-101.
- Vederine FE, Wessa M, Leboyer M, Houenou J. A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35: 1820-26.
- Vemuri P, Gunter JL, Senjem ML, Whitwell JL, Kantarci K, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, Jack CR Jr. Alzheimer's disease diagnosis in individual subjects using structural MR images: validation studies. *Neuroimage*. 2008; 39: 1186-97.
- Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 1957-66.
- Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res*. 2006; 82: 75-88.
- Wacholder S. Design issues in case-control studies. *Stat Methods Med Res*. 1995; 4: 293-309.
- Walsh P, Elsabbagh M, Bolton P, Singh I. In search of biomarkers for autism: scientific, social and ethical challenges. *Nat Rev Neurosci*. 2011; 12: 603-12.
- Walterfang M, Wood SJ, Velakoulis D, Pantelis C. Neuropathological, neurogenetic and neuroimaging evidence for white matter pathology in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006; 30: 918-48.

- Wang Y, Fan Y, Bhatt P, Davatzikos C. High-dimensional pattern regression using machine learning: From medical images to continuous clinical variables. *Neuroimage*. 2010; 50: 1519-35.
- Whitty P, Clarke M, McTigue O, Browne S, Kamali M, Kinsella A, Larkin C, O'Callaghan E. Predictors of outcome in first-episode schizophrenia over the first 4 years of illness. *Psychol Med*. 2008; 38: 1141-46.
- Wright IC, McGuire PK, Poline JB, Traverso JM, Murray RM, Frith CD, Frackowiak RS, Friston KJ. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *Neuroimage*. 1995; 2: 244-52.
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 16-25.
- Wu F, Tang Y, Xu K, Kong L, Sun W, Wang F, Kong D, Li Y, Liu Y. White matter abnormalities in medication-naive subjects with a single short-duration episode of major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2011; 191: 80-83.
- Zanetti MV, Jackowski MP, Versace A, Almeida JRC, Hassel S, Duran FLS, Busatto GF, Kupfer DJ, Phillips ML. State-dependent microstructural white matter changes in bipolar I depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 259: 316-28.
- Zanetti MV, Schaufelberger MS, de Castro CC, Menezes PR, Scazufca M, McGuire PK, Murray RM, Busatto GF. White-matter hyperintensities in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 2008; 193: 25-30.

## **APÊNDICE I – REVISÃO DIAGNÓSTICA DOS GRUPOS DE PACIENTES DURANTE O SEGUIMENTO DE 1 ANO APÓS O PRIMEIRO EPISÓDIO**

No momento da avaliação clínica inicial (T0), do total de 122 pacientes com PEP, 62 preenchiam critérios DSM-IV para esquizofrenia ou transtorno esquizofreniforme, 24 para transtorno afetivo bipolar (24 para mania psicótica e 1 para depressão bipolar psicótica), 25 para transtorno depressivo maior, e 11 foram categorizados em outros diagnósticos de psicose (transtorno esquizoafetivo, psicose breve e transtorno psicótico sem outras especificações). Porém, o diagnóstico foi reavaliado ao longo do seguimento de 1 ano, e 3 pacientes inicialmente diagnosticados como com depressão unipolar foram re-categorizados para transtorno bipolar após apresentarem episódios de mania no seguimento, enquanto outros 3 casos iniciais de depressão psicótica foram re-classificados como tendo outras psicoses (2 transtorno esquizoafetivo e 1 transtorno delirante) após continuarem manifestando sintomas psicóticos independentemente de seu quadro afetivo.

Dessa forma, a amostra final dos grupos de pacientes com diagnóstico corrigido durante o seguimento de 1 ano foi composta de 62 pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia ou transtorno esquizofreniforme, 27 indivíduos com transtorno bipolar tipo I (TB-I) psicótico, e 19 pacientes cujo diagnóstico de depressão psicótica manteve-se estável ao longo do período de 1 ano de seguimento após o primeiro episódio.

Destes 27 pacientes que entraram no estudo por TB-I psicótico, 3 foram admitidos por episódio de depressão psicótica. Como planejamos avaliar o desempenho diagnóstico do classificador de padrões neuroanatômicos apenas em síndromes mentais de início recente, decidimos incluir em nossas análises de

subgrupo apenas os indivíduos com TB-I que entram no estudo (T0) por seu primeiro episódio de mania (n=23).

**APÊNDICE II – TABELA DE CONTINGÊNCIA PARA UM TESTE DIAGNÓSTICO E AS MEDIDAS MAIS COMUNS PARA AVALIAR O DESEMPENHO DE UM CLASSIFICADOR**

|                            |   | Classe Verdadeira          |                            |
|----------------------------|---|----------------------------|----------------------------|
|                            |   | Afetados                   | Saudáveis                  |
| Resultado do Classificador | P | Verdadeiros Positivos (VP) | Falsos Positivos (FP)      |
|                            | N | Falsos Negativos (FN)      | Verdadeiros Negativos (VN) |
| Totalizadores=             |   | Total de Afetados (TA)     | Total de Saudáveis (TS)    |

**SENSIBILIDADE= taxa verdadeiro-positivo (tvp)= VP/ TA** (Eixo y da curva ROC)

A sensibilidade corresponde à capacidade de um teste em detectar corretamente os afetados.

**ESPECIFICIDADE= 1 – tfp= VN/ TS**

**Taxa falso-positivo (tfp)= FP/ TS** (Eixo x da curva ROC)

A especificidade corresponde à capacidade de um teste em detectar corretamente os não afetados.

**ACURÁCIA= VP + VN/ TA + TS**

**VALOR PREDITIVO POSITIVO (VPP) = VP/ VP + FP**

Também conhecido como precisão, o VPP corresponde à proporção de afetados dentre aqueles que possuem o teste positivo, e guarda relação direta com a especificidade de um classificador.



**VALOR PREDITIVO NEGATIVO (VPN) =  $VN / (VN + FN)$**

Corresponde a proporção de não afetados dentre aqueles que possuem o teste negativo, e guarda relação direta com a sensibilidade de um classificador.