

ANA MARIA ARISTIMUNHO TEIXEIRA

**Avaliação de substância branca através de
imagem por tensor de difusão em crianças
em risco e portadoras de transtorno bipolar**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para a obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de: Psiquiatria

Orientadora: Dra. Sheila Cavalcante
Caetano

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

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

Teixeira, Ana Maria Aristimunho

Avaliação de substância branca através de imagem por tensor de difusão em crianças em risco e portadoras de transtorno bipolar / Ana Maria Aristimunho Teixeira. -- São Paulo, 2012.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Psiquiatria.

Orientadora: Sheila Cavalcante Caetano.

Descritores: 1.Transtorno bipolar 2.Imagem de tensor de difusão 3.Imagem por ressonância magnética 4.Cérebro 5.Criança 6.Adolescente

USP/FM/DBD-234/12

DEDICATÓRIA

Para minha família querida.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Sheila Caetano, por ser a pessoa que todos admiram e a orientadora que todos gostariam de ter.

Ao Prof. Dr. Beny Lafer, por todo o apoio ao projeto e ao estágio na Universidade de Yale.

Ao Prof. Dr. Geraldo Busatto, pelo apoio constante e por todo o aprendizado que proporcionou.

Ao Prof. Dr. Marcel Jackowski, por ter tornado o estudo e o estágio em Yale possível.

Aos meus queridos colegas do LIM 21, especialmente ao Dr. Fábio Duran e ao Dr. Fabrício Pereira, pela colaboração essencial ao estudo.

Aos meus queridos colegas do Prothuaia, por fazerem uma equipe tão comprometida e divertida, e à Dra. Lidia Nakamura, por seguir ajudando, mesmo longe.

Ao apoio financeiro concedido pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) através das bolsas do Programa de Demanda Social e do Programa de Excelência Acadêmica (PROEX)

Ao apoio financeiro concedido pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)

À equipe do PROMAN - Projeto de atendimento e pesquisa em transtorno bipolar, em especial a querida Camila Moreira.

Aos pacientes e controles saudáveis e seus familiares que participaram desse estudo.

Á Eliza S. Fukushima, Isabel Ataíde e Geysa Arnoni pela ajuda e cooperação.

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Crianças em risco para Transtorno do Humor Bipolar (THB).....	02
1.2. Estudos de Neuroimagem.....	04
1.2.1. RM volumétrica de substância cinzenta.....	07
1.2.2. Imagens por Ressonância Magnética de Tensor de Difusão (DT-MRI).....	09
1.3 DT-MRI em crianças com THB.....	11
1.4 DT-MRI em parentes em risco.....	15
1.5 Justificativas.....	17
2. OBJETIVOS.....	19
2.1. HIPÓTESES.....	21
3. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	22
3.1. Desenho do Estudo.....	23
3.2. Amostra.....	24
3.3. Critérios de Inclusão e Exclusão.....	25
3.3.1 Critérios de Inclusão para todos os participantes.....	25
3.3.1.1 Critérios de Inclusão adicionais para o grupo de crianças e adolescentes saudáveis filhos de portadores de THB.....	25
3.3.1.2 Critérios de Inclusão adicionais para o grupo de crianças e adolescentes com THB.....	25
3.3.1.3 Critérios de Inclusão adicionais para o grupo de controles saudáveis.....	25
3.3.2 Critérios de Exclusão para todos os participantes.....	25
3.4. Avaliação Clínica.....	26
3.4.1 Entrevista Psiquiátrica.....	26

3.4. Avaliação Clínica.....	26
3.4.1 Entrevista Psiquiátrica.....	26
3.4.1.1 Entrevista Psiquiátrica para crianças e adolescentes.....	26
3.4.1.2 Entrevista Psiquiátrica para adultos.....	26
3.4.2 Escalas de Avaliação Clínica.....	27
3.4.2.1 Escala de Funcionamento Global	27
3.4.2.2 Escala de Gravidade de Depressão.....	27
3.4.2.3 Escala de Mania.....	27
3.4.2.4 Escala de Impressão Global.....	28
3.4.2.5 Escala de Grau de Puberdade de Petersen.....	28
3.4.2.6 Escala Socioeconômica e Demográfica das Classes - Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisas de Mercado (ABIPEME)	28
3.4.2.7 WASI - Escala Abreviada de Inteligência de Wechsler.....	29
3.4.2.8 Questionário de Lateralidade de Annett.....	29
3.5. Realização da DT-MRI.....	30
3.5.1 Aquisição das imagens de DT-MRI.....	30
3.5.2 Análise qualitativa das imagens de RM.....	31
3.5.3 Processamento das imagens de DT-MRI.....	31
3.5.3 Processamento das imagens de DT-MRI.....	31
3.6. Análise Estatística.....	34
4. RESULTADOS.....	33
4.1. Características sócio demográficas dos sujeitos.....	36
4.2. Características clínicas da amostra	40
4.3. Avaliação das imagens de DT-MRI.....	43
5. DISCUSSÃO.....	48
6. CONCLUSÃO.....	50
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
8. ANEXOS.....	70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Visões laterais esquerdas de visualizações tridimensionais de fibras de substância branca, oriundas de imagens normais de DT-M.....	06
Figura 2. Fibra em um trato de substância branca.....	10
Figura 3. Representação esquemática da elipsóide.....	11
Figura 4. Região de aumento de FA nos controles em comparação aos pacientes com THB (vermelho-amarelo), e esqueleto médio de FA (verde), sobrepostos a média das imagens de FA da amostra.....	44
Figura 5. Localização do cluster de voxels que apresentou maior correlação com a idade no grupo de controles saudáveis (laranja) sobreposto à média das imagens de FA da amostra.....	46
Figura 6. Localização do cluster de voxels que apresentou maior correlação com a idade no grupo de filhos saudáveis de pacientes com THB (laranja) sobreposto à média das imagens de FA da amostra.....	47
Figura 7. Localização do cluster de voxels que apresentou maior correlação com a idade no grupo de pacientes pediátricos com THB (laranja) sobreposto à média das imagens de FA da amostra.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estudos em crianças e adolescentes portadores de THB utilizando DT-MRI.....	13
Tabela 2: Estudos em parentes não afetados de pacientes com THB utilizando DT-MRI.....	16
Tabela 3 - Dados Sócio-Demográficos do grupo de crianças e adolescentes com THB, das crianças e adolescentes saudáveis filhos de pacientes com Transtorno Bipolar tipo I e crianças e adolescentes controles saudáveis, e a análise estatística.....	36
Tabela 4 - Variáveis clínicas em pacientes pediátricos com THB.....	42

RESUMO

Teixeira AMA. *Avaliação de substância branca através de Imagem por Tensor de Difusão em crianças em risco e portadoras de transtorno bipolar* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

O Transtorno de Humor Bipolar (THB) acomete até 3% dos adultos e os filhos desses pacientes constituem uma população em risco para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos. No entanto, faltam marcadores que permitam a identificação precoce dos indivíduos que apresentam maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de psicopatologia. Estudos preliminares com Ressonância Magnética (RM) indicaram que alterações em substância branca estariam presentes não apenas em pacientes em episódio de alteração de humor, mas também em pacientes eutímicos e em seus familiares saudáveis, sugerindo que tais alterações poderiam constituir um endofenótipo potencial deste transtorno. A Imagem por Tensor de Difusão (*Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging* – DT-MRI) é uma aquisição de RM que permite análise mais completa e detalhada das características da substância branca cerebral que a RM tradicional. A investigação de alterações na estrutura cerebral, particularmente de substância branca, de jovens portadores de THB não medicados e familiares saudáveis criteriosamente avaliados pode ajudar a elucidar a neurobiologia subjacente ao THB e, conseqüentemente, a identificar marcadores de vulnerabilidade ao transtorno. **Objetivo:** Avaliar se havia alterações em substância branca em crianças e adolescentes com THB e crianças e adolescentes filhos saudáveis de portadores de transtorno do humor bipolar quando comparados a controles saudáveis, utilizando a técnica de neuroimagem de DT-MRI. Nossas hipóteses eram que jovens com THB e filhos de pacientes com THB,

quando comparados a controles saudáveis, apresentariam (i) diminuição da fração de anisotropia (FA) e (ii) essas alterações seriam mais pronunciadas em crianças acometidas por THB do que em crianças saudáveis filhas de pacientes com THB.

Métodos: Obtivemos imagens de DT-MRI de boa qualidade de 16 crianças e adolescentes com THB (média de idade \pm D.P.= 12,7 \pm 2,5 anos), 15 filhos saudáveis de pacientes com THB tipo I (média de idade \pm D.P.= 13,5 \pm 2,7 anos) e 15 controles saudáveis (média de idade \pm D.P.= 13,5 \pm 2,5 anos). Os diagnósticos foram formulados de acordo com os critérios do DSM-IV, usando as entrevistas Kiddie-SADS-PL (crianças) e Structured Clinical Interview for DSM-IV (adultos). A RM foi realizada em um scanner Philips 3,0 Tesla, com os seguintes parâmetros de aquisição: TR = 6106,0 ms, TE = 65,0ms, FOV = 224x224mm, espessura de corte = 2.0mm, sem gap, matriz de aquisição = 112x112 pixels e 3 médias, resultando em tamanho de voxel isotrópico = 2,0x2,0x2,0mm. As imagens de DTI foram pré-processadas com programas oriundos do FMRIB's software library (FSL), de acordo com o *pipeline* sugerido para o processamento de substância branca com *Tract-Based Spatial Statistics* (TBSS) e análise estatística com o programa Randomise (ambos integrantes do FSL). **Resultados:** Os grupos não diferiram em idade, gênero, grau de puberdade ou QI. Valores de FA de pacientes pediátricos com THB foram significativamente menores em relação aos de controles saudáveis ($p < 0,05$, corrigido para múltiplas comparações) em um cluster de 695 voxels no hemisfério direito que abrange a porção superior da corona radiata e o corpo do corpo. Não houve diferença significativa entre pacientes com THB e filhos saudáveis de pacientes com THB, ou com filhos saudáveis de pacientes com THB e controles saudáveis. **Discussão:** Nossos dados corroboram a literatura de diminuição de FA em crianças e adolescentes com THB e avançam em mostrar esta alteração em pacientes não medicados. Mas nossos resultados não apoiam a hipótese de alterações

em substância branca como endofenótipo de THB. Estudos de seguimento com amostras maiores e rigorosamente caracterizadas são necessários para se elucidar o papel das alterações em substância branca no THB.

SUMMARY

Teixeira AMA. *Evaluation of white matter using Diffusion Tensor Imaging in children at-risk and with bipolar disorder*. [dissertation]. São Paulo: Medical School, University of Sao Paulo; 2012.

Up to 3% of adults are affected with Bipolar Disorder (BD) and the offspring of these patients constitute a population at risk for the development of psychiatric disorders.

Nevertheless, there are still no vulnerability markers to allow the early identification of those who are at greater risk of developing psychopathology among this population.

Preliminary data indicate that white matter abnormalities may precede the disease onset and be present even in unaffected relatives - suggesting they could be further explored

as an endophenotype for BD. Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging (DT-MRI) is an MRI acquisition that allows a thorough and detailed analysis of brain white

matter characteristics. The investigation of white matter alterations in young, non-medicated, BD patients and healthy relatives may help us understand the underlying

neurobiology of BD. **Objectives:** evaluate white matter alterations in children at-risk

and with BD using DT-MRI. Our hypothesis were that BD offspring, compared to

healthy controls, would exhibit (i) reduced fractional anisotropy (FA) and (ii) these

alterations would be more pronounced in children with BD than in those at-risk.

Methods: We successfully scanned 16 BD patients (mean age \pm S.D.= 12,7 \pm 2,5 years)

15 healthy offspring with at least one parent with BD I diagnosis (mean age \pm S.D.=

13,5 \pm 2,7 years) and 15 healthy controls (mean age \pm S.D.= 13,5 \pm 2,5 years) with no

history of psychiatric disorder in first-degree relatives. Psychiatric diagnosis were

established according to the DSM-IV criteria, using the Kiddie-SADS-PL interview

(children) and Structured Clinical Interview for DSM-IV (adults). The MRI was conducted at a 3.0 Tesla Philips scanner. Acquisition: the parameters were TR = 6106,0ms, TE = 65,0ms, FOV= 224x224mm, slice thickness = 2.0mm/no gap, matrix acquisition = 112x112 pixels, 3 averages, resulting in an isotropic voxel = 2,0x2,0x2,0 mm. DT-MRI images were preprocessed according to do FMRIB's software library's (FSL) pipeline for Tract-Based Spatial Statistics' (TBSS) and Randomise analyses.

Results: Groups did not differ in age, gender or pubertal status. Voxelwise analyses showed significant differences in FA values between BD patients and healthy controls ($p < 0,05$, FDR corrected for multiple comparisons) in a 695 voxels cluster comprising right corona radiata and corpus callosum . **Discussion:** This study was the first to evaluate a sample of non-medicated BD children and adolescents with DT-MRI and it corroborates extant literature data of lower FA in BD children compared to healthy controls. Nevertheless, our data do not support white matter alterations as an endophenotype for BD. More studies, with larger and well characterized samples are necessary to advance our understanding of the role of white matter alteration in BD.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno de Humor Bipolar (THB) acomete de 1 a 3% da população adulta em todo mundo (Merikangas, Jin *et al.*, 2011), e os filhos desses pacientes constituem uma população em alto risco para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos – particularmente o próprio THB e, especialmente, o THB de início precoce. O THB de início precoce (i. e., de início na infância e adolescência), em comparação ao THB de início na idade adulta, está associado a maior cronicidade, maior probabilidade de ciclagem rápida, maior probabilidade de ocorrência de estados mistos e de sintomas psicóticos, assim como de resistência ao tratamento e tentativas de suicídio, sendo portanto considerado um marcador potencial de uma forma mais grave e familiar da doença (Carlson e Kelly, 1998; Geller, Craney *et al.*, 2002; Chang, Steiner *et al.*, 2003; Mick e Faraone, 2009). Em torno de 50 a 60% dos adultos com diagnóstico de THB apresentaram o início dos sintomas de alteração do humor com 19 anos ou menos (Lish, Dime-Meenan *et al.*, 1994; Chengappa, Kupfer *et al.*, 2003).

Nos EUA, estima-se que a prevalência de THB em adolescentes seja de 1% (Lewinsohn, Klein *et al.*, 1995). Não existem dados brasileiros sobre a prevalência de THB em crianças e adolescentes, mas em uma amostra nacional de 1.251 crianças, 12,7% apresentaram algum diagnóstico psiquiátrico da infância e adolescência – sendo 1% a prevalência de qualquer transtorno depressivo e 0,2% a de transtornos menos comuns (Fleitlich-Bilyk e Goodman, 2004).

1.1 Crianças em risco para Transtorno do Humor Bipolar (THB)

Ter um parente em primeiro grau portador de THB é o fator isolado que melhor prevê o subsequente desenvolvimento de THB em um indivíduo, e o risco de um

familiar também apresentar a doença é ainda maior quando o parente acometido desenvolveu precocemente o THB (Schürhoff, Bellivier *et al.*, 2000). Destacam-se também as evidências de que em portadores de THB que são também filhos de pacientes com THB, a média de idade de início da doença parece ser consistentemente menor que a idade de início observada na geração anterior (Kessler, Berglund *et al.*, 2005; Birmaher, Axelson *et al.*, 2009), fenômeno conhecido como *antecipação* – ainda que este termo, tipicamente associado a doenças monogênicas (como a doença de Huntington ou a síndrome do X frágil) não possa ser facilmente estendido a um transtorno poligênico e multifatorial, como é o caso do THB.

Filhos de pais com THB apresentam risco dez vezes maior de desenvolver THB quando comparados a filhos de pais saudáveis (10,6% x 0,8%, respectivamente); em especial, filhos de pais com THB tipo I apresentaram 14 vezes mais chance de desenvolver o THB que filhos de pais sem THB (Birmaher, Axelson *et al.*, 2009). É importante observar que o risco de filhos de pacientes com THB desenvolverem transtornos psiquiátricos é maior não só quando comparados a crianças filhas de pais saudáveis, mas também em relação a filhos de pais com outros transtornos de humor (Lapalme, Hodgins *et al.*, 1997; Birmaher, Axelson *et al.*, 2009).

Os prejuízos associados ao THB, no entanto, não se restringem aos indivíduos acometidos pelo transtorno: a presença de psicopatologia nos pais pode alterar o funcionamento, organização e coesão da família de maneira negativa (Chang, Blasey *et al.*, 2001). Mesmo a parcela da prole que permanece saudável pode apresentar prejuízo funcional em decorrência de transtorno psiquiátrico presente nos pais e, esse prejuízo é maior em filhos de pacientes com THB, mesmo quando comparados a filhos de pais com outros transtornos psiquiátricos (Bella, Goldstein *et al.*, 2011).

Dados dos EUA sugerem um aumento na prevalência de transtornos psiquiátricos

na população em geral ao longo das últimas décadas (Kessler, Berglund *et al.*, 2005), e preocupa essas doenças serem causa crescente de incapacitação de jovens em todo o mundo, tanto em países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento (Who, 2008). Torna-se cada vez mais premente, portanto, identificar, entre os indivíduos em risco, quem constituiria o subgrupo mais vulnerável aos transtornos psiquiátricos, a fim de permitir o planejamento de estratégias bem sucedidas de prevenção e tratamento (Beardslee e Gladstone, 2001).

Diversos grupos de pesquisa têm voltado sua atenção para indivíduos em risco, principalmente a prole ou irmãos jovens de probandos acometidos, para avaliar a interação entre fatores biológicos e ambientais na vulnerabilidade – ou, reciprocamente, na proteção – a transtornos psiquiátricos em indivíduos que ainda não ultrapassaram a faixa etária de maior risco para o desenvolvimento de psicopatologia (Rao, Chen *et al.*, 2010). A neuroimagem tem se destacado como um importante método para estudar o sistema nervoso central *in vivo* de pessoas com transtornos psiquiátricos e em risco.

1.2 Estudos de Neuroimagem

A ressonância magnética (RM) tem sido bastante utilizada em estudos com crianças e adolescentes, assim como em familiares saudáveis, por prover alta resolução espacial, excelente contraste entre substância branca e cinzenta e obtenção de imagens em diferentes planos, sem os riscos associados à exposição a radiações ionizantes (Steffens e Krishnan, 1998). O uso de diferentes aquisições de RM permite diferentes abordagens no estudo das alterações cerebrais associados aos transtornos psiquiátricos: alterações funcionais (através da RM funcional), neuroquímicas (espectroscopia por

RM) e estruturais (RM estrutural convencional e por Tensor de Difusão) (Caetano, Olvera *et al.*, 2005; Caetano, Olvera *et al.*, 2011).

A imagem por ressonância magnética de tensor de difusão (*diffusion tensor magnetic resonance imaging*, DT-MRI) é uma técnica relativamente recente que permite uma análise mais detalhada dos tratos de substância branca que aquela provida pela RM estrutural convencional (como as imagens ponderadas em T1 ou T2, por exemplo). Esta técnica traz grandes promessas no estudo do neurodesenvolvimento normal e patológico, visto que o aumento da complexidade da microestrutura dos tratos de substância branca, associados ao aumento da mielinização, tem papel crucial na maturação do sistema nervoso central. Alterações no volume de substância branca, quantificadas através de RM convencional, correlacionam-se com as alterações cognitivas e comportamentais observadas ao longo da infância e adolescência. A DT-MRI permite uma análise ainda mais detalhada dessas mudanças, assim como dos correlatos neurais das habilidades adquiridas ao longo do neurodesenvolvimento típico – e, conseqüentemente, ajuda a lançar luz sobre anormalidades do neurodesenvolvimento potencialmente implicadas na etiologia dos transtornos psiquiátricos.

A complexa circuitaria envolvida nos processos de regulação do humor depende da transmissão eficiente de informações entre diferentes regiões cerebrais para que opere adequadamente. Ao longo da adolescência, esta circuitaria passa por profundas transformações, e padrões disfuncionais de regulação emocional poderiam emergir em conseqüência de um neurodesenvolvimento alterado. A **figura 1** destaca alguns dos principais tratos de substância branca do cérebro e as regiões que interligam. Déficits em tratos específicos podem levar ao prejuízo na comunicação entre determinadas regiões cerebrais, possivelmente culminando na sintomatologia característica de um

transtorno psiquiátrico. No caso do THB, por exemplo, já foi relatado que déficits estruturais no fascículo uncinado, trato de substância branca que liga o giro do cíngulo subgenual à amígdala, estavam correlacionados a menor acoplamento funcional entre essas duas regiões durante o processamento de estímulos emocionalmente salientes (Wang, Kalmar *et al.*, 2009). Os prejuízos na regulação emocional dos pacientes com THB, portanto, podem estar associados a déficits estruturais de substância branca que, por sua vez, podem ter origem em padrões anômalos de desenvolvimento cerebral ao longo da infância e adolescência. A literatura dos achados em RM estrutural no THB, tanto RM convencional como DT-MRI estão resumidos a seguir.

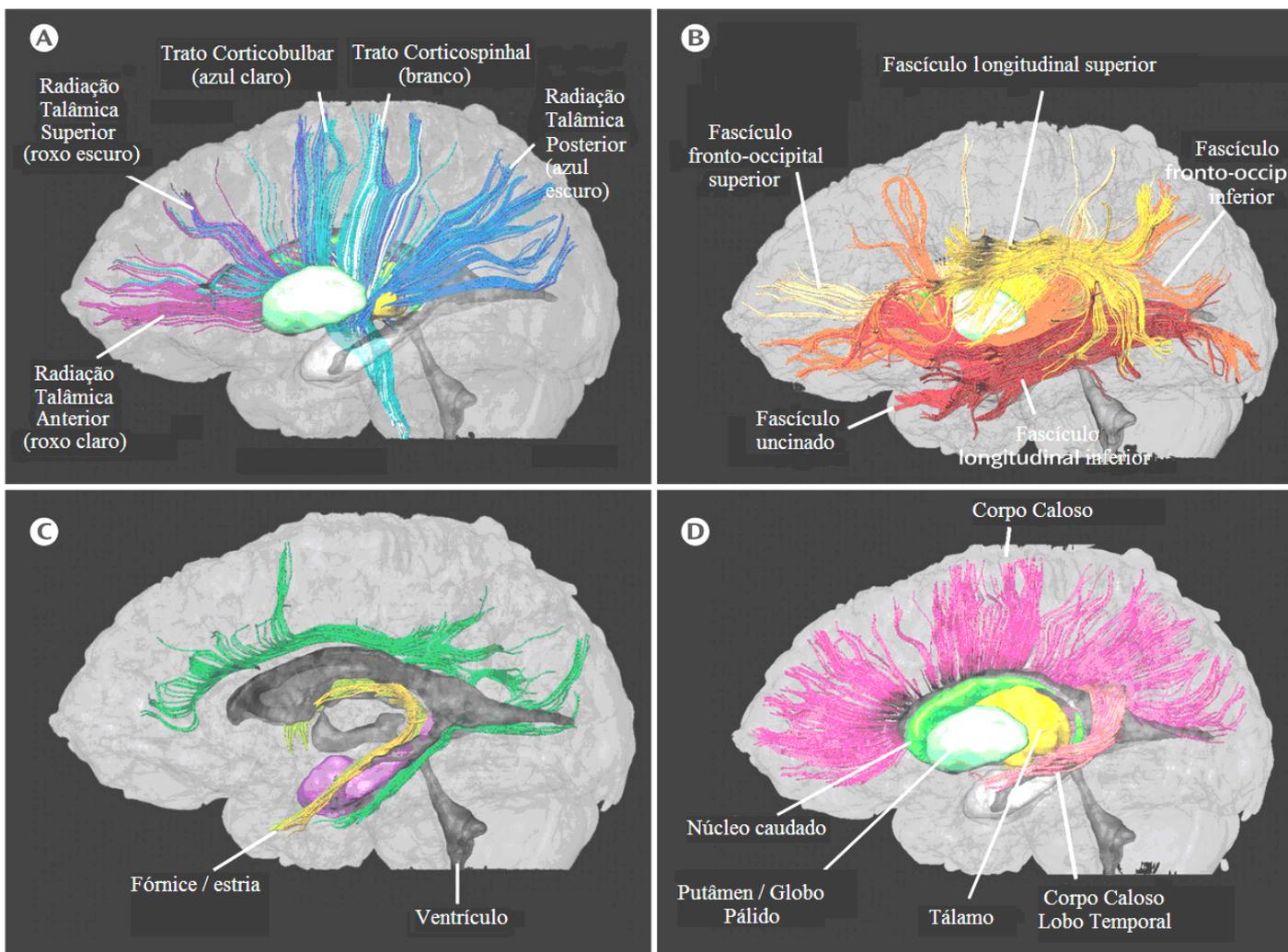


Figura 1. Visões laterais esquerdas de visualizações tridimensionais de fibras de substância branca, oriundas de imagens normais de DT-MRI. Estas figuras foram retiradas de um atlas humano de substância branca (Mori et al., 2005) (Mori, Wakana *et al.*, 2005). São mostrados tálamo, núcleo caudado, putâmen e globo pálido para facilitar a orientação anatômica. Na **imagem A** (fibras talâmicas e de projeção), a radiação talâmica anterior, superior e posterior derivam do tálamo. Os tratos corticobulbar e corticoespinal formam o sistema de projeção. Na **imagem B** (fibras de associação), os fascículos longitudinais superior e inferior, e o fascículo fronto-occipital inferior estão organizados em torno dos núcleos da base. Na **imagem C** (fibras do sistema límbico), vê-se o cíngulo, fórnice e fibras da estria terminal; o sistema ventricular em torno do qual as fibras límbicas estão organizadas está em cinza escuro. Na **imagem D** (fibras do corpo caloso), conexões corticocorticais cruzam através do corpo caloso. Dentre estas, aquelas com projeções para o lobo temporal estão em rosa.

1.2.1 RM volumétrica de substância cinzenta

A busca por alterações em substância cinzenta associadas ao THB trouxe um grande número de achados conflitantes, tanto em relação às estruturas que apresentariam maior alteração quanto à direção das alterações. Mesmo as meta-análises já publicadas sobre o tema apresentam achados discrepantes (Kempton, Geddes *et al.*, 2008; Arnone, Cavanagh *et al.*, 2009; Vita, De Peri *et al.*, 2009; Ellison-Wright e Bullmore, 2010; Hallahan, Newell *et al.*, 2011); o achado mais consistente (relatado em três meta-análises) parece ser o alargamento ventricular, um achado bastante inespecífico de atrofia de substância cinzenta (Kempton, Geddes *et al.*, 2008; Arnone, Cavanagh *et al.*, 2009; Hallahan, Newell *et al.*, 2011).

As razões para essa heterogeneidade nos achados podem estar relacionadas a diferentes questões metodológicas: em relação aos pacientes com THB, variáveis como tipo de THB (se tipo I ou II ou sem outras especificações - SOE, se há ou não presença de sintomas psicóticos), tempo de doença, idade de início dos sintomas, estado de humor (mania, eutímia ou depressão), comorbidades e presença de histórico familiar poderiam estar relacionadas a alterações cerebrais específicas. Outro problema grave e ubíquo é a realização de estudos em pacientes medicados. Na mega-análise de Hallahan

e colaboradores (Hallahan, Newell *et al.*, 2011), o tempo de uso de lítio, por exemplo, estava positivamente correlacionado com os volumes de hipocampo e amígdala; este efeito vem sendo atribuído a sua ação neurotrófica, mas outra hipótese é de que este sal também poderia provocar edema cerebral, alterando o conteúdo de água e possivelmente sua avaliação na substância branca.

Ao se estudar familiares saudáveis, eliminamos alguns destes confundidores como efeito da medicação. Os estudos em familiares não-afetados também trazem resultados diversos e por vezes contraditórios. Já foram relatados aumentos dos volumes de substância cinzenta nos giros hipocampal/parahipocampal, ínsula esquerda, substância negra esquerda e hemisfério cerebral esquerdo; e redução dos volumes do tálamo anterior esquerdo, giro do cíngulo anterior e estriado (McDonald, Bullmore *et al.*, 2004; McIntosh, Job *et al.*, 2004; Ladouceur, Almeida *et al.*, 2008; Kempton, Haldane *et al.*, 2009). Para o volume do caudado há relatado de aumento (Ladouceur, Almeida *et al.*, 2008) assim como de diminuição (McIntosh, Job *et al.*, 2004) e alguns autores falharam em encontrar qualquer alteração volumétrica nos familiares saudáveis. Em relação aos familiares em risco, a inclusão de parentes que já apresentam algum diagnóstico psiquiátrico, a avaliação de familiares tanto de primeiro quanto de segundo grau, de pacientes com THB I ou II podem explicar a heterogeneidade nos achados. Questões clínicas também devem ser consideradas como a avaliação clínica direta do probando por entrevista psiquiátrica ao invés de questionários de história familiar respondidos pelo parente. Protocolos de aquisição de imagem e processamento muito distintos entre os grupos de pesquisa também podem explicar as diferenças nos achados. Além disso, a avaliação de indivíduos em alto risco, porém saudáveis, pode apontar características cerebrais associadas tanto à vulnerabilidade à doença quanto a fatores de proteção (visto que estes indivíduos permaneceram saudáveis).

Especula-se também que a heterogeneidade dos achados estruturais em substância cinzenta seja devido ao fato dessas alterações serem secundárias a anormalidades na conectividade entre as áreas afetadas, ou seja, secundárias a alterações na substância branca de indivíduos com THB (Anand, Li *et al.*, 2009; Van Der Schot, Vonk *et al.*, 2009). As alterações em substância branca vêm sendo crescentemente investigadas em pacientes psiquiátricos, assim como em familiares saudáveis destes pacientes. Embora também seja observada certa heterogeneidade nos resultados, o fato de essas alterações estarem presentes mesmo em pacientes em primeiro episódio (Vita, De Peri *et al.*, 2009) ou em familiares não afetados (Hajek, Carrey *et al.*, 2005), sugere que estas alterações estejam menos associadas ao tempo de doença ou de exposição à medicação do que as alterações em substância cinzenta, e que possam constituir marcadores de vulnerabilidade à doença. O advento e aperfeiçoamento da DT-MRI, aquisição particularmente adequada para a análise da substância branca, tem tornado possível obter informações *in vivo* sobre a microestrutura dos tratos de substância branca e sua relação com o THB.

1.2.2 Imagens por Ressonância Magnética de Tensor de Difusão (DT-MRI)

Difusão molecular se refere ao movimento aleatório (browniano) de moléculas em um fluido devido à sua energia térmica (Le Bihan, Mangin *et al.*, 2001). A quantidade relativa de difusão é expressa em termos do parâmetro chamado coeficiente de difusão. Em um líquido homogêneo como a água o coeficiente de difusão é o mesmo em todas as direções, ou *isotrópico*. Em certos tecidos biológicos o coeficiente de difusão é

diferente em diferentes direções, ou *anisotrópico* (Kingsley, 2006). É o que ocorre na substância branca, em que a compacta organização dos tratos e o alto nível de mielinização restringem o movimento de difusão da água. A DT-MRI modela o processo de difusão de moléculas de água no tecido através do construto matemático do tensor. A partir do tensor de difusão se extraem as direções principais de difusão da água (autovetores) e suas magnitudes (autovalores). A partir dessas informações são calculados índices escalares invariantes, dos quais os mais utilizados são a fração de anisotropia (FA) e as difusividades radial (*radial diffusivity* - RD), axial (*axial diffusivity* AD) e média (*mean diffusivity* MD). Desse modo pode-se quantificar o coeficiente de difusão relativo das moléculas de água em diferentes direções em cada voxel da imagem, permitindo inferências sobre a organização, compactação e grau de mielinização das fibras que compõem os tratos (**Figura 2**).

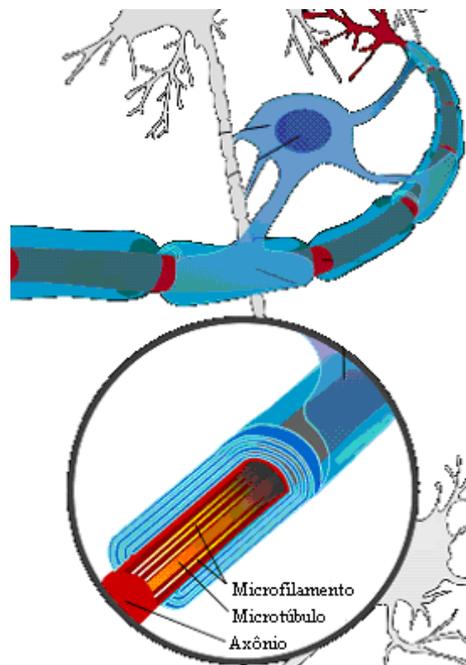


Figura 2. Fibra em um trato de substância branca. O desenho ilustra a estrutura dos axônios constituída por microfilamentos e microtúbulos, assim como as múltiplas camadas de mielina que o recobrem (em azul).

O modelo de representação do tensor mais comumente utilizado é uma elipsóide.

Nele, a difusão ao longo do eixo maior (autovetor principal) da elipsóide representa a difusividade longitudinal ou axial, que estaria relacionada à integridade axonal – um construto complexo que pode incluir o acúmulo de restos celulares, arranjo microtubular desordenado, agregação de microfilamentos, edema celular e transporte axonal diminuído. A difusividade ao longo das outras duas direções, a difusividade radial, representaria um marcador da integridade mielínica. A difusividade média se refere à média da difusividade em todos os eixos, e a forma da elipsóide é representada pelo cálculo da FA, uma medida relacionada às diferenças entre os três autovalores (Anagnostou e Taylor, 2011). Dessa forma, quanto maior a razão entre a difusividade ao longo do eixo principal em relação aos dois eixos menores, maior a FA, isto é, maior a probabilidade de difusão das moléculas em uma direção em relação às outras (Figura 3).

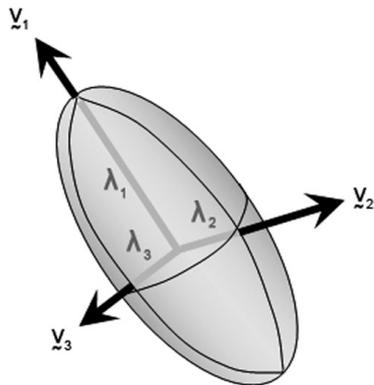


Figura 3 Representação esquemática da elipsóide. Nela estão representados o autovetor principal (v_1) e os dois autovetores menores (v_2 e v_3), assim como os respectivos autovalores (λ_1 , λ_2 e λ_3). Quanto maior a anisotropia do movimento de difusão, mais alongada a elipse.

1.3 DT-MRI em crianças com THB

Os achados de DT-MRI em jovens portadores de THB estão resumidos abaixo (**Tabela 1**). Os resultados apontam para alterações em estruturas fronto-límbicas implicadas na regulação do humor, como giro do cíngulo, substância branca da região

subgenua e orbitofrontal, assim como alterações em fibras de projeção, como a corona radiata, e no maior trato de substância branca do cérebro, o corpo caloso.

Embora os resultados obtidos até o momento sejam promissores, todos os estudos conduzidos até o presente foram realizados em crianças com THB medicadas – e existem evidências de que o tratamento com estabilizadores de humor e antipsicóticos exerce efeito sobre a substância branca cerebral. Em estudo de Ho e colaboradores (Ho, Andreasen *et al.*, 2011), por exemplo, foi verificado que em pacientes tratados com doses maiores de antipsicóticos (no tercil superior em relação à dosagem), houve perda de substância branca ao longo do tempo, ao passo que nos pacientes situados no tercil inferior houve *aumento* do volume de substância branca. Estudos recentes sugerem efeito do lítio sobre genes envolvidos na mielinização (Mcquillin, Rizig *et al.*, 2007) e na promoção da sobrevivência e diferenciação de oligodendrócitos e seus precursores (Azim e Butt, 2011). Embora existam evidências de que o efeito do uso de medicação no THB seja principalmente a normalização estrutural e funcional do cérebro dos pacientes (Hafeman, Chang *et al.*, 2012), é preciso considerar que a maioria dos estudos foi conduzida em adultos. Além de considerar que poderia haver efeito das medicações em diferentes estágios do neurodesenvolvimento, é importante também ressaltar que o regime medicamentoso de crianças e adultos costuma ser distinto, com pacientes pediátricos fazendo uso maior de antipsicóticos em comparação aos adultos (Potter *et al.*, 2009).

Tabela 1: Estudos em crianças e adolescentes portadores de THB utilizando DT-

MRI

Autor, ano	N	Idade (DP)	Força do scanner/ número de direções	Software de pré-processamento/ tipo de análise	Resultados
Saxena et al., 2012	10 THB medicados, em estados de humor variados 10 CS	13,9 (3,6) 13,6 (3,6)	3,0T / 30	FSL/TBSS	↓ FA em corpo caloso anterior e comissura anterior
James et al., 2011	15 THB medicados 20 CS	15 (2) 15,3 (1)	1,5T / 60	FSL/ TBSS	↓ FA em corpo caloso anterior
Gönenç et al., 2010	10 THB medicados, em mania ou estado misto 10 CS	9,7 (3,4) 11,5 (3,3)	1,5T / 6	DTI studio/ ROI	↓ FA e ↑ MD e difusividade radial em cíngulo/ paracíngulo esquerdo; ↑ MD no hemisfério direito

Kafantaris et al., 2009	26 THB medicados, em mania ou misto; 5 com histórico T. Uso de Substância 26 CS sem THB, TDM ou psicose em parentes de 1º grau	16,0 (1,5) 15,3 (1,5)	1,5T / 6	FSL / VBM	↓ FA em lobo orbitofrontal direito e ↑ MD em região subgenua bilateral
Autor, ano	N	Idade (DP)	Força do scanner/ número de direções	Software de pré-processamento/ tipo de análise	Resultados
Barnea-Goraly et al., 2009	21 THB medicados, em estados de humor variados 18 CS	16,1 (2,7) 14,5 (2,7)	3,0T / 6	FSL / TBSS	↓ FA em fórnice, giro do cíngulo posterior esquerdo, corpo caloso, e fibras que se estendem do fórnice ao tálamo e corona radiata

Pavuluri et al., 2009	13 THB eutímicos; 10 sem medicação por 7 dias 15 CS	14,8 (2,5) 13,7 (2,7)	3,0T / 27	DIVE / 7 ROIs	↓ FA em corona radiata anterior
Frazier et al., 2007	10 THB medicadas 8 CS	9,2 (3,0) 9,2 (2,4)	1,5T / 6	FSL / VBM (ROI nas regiões com diferença após VBM)	↓ FA em FLS e substância branca do cíngulo-paracíngulo bilaterais e corpo caloso direito

Legenda: CS= Controles Saudáveis; FA= *fractional anisotropy* (anisotropia fracional); FLS= fascículo longitudinal superior; FSL= *FMRIB's software library*; MD= *mean diffusivity* (difusividade média); ROI= *region of interest* (região de interesse); T= Tesla; TBSS= *tract based spatial statistics*; TDM= transtorno depressivo maior; THB= pacientes com Transtorno do Humor Bipolar; VBM= *voxel based morphometry* (morfometria baseada em voxel).

1.4 DT-MRI em parentes em risco

Até o presente, quatro estudos utilizando DT-MRI foram realizados em parentes não afetados de pacientes com THB; embora utilizando metodologias diferentes, os quatro estudos encontraram algum tipo de alteração em substância branca nos familiares não acometidos (**Tabela 2**). Mesmo em familiares que não preenchem critérios para qualquer diagnóstico psiquiátrico, as alterações em substância branca podem ter correlatos comportamentais importantes, como a presença de mais sintomas depressivos e maior pontuação em uma escala de ciclotimia quando comparados a indivíduos sem parentes com o transtorno (Sprooten, Sussmann *et al.*, 2011). A melhor compreensão da presença e natureza dessas alterações tanto em portadores quanto em indivíduos em risco para o THB podem ampliar nossa compreensão sobre a etiologia e fisiopatologia subjacentes a este transtorno.

Tabela 2: Estudos em parentes não afetados de pacientes com THB utilizando

DT-MRI

Autor, ano	N	Idade (DP)	Força do scanner / número de direções	Software de pré-processamento / tipo de análise	Resultados
Sprooten et al., 2011	117 familiares saudáveis, de 1º e 2º grau, de 93 famílias 79 controles saudáveis	21,03 (2,75) 20,78 (2,27)	1,5T/ 64	FSL / TBSS	↓ FA em todo encéfalo; correlação entre FA e pontuação em escala de ciclotimia em 2 clusters
Versace et al., 2011	20 filhos saudáveis 13 filhos de THB I 6 filhos de THB II 1 filho de THB SOE 25 controles saudáveis	13,2 (2,5) 13,9 (2,6)	3,0T/ 6	FSL/ TBSS	Na prole de THB, ↓ FA e ↑ RD com ↑ idade no corpo caloso esquerdo; sem relação entre FA ou RD e idade no FLI direito
Chaddock et al., 2009	21 familiares de 1º grau** 4 pais 10 irmãos 7 filhos 18 controles saudáveis	42,5 (13,6) 41,7 (12,2)	1,5T/ 60	SPM2 / VBM	Correlação negativa entre FA em 70 clusters e suscetibilidade genética ao THB
Frazier et al., 2007	7 familiares de 1º grau* 3 irmãos 3 filhos 1 irmão e filho 8 controles saudáveis	8,9 (3,0) 9,2 (2,4)	1,5T / 6	FSL / VBM (ROI nas regiões com diferença após VBM)	↓ FA em cíngulo-paracíngulo em relação aos jovens com THB; ↓ FA em FLS em relação aos controles saudáveis

* crianças possuíam outros diagnósticos: 57,1% transtorno do déficit de atenção e hiperatividade; 42,9% transtorno opositor-desafiador; 71,4% transtornos ansiosos; 14,3%: transtorno de estresse pós-traumático; 14,3% transtorno global do desenvolvimento

** 4 familiares tinham episódio passado de TDM

Legenda: CS= Controles Saudáveis; FA= *fractional anisotropy* (anisotropia fracional); FLS= fascículo longitudinal superior; FLI= fascículo longitudinal inferior; FSL= *FMRI's software library*; MD= *mean diffusivity* (difusividade média); RD= *radial diffusivity* (difusividade radial) ROI= *region of interest* (região de interesse); SOE= sem outra especificação; SPM= *statistical parametric mapping*; T= Tesla; TBSS= *tract based spatial statistics*; TDM= transtorno depressivo maior; THB= pacientes com Transtorno do Humor Bipolar; VBM= *voxel based morphometry* (morfometria baseada em voxel).

1.5 Justificativas

Crianças que tenham um dos pais diagnosticados com THB tipo I apresentam uma chance 14 vezes maior de desenvolver o THB do que filhos de pais sem THB (Birmaher, Axelson *et al.*, 2009). Estudando essa população específica, em que parece ocorrer o fenômeno da antecipação, é possível pesquisar anormalidades cerebrais prodrômicas envolvidas na patofisiologia do THB. Filhos de pacientes com THB podem constituir um paradigma de interesse devido ao seu potencial de revelar marcadores de traço relacionados à vulnerabilidade a este transtorno sem interferência de tratamento.

É preciso maior rigor, no entanto, na composição da amostra de familiares não afetados (pelo THB). A inclusão de familiares com histórico de outros transtornos psiquiátricos (Chaddock, Barker *et al.*, 2009), ou mesmo presentemente afetados com diagnósticos que não o THB (Frazier, Breeze *et al.*, 2007), dificultam a compreensão do que é marcador de vulnerabilidade e do que representa achados não-específicos de psicopatologia. O mesmo raciocínio se aplica aos controles, que também não deveriam possuir qualquer parente de primeiro grau com algum diagnóstico psiquiátrico, a fim de permitir comparações confiáveis com o grupo de familiares em risco. Para garantir a homogeneidade da amostra dos familiares é também importante que o parente acometido seja avaliado diretamente, com instrumentos adequados, em vez de basear-se exclusivamente no relato de histórico familiar do parente saudável. Essa avaliação também permite a seleção de pacientes de maneira mais criteriosa, como por exemplo,

incluindo apenas parentes de portadores de THB tipo I, sempre com o intuito de homogeneizarmos a amostra e, conseqüentemente, a neurobiologia subjacente ao transtorno que ela apresenta.

De modo geral, os estudos de neuroimagem para elucidar os mecanismos fisiopatológicos do THB foram conduzidos em pacientes medicados, ou com história prévia de tratamento, e é difícil excluir completamente potenciais efeitos confundidores de medicação em alguns dos achados relatados (Caetano, Olvera *et al.*, 2005).

Considerando as evidências de alterações em substância cinzenta, e os dados preliminares de alterações em substância branca, em jovens com THB em regiões cerebrais envolvidas na regulação do humor, há uma demanda por mais estudos com DT-MRI que investiguem marcadores precoces de patofisiologia do THB, como alterações na rede de conectividade cerebral. A velocidade de condução e o processamento de altas funções cognitivas dependem da integridade e organização das fibras mielinizadas que conectam as regiões críticas para estas atividades. É possível que mesmo alterações estruturais sutis nos tratos cerebrais tenham correlatos funcionais importantes, e desempenhem um papel crucial no desenvolvimento de uma sintomatologia psiquiátrica. Reciprocamente, a reabilitação de pacientes com déficits cognitivos ou o treinamento em uma nova habilidade são capazes de alterar a microestrutura cerebral, aumentando significativamente os valores de FA em relação ao grupo controle, e indicando o potencial que o estudo da relação entre estrutura e funcionamento cognitivo apresenta para a reabilitação em uma miríade de situações (Keller e Just, 2009). Aumentar nosso conhecimento sobre a neurobiologia subjacente ao THB poderá fornecer informações úteis para identificar indivíduos em risco para desenvolver THB e, futuramente, permitir intervenções precoces que previnam os prejuízos pessoais, sociais e ocupacionais decorrentes do desenvolvimento de um

transtorno psiquiátrico.

2 OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar se há alterações em substância branca em crianças e adolescentes com THB e crianças e adolescentes filhos saudáveis de portadores de THB quando comparados a controles saudáveis, utilizando a técnica de neuroimagem de DT-MRI.

Objetivos específicos

Em crianças e adolescentes com THB, comparados a filhos saudáveis de portadores de THB e controles saudáveis:

1. Avaliar se há alterações de substância branca através da DT-MRI
2. Avaliar se as possíveis alterações estarão mais pronunciadas nos jovens com THB em relação aos filhos saudáveis, e nestes em relação aos controles saudáveis.

2.1 Hipóteses

Crianças e adolescentes com THB, quando comparados a filhos saudáveis de portadores de THB e controles saudáveis apresentariam:

1. Diminuição da fração anisotrópica em regiões frontolímbicas
2. As alterações estarão mais pronunciadas nos jovens com THB em relação aos filhos saudáveis, e nestes em relação aos controles saudáveis

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

Esse projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq, protocolo n° 0751/06) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Foram apresentadas aos participantes e seus pais e/ou seus representantes legais informações detalhadas e por escrito sobre a natureza, métodos e objetivos do estudo. Os responsáveis legais dos participantes, sem exceção, foram informados inicialmente a respeito dos procedimentos no que se refere à pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (**Anexo I**).

Todas as informações foram tratadas de forma confidencial, protegendo-se a identidade dos sujeitos nas publicações que decorrerem do estudo.

A pesquisa foi desenvolvida no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq HC-FMUSP), inserida nas atividades do LIM 21 (Laboratório de Investigação Médica em Neuroimagem em Psiquiatria), e do PROMAN (Programa de Transtorno Bipolar), especificamente no nosso ambulatório no Serviço de Psiquiatria Infantil (SEPIA) IPq HC-FMUSP.

3.1 Desenho do Estudo

Este estudo prospectivo transversal consiste em uma avaliação quantitativa das medidas de FA e MD em crianças e adolescente portadores de THB sem medicação, em crianças e adolescentes saudáveis filhos de portadores de THB tipo I e controles saudáveis, utilizando a técnica de DT-MRI.

3.2 Amostra

Para selecionar participantes do grupo de filhos saudáveis e crianças com THB, este projeto foi divulgado pelo PROMAN. Todos os pacientes provenientes do ambulatório de adultos do PROMAN e do GRUDA (Grupo de Doenças Afetivas) com diagnóstico de THB tipo I que tinham filhos com idade entre 6 e 18 anos foram informados sobre a pesquisa; os pais que consentiram em participar tiveram seus filhos avaliados. Aqueles filhos que não possuíam qualquer diagnóstico psiquiátrico atual ou passado de acordo com os critérios do eixo I do DSM-IV foram convidados a constituir o grupo de crianças em risco; os filhos que apresentavam diagnóstico de THB foram convidados a participar do grupo portador de THB pediátrico.

A entrada para o grupo de crianças com THB também foi realizada pelo nosso ambulatório pediátrico do PROMAN no SEPIA IPq HC FMUSP.

Controles sem transtornos psiquiátricos foram convidados por anúncios na comunidade, por meios de programas de rádio, televisão e imprensa escrita.

Todos os sujeitos que participaram das entrevistas de avaliação foram inicialmente triados pela autora e por mais duas colegas do ambulatório (Edmir Gurgel Nader e Carolina Moreira) sendo todas treinadas e confiáveis para a avaliação de pacientes pediátricos com sintomas de THB. Os pacientes (crianças e adolescentes) que apresentaram diagnóstico provável de THB e manifestaram interesse em participar do projeto receberam maiores informações sobre o mesmo e foram encaminhados às triagens com as psiquiatras: Dra. Sheila C. Caetano, Ana Kleinman, e Lídia Nakamura.

Para participar do estudo os sujeitos tiveram que preencher os seguintes critérios de inclusão:

3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

3.3.1 Critérios de Inclusão para todos os participantes:

- a) idade maior ou igual a 6 anos e menor que 18 anos;
- b) $QI > 70$

3.3.1.1 Critérios de Inclusão adicionais para o grupo de crianças e adolescentes

saudáveis filhos de portadores de THB

- a) pai e/ ou mãe com diagnóstico de THB tipo I;
- b) ausência de diagnóstico psiquiátrico da infância e adolescência do eixo I do DSM-IV.

3.3.1.2 Critérios de Inclusão adicionais para o grupo de crianças e adolescentes com

THB

- a) presença de diagnóstico de THB segundo critérios do DSM-IV.

3.3.1.3 Critérios de Inclusão adicionais para o grupo de controles saudáveis

- a) ausência de diagnóstico psiquiátrico do eixo I do DSM-IV no participante e nos seus parentes em primeiro grau.

3.3.2 Critérios de Exclusão para todos os participantes:

Gravidez; abuso/dependência de álcool ou drogas; uso de medicações psicoativas nas 2 semanas ou 8 semanas caso estejam em uso de fluoxetina ou neurolépticos de ação prolongada anteriores ao estudo, doenças médicas com repercussão em sistema nervoso central, incluindo doenças neurológicas; e objetos metálicos no corpo.

3.4 Avaliação Clínica

3.4.1 Entrevista Psiquiátrica

3.4.1.1 Entrevista Psiquiátrica para crianças e adolescentes

O diagnóstico de THB e de outros transtornos psiquiátricos da infância e adolescência do eixo I foram estabelecidos pela entrevista “Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime version” (K-SADS-PL) (Kaufman, Birmaher *et al.*, 1996) para crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade. Esta é uma entrevista semi-estruturada em que pais e crianças respondem questões para serem formulados os diagnósticos psiquiátricos do eixo I da infância e adolescência (episódios atuais e passados) de acordo com os critérios do DSM-IV. A entrevista é realizada com a criança ou o adolescente e, separadamente, com um familiar ou responsável legal que melhor conheça o sujeito. Estas entrevistas foram realizadas por toda equipe, inclusive a autora desta dissertação, após treinamento (Caetano, Olvera *et al.*, 2006).

3.4.1.2 Entrevista Psiquiátrica para adultos

O diagnóstico de THB tipo I e de outros transtornos psiquiátricos do eixo I do DSM-IV para maiores de 18 anos de idade foram estabelecidos pela entrevista semiestruturada *Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorders – patient*

version (SCID/P) versão 2.0 (First, Spitzer *et al.*, 1995). Foi utilizada a versão traduzida e adaptada para o português (Del-Ben, Rodrigues *et al.*, 1996)

3.4.2 Escalas de Avaliação Clínica

3.4.2.1 Escala de Funcionamento Global

A *Children's Global Assessment Scale* (C-GAS) possui pontuação de 0 a 100 (excelente funcionamento) e é específica para crianças e adolescentes. Seu resultado é relatado como o eixo V do DSM-IV (Shaffer, Gould *et al.*, 1983).

3.4.2.2 Escala de Gravidade de Depressão

A “*Children's Depression Rating Scale, Revised* (CDRS-R)” foi estruturada para avaliar a gravidade da depressão em crianças e adolescentes. Seus escores totais variam de 17 a 113 (Poznanski, Cook *et al.*, 1979). Os 17 itens que compõem a escala avaliam: desempenho na escola, prazer nas atividades, sociabilização, sono, apetite, nível de energia, sintomas físicos, irritabilidade, culpa, auto-estima, humor, ideação mórbida e suicida, choro, expressão facial, velocidade da fala e psicomotricidade. Os itens recebem escores de 1 (sem alteração) a 7, com exceção de sono, apetite e velocidade da fala que podem variar de 1 a 5. O escore total é correlacionado com escores T. O ponto de corte da escala é 39.

3.4.2.3 Escala de Mania

A Escala de Young para Mania (*Young Mania Rating Scale*, YMRS) (Young, Biggs *et al.*, 1978), adaptada por Vilela e Loureiro (Vilela, Crippa *et al.*, 2005), foi utilizada para a avaliação de presença e intensidade de sintomas maníacos nos últimos 7

dias. Os itens que compõem a escala são: humor e afeto elevados, atividade motora, interesse sexual, sono, irritabilidade, fala (velocidade e quantidade), linguagem (forma do pensamento), conteúdo das idéias, comportamento agressivo, aparência e *insight*. Os escores totais desta variam de 0 a 56 pontos. O ponto de corte da escala para eutimia escolhido foi ≤ 7 , de acordo com a recomendação da *International Society of Bipolar Disorder* para definição de remissão sintomática de mania (Tohen, Frank *et al.*, 2009).

3.4.2.4 Escala de Impressão Global

A Escala de Impressão Global (*Clinical Global Impression Scale - CGI*) de gravidade (Guy, 1976) foi utilizada para avaliar a gravidade clínica em geral. A escala varia de 1 (normal) a 7 (entre os sujeitos mais graves).

3.4.2.5 Escala de Grau de Puberdade de Petersen

A Escala de Grau de Puberdade de Petersen é uma escala de auto-avaliação para crianças e adolescentes que consiste de questões sobre alteração de voz, pêlos faciais e pubianos para os meninos e questões sobre menarca, desenvolvimento dos seios e pêlos pubianos para as meninas. Ela produz uma classificação em 5 categorias: pré-puberdade, início da puberdade, meio da puberdade, puberdade avançada e pós-puberdade; sendo que as 3 primeiras categorias referem-se ao período pré-púbere e as 2 últimas ao período pós-púbere (Petersen, Crockett *et al.*, 1988).

3.4.2.6 Escala Socioeconômica e Demográfica das Classes - Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisas de Mercado (ABIPEME)

Foi uma escala de estratificação sócio-econômica originalmente desenvolvida para ser utilizada em projetos mercadológicos de fácil operacionalização nos diversos

mercados regionais do Brasil (Jannuzzi; Baeninger, 1996). A classificação socioeconômica da população é apresentada por meio de cinco classes, denominadas A, B, C, D e E correspondendo, respectivamente, a uma pontuação determinada. Os limites de classificação ficaram definidos da seguinte maneira: A- 89 ou mais; B - 59/88; C - 35/58; D - 20/34; E - 0/19.

3.4.2.7 WASI - Escala Abreviada de Inteligência de Wechsler (*Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*)

A escala é um recurso psicométrico que foi utilizada para avaliar o funcionamento intelectual gerando o Quociente de Inteligência (QI) (Wechsler, 1999). A Escala Wechsler de Inteligência Abreviada é composta por quatro tarefas padronizadas que apresentam forte associação com o fator geral de inteligência: "Vocabulário", "Semelhanças", "Cubos" e "Raciocínio Matricial". O QI estimado pode ser obtido a partir da aplicação de duas provas apenas: "Vocabulário" e "Raciocínio Matricial". Wechsler (1981) apud Cunha (Ja, 2002) apresentaram uma classificação descritiva para os diferentes níveis de QI: $QI \leq 69$ é considerado deficiência mental; QI entre 70 a 79, desempenho limítrofe; 80 a 89, desempenho médio inferior; QI de 90 a 109, dentro da média; 110 a 119, faixa média superior; 120 a 129, desempenho superior e $QI \geq 130$ desempenho considerado muito superior se comparado a pessoas de mesma idade. Para a obtenção do resultado do QI foi necessário utilizar as normas americanas do teste, visto que até o presente não há na literatura a padronização para a população brasileira.

3.4.2.8 Questionário de Lateralidade de Annett

Questionário de lateralidade cerebral de Annett (Annett, 1970) em que é perguntada a intensidade, de 0 a 2, da preferência de uso da mão esquerda, direita ou ambas para a realização de atividades cotidianas: escrever, desenhar, atirar/arremessar algo, utilização da tesoura, escovar os dentes, utilização da faca e da colher, varrer, riscar fósforo e abrir uma caixa.

3.5 Realização da DT-MRI

As imagens de DT-MRI estão sendo realizadas em um magneto supercondutor de 3 Tesla Phillips Achieva scanner (Philips Healthcare, Andover, MA, USA) no Instituto de Radiologia da FMUSP.

3.5.1 Aquisição das imagens de DT-MRI

Os sujeitos tiveram a cabeça posicionada confortavelmente no quadrante da bobina de RF (Rádio Frequência). Foram fornecidos tampões para os ouvidos para reduzir o barulho.

O mesmo protocolo de aquisição de imagens foi utilizado em todos os exames. As aquisições de DT-MRI foram realizadas com um subsistema gradiente com um gradiente máximo de força de 40mT/m. A DT-MRI é baseada em imagem ecoplanar eco spin single-shot (EPI) e consiste de uma imagem ponderada em T2 sem difusão [diffusion weighting (b=0)] e imagens pesadas em difusão [diffusion-weighted images

(diffusion sensitivity $b=1000\text{s/mm}^2$) com 32 direções gradiente não-colineares de difusão. Os parâmetros da aquisição são: tempo de eco = 65,0 ms, tempo de repetição = 6106,0 ms, ângulo de inclinação (*flip angle*) = 90° , campo de visão (*field of view*, FOV) = 224×224 mm, espessura de corte = 2,0 mm, sem intervalo, número de amostragens (number of excitations, NEX) = 3, aquisição de matriz = 112×112 pixels, resultando em tamanho de voxel isotrópico = $2,0 \times 2,0 \times 2,0$ mm.

Além das imagens ponderadas em difusão foi coletada também uma seqüência ponderada em T1, a fim de possibilitar uma análise qualitativa das imagens. Esta consistia em uma seqüência volumétrica *Fast Field Echo* ponderada em T1 (T1-FFE), com os seguintes parâmetros: aquisição no plano sagital, tempo de eco = 3,2 ms, tempo de repetição = 7,0 ms, ângulo de inclinação (*flip angle*) = 8° , campo de visão (*field of view*, FOV) = $240 \times 240 \times 180$, espessura do corte = 1 mm, sem intervalos, número de medidas (number of excitations, NEX) = 1, tamanho da matriz = 240×240 pixels, resultando em voxel isotrópico de $1,0 \times 1,0 \times 1,0$ mm.

3.5.2 Análise qualitativa das imagens de RM

Os dados de neuroimagem (FFE e T2) foram rapidamente reconstruídos e visualmente verificados por uma radiologista, cego para o diagnóstico neuropsiquiátrico, para a identificação de artefatos maiores e a presença de qualquer lesão cerebral, como tumores e lesões silenciosos de SNC (AVC, lesão de substância branca, ou infarto lacunar).

3.5.3 Processamento das imagens de DT-MRI

O processamento das imagens de DT-MRI foi realizado com programas do pacote de softwares do Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (*FMRIB's software library*, FSL). As imagens são primeiramente pré-processadas a fim de obtermos os mapas de difusividade. Em seguida, estes mapas são processados pelo software *Tract-Based Spatial Statistics* (TBSS), especificamente desenvolvido para análises baseadas em voxel de substância branca. Estas etapas estão descritas em detalhe a seguir.

a. Pré-processamento.

- Primeiramente, foi realizada a correção de artefatos de movimento (fazendo-se o corregristo dos 32 volumes ponderados em difusão com o volume inicial, B0) e correção de correntes parasitas utilizando o programa *eddy correct* do *FMRIB's diffusion toolbox* (FDT) (Smith, Jenkinson *et al.*, 2004).
- Em seguida, foi feita a remoção de tecido não cerebral de forma automatizada, com o programa *Brain Extraction Tool* (BET) (Smith, 2002).
- Utilizando-se o programa *DTI fit*, também parte do FDT, foi feito o ajuste do modelo do tensor aos dados de difusão, de modo a se obter os autovetores, autovalores e mapas de FA para cada amostragem de cada sujeito. Como realizamos três amostragens (NEX) de DT-MRI para cada sujeito, a fim de melhorar a razão sinal-ruído, ao final desta etapa obtivemos três mapas de FA para cada sujeito da amostra. Foi então calculada a média desses três mapas, e as análises subsequentes foram todas realizadas utilizando-se o mapa médio de FA de cada sujeito.

b. Processamento com o TBSS.

- Para o processamento das imagens e comparações estatísticas, é necessário que os mapas de cada sujeito estejam no espaço estereotáxico, onde a cada voxel da imagem corresponde uma coordenada. Para isso, os mapas de FA de cada um dos sujeitos foram normalizados para o espaço Montreal Neurological Institute (MNI) 152 usando a ferramenta de registro não-linear do FMRIB (*FMRIB's nonlinear registration tool*, FNIRT) (Smith, Jenkinson *et al.*, 2004). Nesta etapa, um alinhamento perfeito não foi necessário.
- Uma vez normalizados os mapas, foi feito um mapa de FA médio, baseado nos dados de todos os sujeitos; o software então procurou o centro dos tratos de substância branca comuns a todos. Procurando o “centro de gravidade da FA”, isto é, a primeira derivada das imagens de FA, o programa identificou a direção perpendicular aos tratos; esta abordagem consiste em, em cada vizinhança de 3 x 3 x 3 voxels contida na imagem, encontrar a direção em que ocorre o maior aumento dos valores de FA – essa foi a direção perpendicular aos tratos.
- Foi feita então a supressão dos valores não-máximos perpendiculares à estrutura do trato (*thinning*), resultando no chamado “esqueleto de FA” do mapa de FA médio. Usamos um limiar de 0,2 para excluir áreas de FA média ou baixa, assim como áreas de alta variabilidade entre os sujeitos (Smith, Jenkinson *et al.*, 2006).
- O mapa alinhado de FA de cada um dos sujeitos foi projetado no esqueleto, preenchendo o esqueleto com os valores de FA do centro do trato mais relevante mais próximo. Mesmo que o pré-registro não tenha ficado sem falhas, isso não prejudicou a projeção do esqueleto, visto que,

em vez de um alinhamento global, o software procurou alinhar o voxel de maior intensidade (que corresponde ao centro do trato) da imagem-alvo ao voxel de maior intensidade da imagem de referência. Isso ajudou a garantir que, mesmo que houvesse uma alteração sistemática na localização exata dos tratos entre os grupos, não ocorreria um viés na comparação dos valores de FA entre eles.

- A partir deste ponto pôde se proceder à estatística baseada no voxel, que levou em conta apenas os dados de FA no espaço do esqueleto.

4.6 Análise Estatística

A análise estatística dos dados clínicos foi realizada no programa estatístico SPSS, versão 14 (SPSS, Inc., Chicago, IL) usando nível de significância de 5%. Foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para todas as variáveis para verificar a suposição de normalidade. O teste de ANOVA foi usado para comparar a idade e QI entre os três grupos. Kruskal Wallis foi utilizado para avaliar diferenças de gênero, etnia, escolaridade, nível socioeconômico e estágio pubertal entre os três grupos.

A análise estatística dos dados de neuroimagem foi conduzida no AFNI. Foram realizados testes t a fim de se verificar diferenças de FA entre os grupos e ANOVA para verificar a existência de correlação entre valores de FA e idade em cada um dos grupos.

4 RESULTADOS

4.1 Características sócio-demográficas dos sujeitos

Foram avaliados 16 crianças e adolescentes com THB, 15 filhos saudáveis de pacientes com THB tipo I e 15 controles saudáveis.

Os sujeitos estavam na faixa etária entre 8 e 17 anos de idade e a média de idade \pm D.P. do grupo de pacientes pediátricos com THB foi de $12,7 \pm 2,5$ anos, dos filhos saudáveis de pacientes com THB de $13,5 \pm 2,7$ anos, e das crianças e adolescentes controles saudáveis de $13,5 \pm 2,5$ anos.

A frequência de gênero feminino foi de 31,3% no grupo THB pediátrico, 40% no grupo de filhos saudáveis de THB, e de 53,3% no grupo controle saudável.

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à idade e sexo (ver Tabela 3).

Quanto à etnia, eram caucasóides 9 (56,3%) crianças e adolescentes com THB, 9 (60%) filhos saudáveis de pacientes com THB e 7 (46,7%) dos controles saudáveis.

A média do nível intelectual \pm D.P. das crianças e adolescentes com THB foi de $92,6 \pm 14,7$, dos filhos saudáveis de pacientes com THB de $92,4 \pm 8,4$ e das crianças e adolescentes controle saudáveis de $96,2 \pm 13,9$, indicando que os grupos apresentaram nível intelectual médio.

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação à etnia ($\chi^2 = 0,36$, $p = 0,84$) e QI ($F = 0,42$, $p = 0,66$) (Tabela 3).

De acordo com a Escala Sócio-econômica e Demográfica das Classes ABIPEME não houve diferença significativa entre os grupos de crianças e adolescentes com THB, dos filhos saudáveis de pacientes com THB e controles saudáveis, sendo o

nível social C o mais prevalente (50%, 46,7% e 53,3%, respectivamente; $\chi^2 = 0,18$, $p = 0,92$).

Os anos de escolaridade de pacientes pediátricos com THB, dos filhos saudáveis de pacientes com THB e controles saudáveis não foi significativamente diferente entre os grupos (média de anos de escolaridade \pm D.P.= $7,3 \pm 2,3$, $8,1 \pm 2,6$, $8,6 \pm 2,6$, respectivamente; $\chi^2 = 1,09$, $p = 0,35$).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao grau de desenvolvimento pubertal ($\chi^2 = 0,20$, $p = 0,90$).

Tabela 3 - Dados Sócio-Demográficos do grupo de crianças e adolescentes com THB, das crianças e adolescentes saudáveis filhos de pacientes com THB tipo I e crianças e adolescentes controles saudáveis, e a análise estatística

	THB		Filhos saudáveis		Estatística	
	pediátrico		de THB	Controles	F* ou	P
	(n= 16)		(n= 15)	(n= 15)	χ^2 **	
Idade, Média (Desvio-Padrão)	12,7 (2,5)		13,5 (2,7)	13,5 (2,5)	0,54*	0,58
Sexo % (Feminino)	5 (31,3)		6 (40,0)	8 (53,3)	1,54**	0,46
Etnia, n (%)					0,36**	0,84
Caucasóide	9 (56,3)		9 (60,0)	7 (46,7)		
Africano	1 (6,3)		1 (6,7)	2 (13,3)		
Pardo	5 (31,3)		5 (33,3)	6 (40,0)		
Asiático	1 (6,3)		0	0		
QI Média (Desvio-Padrão)	92,6 (14,7)		92,4 (8,4)	96,2 (13,9)	0,42*	0,66
Nível Socioeconômico, n (%)					0,18**	0,92
A – 89 ou mais	1 (6,3)		0	1 (6,7)		
B – 59 a 88	6 (37,5)		5 (33,3)	6 (40,0)		
C – 35 a 58	8 (50,0)		7 (46,7)	8 (53,3)		
D – 20 a 34	1 (6,3)		0	0		

	THB		Filhos saudáveis		Estatística	
	pediátrico		de THB	Controles		
	(n= 16)		(n= 15)	(n= 16)	continuação da Tabela 3	
					χ^2 **	P
Escolaridade em anos						
Média (Desvio-Padrão)	7,3 (2,3)		8,1 (2,6)	8,6 (2,6)	1,09**	0,35
Puberdade, n (%)					0,20**	0,90
Início da Puberdade	3 (18,8)		4 (26,7)	3 (20,0)		
Meio da Puberdade	6 (37,5)		3 (20,0)	4 (26,7)		
Puberdade Avançada	5 (31,3)		5 (33,3)	5 (33,3)		
Pós-Puberdade	2 (12,5)		3 (20,0)	3 (20,0)		

*F

** χ^2

4.2 Características clínicas da amostra

Das 16 crianças e adolescentes diagnosticadas com THB, 37,5% eram do tipo I, 12,5% do tipo II e 50% SOE. A média de idade de início do THB foi de $9,5 \pm 3,9$ anos de idade.

O estado de humor destes pacientes era o seguinte: 3 (18,8%) em estado misto, 5 (31,2%) em mania e 8 (50%) em eutímia. Nenhum paciente encontrava-se deprimido.

Quanto a gravidade da sintomatologia, na Escala de Mania (YMRS), a média de escore \pm D.P. foi de $8,7 \pm 6,1$ considerado na faixa de hipomania; e na Escala de Gravidade de Depressão (CDRS), de $28,9 \pm 12,6$ pontos, abaixo do limiar para depressão. Na Escala de Impressão Global (CGI), a média de escore foi de $4,1 \pm 1,1$ (gravemente doente), enquanto na Escala de Funcionamento Global (C-GAS) os pacientes apresentaram média \pm D.P. de $55,2 \pm 8,1$, evidenciando o comprometimento funcional.

Entre os pacientes com THB, 14 (87,5%) apresentavam comorbidade com um ou mais transtorno psiquiátrico do eixo I do DSM-IV, sendo 56,3% com TDAH, 31,2% Transtorno Opositor Desafiador, 18,8% Transtorno de Ansiedade Generalizada, 12,5% Transtorno de Conduta, 12,5% Fobia Simples, 12,5% Transtorno de Estresse Pós-Traumático, 6,3% Pânico, 6,3% TOC, 6,3% Transtorno de Ansiedade de Separação e 6,3% Tourette. As características clínicas da amostra estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4 - Variáveis clínicas em pacientes pediátricos com THB

Variáveis clínicas	THB (n=16)	
THB	N	%
THB - I	6	37,5 %
THB - II	2	12,5 %
THB - SOE	8	50,0 %
Idade de início de THB, média (Desvio-Padrão)		9,5 (3,9)
Psicose, n, %	8	50,0%
Tratamento anterior, n, %	9	56,3%
Estados do humor	N	%
Misto	3	18,8 %
Mania	5	31,2 %
Eutimia	8	50,0%
Escala de Mania (YMRS), média (Desvio-Padrão)		8,7 (6,1)
Escala de Gravidade de Depressão (CDRS), média (Desvio- Padrão)		28,9 (12,6)
Escala de Impressão Global (CGI), média (Desvio-Padrão)		4,1 (1,1)
C-GAS, média (Desvio-Padrão)		55,2 (8,1)
Comorbidades	N	%

continuação da Tabela 4

Variáveis clínicas	THB (n=16)	
Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade	9	56,3%
Transtorno Opositor Desafiador	5	31,2%
Transtorno de Ansiedade Generalizada	3	18,8%
Transtorno de Conduta	2	12,5%
Fobia Simples	2	12,5%
Transtorno de Estresse Pós-Traumático	2	12,5%
Pânico	1	6,3%
TOC	1	6,3%
Transtorno de Ansiedade de Separação	1	6,3%
Tourette	1	6,3%

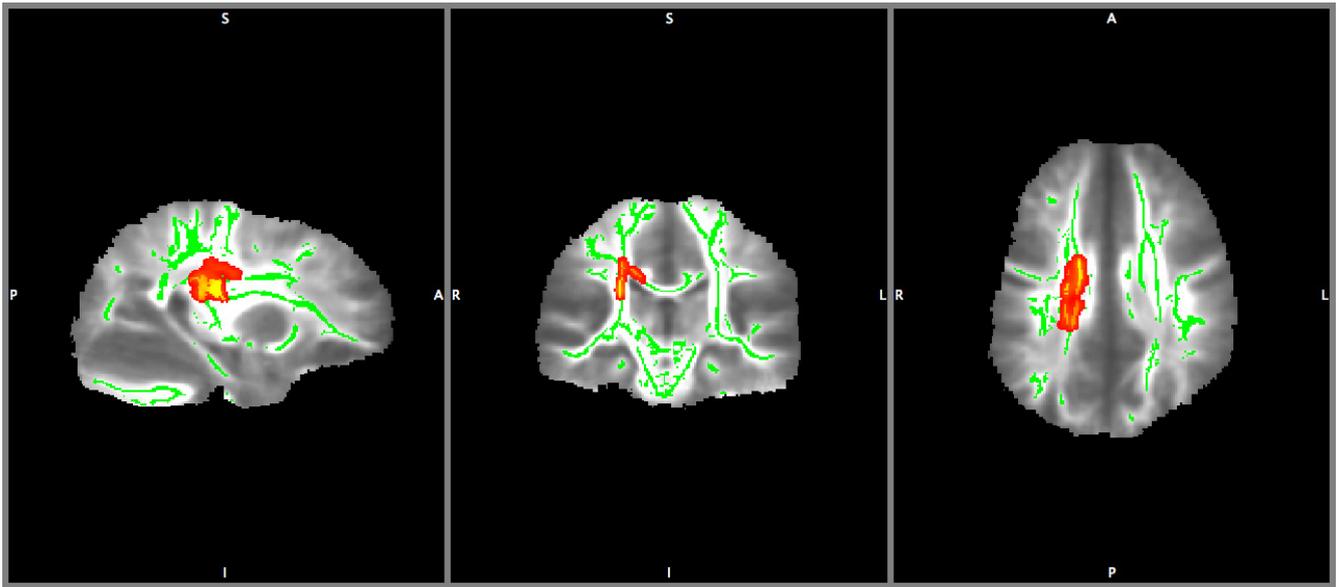
4.2 Avaliação das imagens de DT-MRI

A análise estatística evidenciou diferenças estatisticamente significantes nos valores de FA de pacientes pediátricos com THB e controles saudáveis ($p < 0,05$, corrigido para múltiplas comparações) em um cluster de 695 voxels no hemisfério direito que abrange a porção superior da corona radiata e o corpo do corpo caloso (Figura 4). Nesta região, os controles saudáveis apresentam valores de FA significativamente mais altos do que os pacientes com THB.

Não houve região de maior FA nos pacientes com THB em relação aos outros grupos (controles saudáveis e filhos saudáveis de pacientes com THB).

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os valores de FA no grupo dos filhos saudáveis de pacientes com THB em comparação aos outros grupos (controles saudáveis e pacientes pediátricos com THB).

Figura 4 Região de aumento de FA nos controles em comparação aos pacientes com THB (vermelho-amarelo), e esqueleto médio de FA (verde), sobrepostos a média das imagens de FA da amostra.



Para testar se as diferenças de FA entre os grupos estariam relacionadas à alteração na maturação cerebral dos pacientes, realizamos uma análise de correlação (ANOVA) entre idade e valores de FA nos três grupos. Foi encontrada correlação significativa positiva em clusters de voxels acima do limiar de 500 voxels apenas no grupo dos controles saudáveis.

Os controles saudáveis possuem cinco clusters cujos valores de FA estão positivamente correlacionados com a idade, sendo que quatro destes ultrapassam o limiar de 500 voxels que estabelecemos para significância. O maior cluster possui 893 voxels ($p < 0,05$, corrigido para múltiplas comparações) e esta correlação é significativamente maior que nos outros dois grupos (filhos saudáveis de pacientes com THB e pacientes pediátricos com THB). Este cluster abrange essencialmente a mesma região onde se vêem as alterações de FA entre controles e pacientes (porção superior da corona radiata e corpo do corpo caloso) (Figura 5).

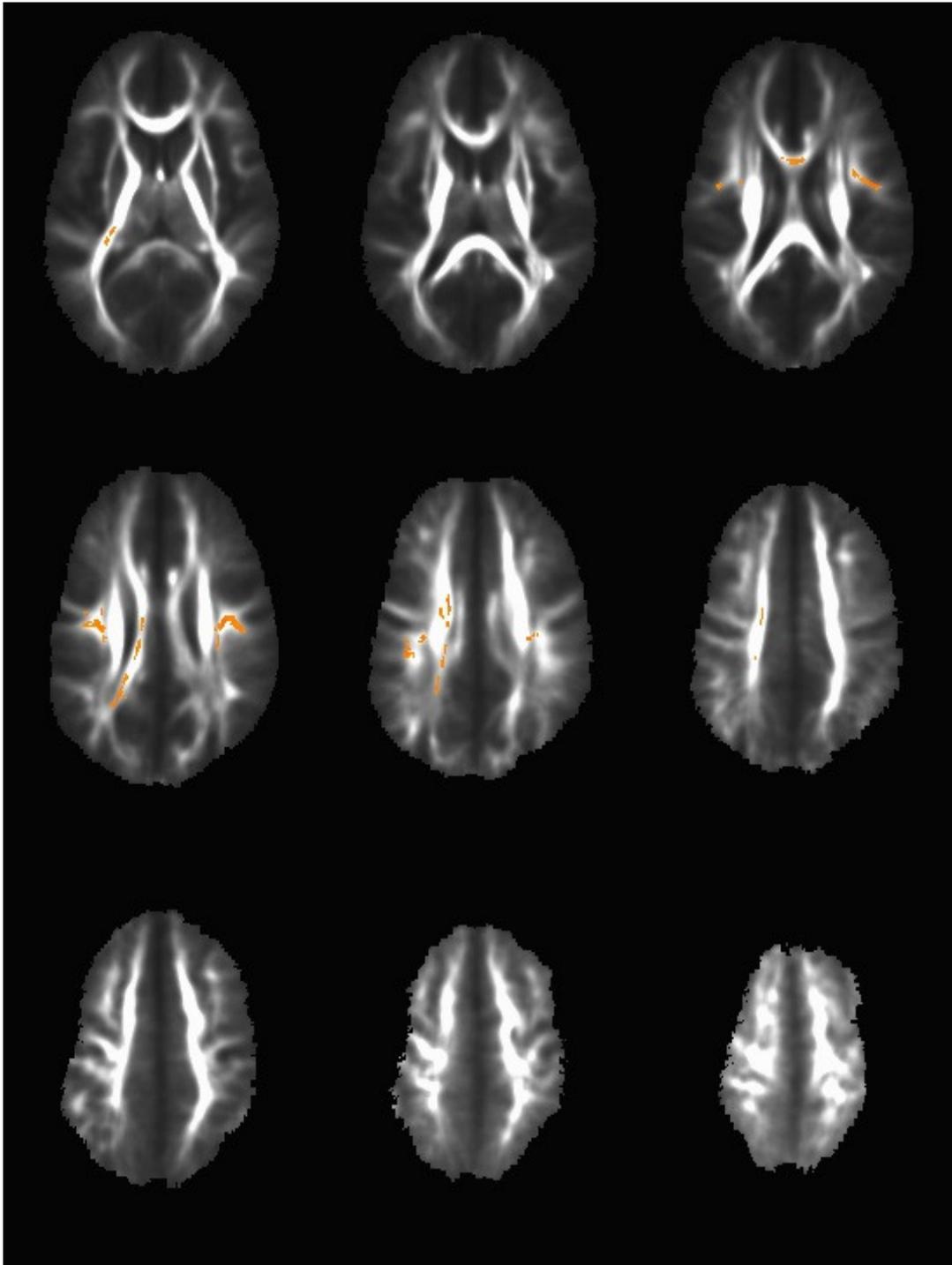


Figura 5 Localização do cluster de voxels que apresentou maior correlação com a idade no grupo de controles saudáveis (laranja) sobreposto à média das imagens de FA da amostra.

Embora não tenha atingido o limiar de 500 voxels que estabelecemos para considerar um cluster significativo, é digno de nota que a localização dos voxels que apresentaram correlação mais forte com a idade dos sujeitos nos demais grupos é bastante similar àquela observada nos controles, porém com magnitude significativamente menor (Figuras 6 e 7), sendo que o tamanho do cluster encontrado no grupo de filhos saudáveis é intermediário entre os grupos de controles e pacientes com THB.

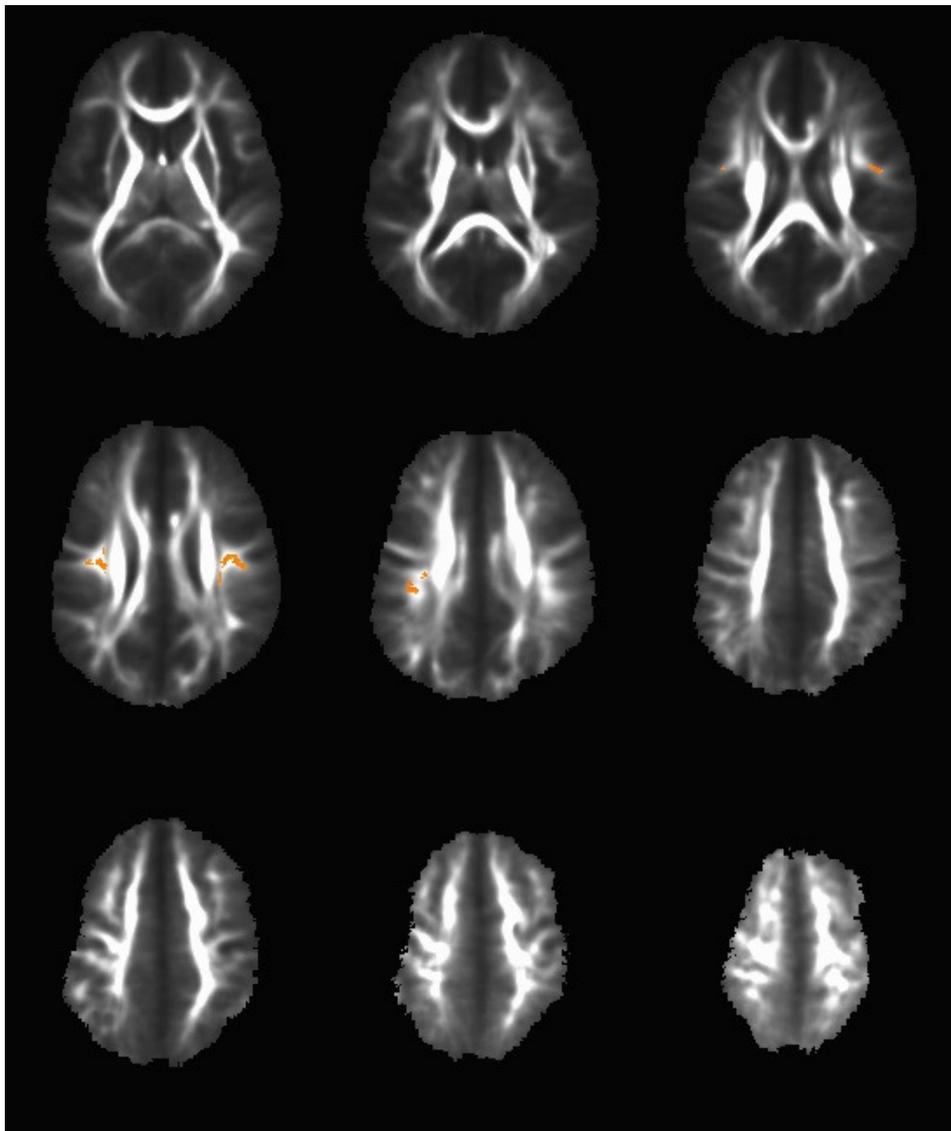


Figura 6. Localização do cluster de voxels que apresentou maior correlação com a idade no grupo de filhos saudáveis de pacientes com THB (laranja) sobreposto à

média das imagens de FA da amostra.

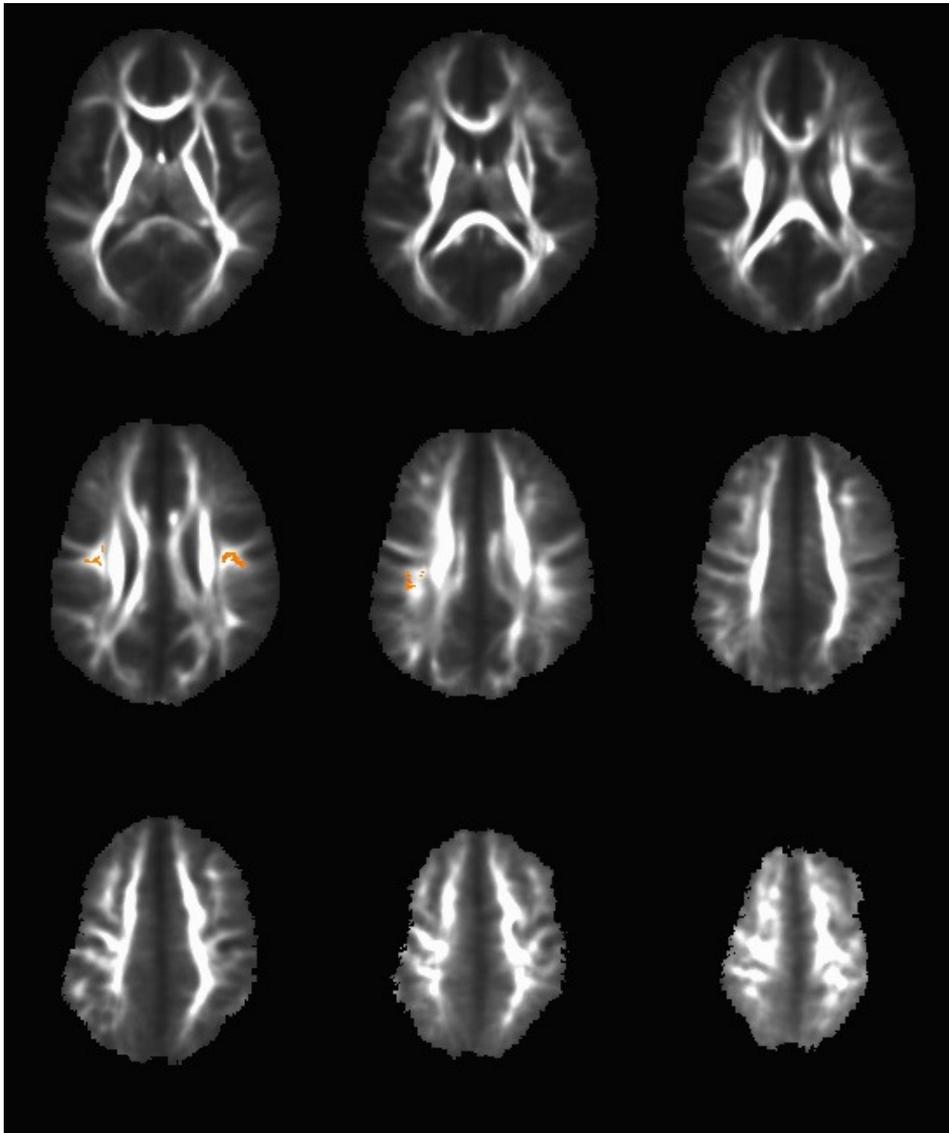


Figura 7. Localização do cluster de voxels que apresentou maior correlação com a idade no grupo de pacientes pediátricos com THB (laranja) sobreposto à média das imagens de FA da amostra.

5 DISCUSSÃO

5.1 Características sócio-demográficas e clínicas

Os grupos de crianças e adolescentes com THB, crianças e adolescentes saudáveis filhos de pacientes com THB tipo I e controles saudáveis apresentaram características sócio-demográficas semelhantes, como nível intelectual médio.

As famílias dos participantes encontravam-se em sua maioria no nível socioeconômico C, que representa 54% da população brasileira, segundo a sétima edição da pesquisa Observador Brasil 2012, feita pela empresa Cetelem BGN, do Grupo BNP Paribas, em parceria com o instituto Ipsos Publics Affairs.

As crianças e adolescentes com THB apresentaram-se gravemente doentes e em diferentes episódios do humor. Em torno de 83% dos pacientes com THB apresentaram comorbidades sendo a mais prevalente o TDAH, o que está de acordo com a literatura (Faraone et al., 1997; Kowatch et al., 2000). As taxas de comorbidade em amostras ambulatoriais de adolescentes com THB relatadas na literatura variaram de 59-71% com TDAH, 38-71% de TOD, 7-35% de TC, 38% de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), 17-59% de transtornos ansiosos, 2-35% de abuso de substâncias e 35% de psicose (Faraone et al., 1997; Kowatch et al., 2000). Em uma amostra na comunidade com adolescentes com transtorno do espectro bipolar, Lewinsohn et al., 1995, 2003 também encontraram altas taxas de comorbidades, 11% de TDAH, 22% de transtornos disruptivos, 33% com ansiedade e 22% por abuso de substâncias.

5.1 Análise das imagens de DT-MRI

Os achados de menor FA em corpo caloso e corona radiata no grupo dos pacientes com THB em relação ao grupo controle está de acordo com a literatura. Dois estudos já publicados também encontraram alterações em corona radiata (Barnea-Goraly, Chang *et al.*, 2009; Pavuluri, Yang *et al.*, 2009) e a maior parte dos estudos existentes encontrou alterações em corpo caloso nos pacientes com THB (Barnea-Goraly, Chang *et al.*, 2009; James, Hough *et al.*, 2011). A diminuição de FA pode ser indicativa de mielinização anormal, densidade reduzida de axônios mielinizados e/ ou degradação da mielina e das membranas (Konrad *et al.*, 2012). Uma teoria que vem sendo proposta é que processos inflamatórios alterariam a química e estrutura cerebral, podendo diminuir a integridade dos tratos de substância branca (levando até mesmo à morte neuronal) e provocando edemas - o que alteraria os parâmetros de difusividade no cérebro. Na literatura de criança e adolescente com THB ainda não há estudos em que alterações de marcadores inflamatórios foram associados a DT-MRI. Contudo diversas linhas de evidência apontam para alterações imunológicas em pacientes com transtornos psiquiátricos, já tendo sido demonstrado que alterações em marcadores inflamatórios (tanto aguda quanto cronicamente) se relacionam com sintomatologia do humor.

Os tratos que apresentaram diminuição de FA em crianças e adolescentes com THB em relação a controles saudáveis podem refletir alteração na ontogenia do desenvolvimento cerebral. A maturação cerebral (diminuição da espessura cortical e aumento da mielinização da substância branca subjacente) começa nas regiões mais posteriores e dorsais, prosseguindo na direção ventral e frontal ((Marsh, Gerber *et al.*, 2008). Dessa forma, os córtices sensoriais primários dos lobos parietais e occipitais maturam anteriormente aos córtices associativos, sendo que as regiões integrativas dos córtices frontais e temporais maturam por último. O processo de perda de substância cinzenta e aumento de substância branca se intensifica na puberdade e prossegue até a quarta década de vida ({Kochunov, 2012, Fractional anisotropy of water diffusion in cerebral white matter across the lifespan.}{Kochunov, 2011, Fractional anisotropy of cerebral white matter and thickness of cortical gray matter across the lifespan.}). As regiões de diferença entre pacientes com THB e controles saudáveis encontradas compreendem tratos de maturação precoce: a corona radiata se estende ventralmente como cápsula interna e conduz informações do córtex para regiões subcorticais assim como para o tronco cerebral. As fibras da corona radiata também originam os fascículos que compreendem o corpo caloso. Deste modo, o cluster encontrado neste estudo abrange fibras de origem comum, que conectam áreas implicadas no THB e também no TDAH (principal comorbidade da amostra de pacientes), e que maturam

precocemente no desenvolvimento. Embora o corpo caloso termine sua maturação tardiamente (o pico de maturação do joelho do corpo caloso, a região de maturação mais tardia entre suas três subdivisões – joelho, corpo e esplênio – é em torno de 39 anos), é uma das regiões com mais elevada taxa de mielinização por ano (Kochunov, 2012, Fractional anisotropy of water diffusion in cerebral white matter across the lifespan.}. Além disso, o joelho do corpo caloso conecta as regiões frontais de ambos os hemisférios cerebrais, e tem papel importante na regulação emocional. Dessa forma, nossos dados provavelmente refletem um atraso no desenvolvimento de fibras que conectam regiões importantes para a regulação do humor em uma amostra pediátrica que é a primeira da literatura a não apresentar efeito de medicação imediato nos pacientes com THB. Nessa fase, talvez seja difícil a visualização de alterações em tratos relatados como alterados no THB, mas de maturação extremamente tardia, como o cíngulo.

Em adultos saudáveis, o modelo da regulação de humor propõe que na presença de um estímulo para o sistema nervoso central, ocorre em seguida a identificação do significado emocional desse estímulo, a produção de um estado afetivo correspondente ao estímulo e por fim a regulação das respostas afetiva e comportamental. As áreas envolvidas na identificação do significado emocional do estímulo seriam a amígdala, o córtex insular e o núcleo caudado. A resposta afetiva ocorreria no córtex pré-frontal ventrolateral, córtex órbito-frontal, córtex insular,

giro do cíngulo anterior, amígdala e estriado. A regulação das respostas afetiva e comportamental, seria realizada pelo córtex pré-frontal dorsolateral (CPF_{DL}), córtex pré-frontal dorsomedial, hipocampo e giro do cíngulo anterior (Phillips et al., 2009). Extensos circuitos ligam essas áreas entre si, e os transtornos de humor poderiam se originar da disfunção em diferentes regiões destes circuitos.

O córtex pré-frontal (CPF) regula atenção e planejamento enquanto o córtex frontal inferior regula funções de controle cognitivo como controle inibitório e controle de interferência. O cíngulo é organizado de modo que as regiões mais caudais regulam movimento, e as mais anteriores regulam atenção e cognição, e as mais rostrais e ventrais regulam emoção e motivação. O THB está relacionado a déficits neuropsicológicos que envolvem principalmente atenção, funções executivas, aprendizado e memória verbal, evidentes não apenas nos episódios agudos do humor, mas que persistem mesmo na eutimia (Strakowski et al., 2004; Martínez-Arán et al., 2004; Pavuluri et al., 2009a) e que podem se estender para parentes em primeiro grau não afetados pela doença (Ferrier et al., 2004; Doyle et al., 2008; Bora et al., 2008). Em estudo de neuroimagem (RMF) utilizando testes de memória e de atenção, a ativação cortical foi maior e mais difusa em crianças saudáveis do que em adultos saudáveis, inferindo-se que ocorre um refinamento nesta região com a idade. Estudos com ressonância magnética funcional em adultos com THB indicam que alterações na conectividade podem provocar um padrão

diferente de funcionamento cerebral em tarefas que exigem atenção e controle inibitório (Strakowski *et al.*, 2004; Kronhaus *et al.*, 2006; Haldane *et al.*, 2008) – mesmo quando o desempenho nos testes não é afetado. O único estudo a associar dados de ressonância magnética funcional e DTI em bipolares mostrou que a conectividade funcional entre amígdala e córtex cingulado anterior perigenual de fato correlacionava-se com valores de FA na substância branca ventrofrontal (Wang *et al.*, 2009).

No THB parece ocorrer uma alteração do processo do neurodesenvolvimento, em que os sintomas apareceriam conforme a maturação do sistema nervoso central (Blumberg *et al.*, 2004). Desta maneira, áreas subcorticais, como a amígdala e o hipocampo, que se desenvolvem primeiro, apresentariam as primeiras alterações e seus sintomas decorrentes; e no córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL), que tem sua maturação completa apenas na idade adulta, só seriam evidenciadas alterações no final da adolescência. Blumberg *et al.* (2004) também sugerem que o TDAH, por acometer inicialmente estruturas subcorticais, apresentaria uma melhora clínica na adolescência devido ao amadurecimento do CPF DL que então passa a exercer um *feedback* negativo nessas áreas.

O TDAH é a comorbidade mais freqüente no THB pediátrico, e na nossa amostra esta comorbidade também foi representativa. A literatura de DT-MRI em crianças e adolescentes com TDAH é bem mais extensa e os achados mais

consistentes apontam para alterações na integridade de substância branca no FLS (Hamilton et al., 2008; Pavuluri et al., 2009; Silk et al., 2009), corona radiata anterior (Pavuluri et al., 2009; Kobel et al., 2010), cerebelo (Ashtari et al., 2005; Bechtel et al., 2009; Kobel et al., 2010), e cápsula interna (Pavuluri et al., 2009; Silk et al., 2009; Nagel et al., 2011). Os achados de DT-MRI em regiões similares em TDAH e THB vão ao encontro de questões recentes que indagam se há de fato uma comorbidade destes transtornos, se estes compartilham sintomas ou são fenocópias. Biederman et al., 1996 propõem que a combinação de TDAH e THBIA é, na verdade, um subtipo dentro do THB. O grupo da Dra. Geller argumenta que os sintomas sugestivos de TDAH em crianças e adolescentes com THB são fenocópia do TDAH, ou seja, esses sintomas pertencem ao quadro clínico do THB pediátrico, e não constituiriam uma comorbidade real. O estudo da fisiopatologia com a técnica de DT-MRI tem evidenciado que áreas similares estão envolvidas nestes dois transtornos, mas como não foram avaliados crianças e adolescentes com THB sem comorbidade com TDAH não é possível concluir se as alterações em substância branca indicam presença de alguma psicopatologia grave, porém não especificamente THBIA, ou se são provenientes apenas do THB no cérebro em desenvolvimento (Goodwin e Jamison, 2007).

Destaca-se que nossos achados de menor FA em pacientes com THB em relação a controles especificamente em corpo caloso e corona radiata podem se

dever também a questões técnicas do processamento da DT-MRI. Devido a magnitude desses tratos, a probabilidade de encontrarmos alterações é maior nos tratos maiores. Como a resolução das nossas imagens foi de 2 mm^3 , tratos com diâmetro abaixo de 2 mm^3 não podem ser detectados e tratos com diâmetro próximo da resolução das nossas imagens estão mais sujeitos à efeitos de volume parcial com substância cinzenta e à significativa variabilidade interindividual. Como o programa TBSS procura os centros dos tratos de substância branca, tratos maiores (i.e., corpo caloso, corona radiata, cápsulas interna e externa e cíngulo, por exemplo) certamente terão correspondência e serão comparados entre todos os grupos.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os valores de FA no grupo de filhos saudáveis em relação aos controles saudáveis e nem em relação aos pacientes pediátricos com THB. Apesar dos resultados de FA em filhos saudáveis de pacientes com THB não serem significativos, é possível supor que os valores de FA dos filhos seriam intermediários entre aqueles dos controles e dos pacientes com THB. Essa hipótese é fortalecida pela constatação de que o cluster de voxels positivamente correlacionados à idade observado nos filhos saudáveis de THB apresentou uma magnitude intermediária entre aquela dos controles e a dos pacientes com THB (853 voxels nos controles, 474 nos filhos e 334 nos pacientes).

Uma possível explicação para nossos achados não terem sido estatisticamente significativos em relação a FA de filhos é o nosso tamanho amostral. Algumas considerações a este respeito precisam ser feitas. Nossos critérios de inclusão mais restritos que permitiam apenas filhos saudáveis de pacientes com THB tipo I foi um importante fator limitante para aumentar amostragem. Contudo, nosso grupo de filhos saudáveis é o mais homogêneo da literatura tanto em relação ao THB tipo I dos pais quanto a ausência de psicopatologia nos filhos. Avaliar famílias em que seus responsáveis são acometidos por THB trazem algumas peculiaridades; por exemplo, a alta taxa de divórcio nesta população e o alto nível de desorganização e conflito entre os membros da família tornavam a chance de que a avaliação fosse completa muito menor, especialmente por exigir avaliações em diferentes datas (triagem e avaliação clínica dos pais; e triagem, avaliação clínica, avaliação neuropsicológica para QI e neuroimagem para os filhos). Quanto a execução de um estudo de neuroimagem, ressaltamos que no único estudo de neuroimagem em crianças e adolescentes com transtornos do humor a relatar perdas amostrais, mais de 20% das imagens não puderam ser aproveitadas no processamento devido a má qualidade da imagem (Wilke *et al.*, 2004).

O ponto mais relevante é que grupos de jovens em alto risco para THB são essencialmente heterogêneos: uma vez que estas crianças e adolescentes ainda não atingiram a idade máxima de risco de desenvolvimento do THB, é possível que o

grupo de filhos saudáveis seja composto tanto por crianças que virão a apresentar THB como outros diagnósticos psiquiátricos ao longo da vida, quanto por sujeitos que permanecerão saudáveis conforme ingressam na idade adulta. Dessa forma, o presente estudo talvez compreenda dois subgrupos de indivíduos em risco, com alterações neuroanatômicas particulares, mais associadas à vulnerabilidade ou, reciprocamente, a mecanismos de compensação à vulnerabilidade ao THB – mecanismos de resiliência. Apenas estudos de seguimento desses indivíduos a médio e longo prazo podem ajudar a esclarecer esta questão.

Existem evidências de que alterações em substância branca seriam características endofenotípicas associadas ao THB. No entanto, os dados do presente estudo não corroboram inequivocamente esta hipótese. A inclusão de familiares com história prévia de outros transtornos psiquiátricos em estudos anteriores deixa aberta a possibilidade destas alterações refletirem inespecificamente vulnerabilidade à psicopatologia - mesmo em indivíduos que presentemente estão saudáveis. É importante considerar que o neurodesenvolvimento é um processo dinâmico, que será influenciado tanto por fatores genéticos quanto ambientais, e que filhos de pacientes com THB herdam não apenas os genes associados à doença, mas também o ambiente familiar associado à doença. Famílias menos organizadas, menos coesas e com maiores níveis de conflito vão causar impactos diferentes em diferentes etapas do desenvolvimento do indivíduo.

Atualmente quanta informação *imediatamente relevante* para a clínica podemos esperar ao colocar um paciente na máquina de ressonância? Em um extremo dessa resposta temos as demências, com achados estruturais e funcionais característicos cuja importância na clínica já está bem estabelecida. Na doença de Alzheimer, por exemplo, ocorre hipometabolismo nos córtices associativos frontoparietais, no cíngulo posterior e pré-cúneo – presente nos estágios mais precoces da doença – associado à preservação dos gânglios da base e dos córtices sensoriais e motores primários, que são afetados em outros tipos de demência. Isso torna possível o diagnóstico diferencial de Alzheimer antes mesmo dos sintomas clínicos aparecerem. No extremo oposto estão os transtornos de humor, caracterizados por alterações volumétricas muito mais sutis, e pela ocorrência de grande sobreposição entre os volumes estruturais dos indivíduos afetados e dos saudáveis. A literatura referente a menor FA em pacientes com THB em relação a controles saudáveis tem sido a mais consistente mas ainda não pode ser translacionada para a clínica.

Para o meu projeto de doutorado pretendo fazer um estudo de seguimento destes jovens em risco, a fim de obter um retrato mais acurado de um processo que é eminentemente dinâmico e se relaciona com o ambiente no qual estes jovens estão inseridos. O seguimento trará a oportunidade de avaliar em pacientes com THB quais alterações ocorreriam logo no início da doença e quais seriam devidas a

evolução da doença – “efeito cicatriz”. No seguimento de filhos inicialmente saudáveis de pacientes com THB será possível elucidar quais são os fatores mais associados à proteção e à vulnerabilidade aos transtornos psiquiátricos – precocemente – o que permanece sendo uma das buscas mais importantes da psiquiatria. A elucidação das alterações no sistema nervoso central nos mostrará a fisiopatologia deste transtorno e possibilitará intervenções mais precisas.

6 CONCLUSÕES

Nosso estudo em crianças e adolescentes com THB comparados a filhos saudáveis de portadores de THB e controles saudáveis apresentaram:

1. Diminuição da fração anisotrópica em regiões frontolímbicas
2. As alterações não foram mais pronunciadas nos jovens com THB em relação aos filhos saudáveis, e nestes em relação aos controles saudáveis

7 REFERÊNCIAS

ANAGNOSTOU, E.; TAYLOR, M. J. Review of neuroimaging in autism spectrum disorders: what have we learned and where we go from here. **Mol Autism**, v. 2, n. 1, p. 4, 2011. ISSN 2040-2392. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21501488> >.

ANAND, A. et al. Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression. **Psychiatry Res**, v. 171, n. 3, p. 189-98, Mar 2009. ISSN 0165-1781. Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19230623>.

ANNETT, M. A classification of hand preference by association analysis. **Br J Psychol**, v. 61, n. 3, p. 303-21, Aug 1970. ISSN 0007-1269. Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=5457503>.

ARNONE, D. et al. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. **Br J Psychiatry**, v. 195, n. 3, p. 194-201, Sep 2009. ISSN 1472-1465. Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19230623>.

AZIM, K.; BUTT, A. M. GSK3 β negatively regulates oligodendrocyte differentiation and myelination in vivo. **Glia**, Jan 2011. ISSN 1098-1136. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21213296>>.

BARNEA-GORALY, N. et al. Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder: a tract-based spatial statistics analysis. **Biol Psychiatry**, v. 66, n. 3, p. 238-44, Aug 2009. ISSN 1873-2402. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19389661>>.

BEARDSLEE, W. R.; GLADSTONE, T. R. Prevention of childhood depression: recent findings and future prospects. **Biol Psychiatry**, v. 49, n. 12, p. 1101-10, Jun 2001. ISSN 0006-3223. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11430852>>.

BELLA, T. et al. Psychosocial functioning in offspring of parents with bipolar disorder. **J Affect Disord**, Apr 2011. ISSN 1573-2517. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21463899>>.

BIRMAHER, B. et al. Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study. **Arch Gen Psychiatry**, v. 66, n. 3, p. 287-96, Mar 2009. ISSN 1538-3636. Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19255378>.

CAETANO, S. C. et al. Fronto-limbic brain abnormalities in juvenile onset bipolar disorder. **Biol Psychiatry**, v. 58, n. 7, p. 525-31, Oct 1 2005. Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16018982>.

_____. Lower N-acetyl-aspartate levels in prefrontal cortices in pediatric bipolar disorder: a (1)H magnetic resonance spectroscopy study. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 50, n. 1, p. 85-94, Jan 2011. Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21156273>.

_____. Association of psychosis with suicidality in pediatric bipolar I, II and bipolar NOS patients. **J Affect Disord**, v. 91, n. 1, p. 33-7, Mar 2006. ISSN 0165-0327. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445989>>.

CARLSON, G. A.; KELLY, K. L. Manic symptoms in psychiatrically hospitalized children--what do they mean? **J Affect Disord**, v. 51, n. 2, p. 123-35, Nov 1998. Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10743845>.

CHADDOCK, C. et al. White matter microstructural impairments and genetic liability to familial bipolar I disorder. **Br J Psychiatry**, v. 194, n. 6, p. 527-34, Jun 2009. ISSN 1472-1465. Disponível em: <

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19478293 >.

CHANG, K.; STEINER, H.; KETTER, T. Studies of offspring of parents with bipolar disorder. **Am J Med Genet C Semin Med Genet**, v. 123C, n. 1, p. 26-35, Nov 2003. ISSN 1552-4868. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14601034 >.

CHANG, K. D. et al. Family environment of children and adolescents with bipolar parents. **Bipolar Disord**, v. 3, n. 2, p. 73-8, Apr 2001. ISSN 1398-5647. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11333066> >.

CHENGAPPA, K. N. et al. Relationship of birth cohort and early age at onset of illness in a bipolar disorder case registry. **Am J Psychiatry**, v. 160, n. 9, p. 1636-42, Sep 2003. ISSN 0002-953X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944339> >.

DEL-BEN, C. M.; RODRIGUES, C. R.; ZUARDI, A. W. Reliability of the Portuguese version of the structured clinical interview for DSM-III-R (SCID) in a Brazilian sample of psychiatric outpatients. **Braz J Med Biol Res**, v. 29, n. 12, p. 1675-82, Dec 1996. ISSN 0100-879X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9222432> >.

ELLISON-WRIGHT, I.; BULLMORE, E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. **Schizophr Res**, v. 117, n. 1, p. 1-12, Mar 2010. ISSN 1573-2509. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071149> >.

FIRST, M. et al. **Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder - Patient Edition (SCID I/P)**. New York: New York State Psychiatric Institute 1995.

FLEITLICH-BILYK, B.; GOODMAN, R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 43, n. 6, p. 727-34, Jun 2004. ISSN 0890-8567. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15167089> >.

FRAZIER, J. et al. White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 9, n. 8, p. 799-809, Dec 2007. ISSN 1398-5647. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18076529 >.

GELLER, B. et al. Two-year prospective follow-up of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. **Am J Psychiatry**, v. 159, n. 6, p. 927-33, Jun 2002. ISSN 0002-953X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12042179 >.

GUY, W. Clinical Global Impressions. In: (Ed.). **NCDEU Assessment Manual for Psychopharmacology**. Rockville, M.D.: NIMH, 1976.

HAFEMAN, D. M. et al. Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. **Bipolar Disord**, v. 14, n. 4, p. 375-410, Jun 2012. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22631621> >.

HAJEK, T.; CARREY, N.; ALDA, M. Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 7, n. 5, p. 393-403, Oct 2005. ISSN 1398-5647. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16176432> >.

HALLAHAN, B. et al. Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. **Biol Psychiatry**, v. 69, n. 4, p. 326-35, Feb 2011. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030008> >.

HO, B. C. et al. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, v. 68, n. 2, p. 128-37, Feb 2011. ISSN 1538-3636. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21300943> >.

JA, C. **Psicodiagnóstico**. Porto Alegre: ArtMed 2002.

JAMES, A. et al. Structural brain and neuropsychometric changes associated with pediatric bipolar disorder with psychosis. **Bipolar Disord**, v. 13, n. 1, p. 16-27, Feb 2011. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21320249> >.

KAUFMAN, J. et al. **Diagnostic Interview - Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL)**. 1996.

KELLER, T. A.; JUST, M. A. Altering cortical connectivity: remediation-induced changes in the white matter of poor readers. **Neuron**, v. 64, n. 5, p. 624-31, Dec 2009. ISSN 1097-4199. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005820> >.

KEMPTON, M. et al. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. **Arch Gen Psychiatry**, v. 65, n. 9, p. 1017-32, Sep 2008. ISSN 1538-3636. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18750000 >.

KEMPTON, M. J. et al. Dissociable brain structural changes associated with predisposition, resilience, and disease expression in bipolar disorder. **J Neurosci**, v. 29, n. 35, p. 10863-8, Sep 2009. ISSN 1529-2401. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19726644> >.

KESSLER, R. et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Arch Gen Psychiatry**, v. 62, n. 6, p. 593-602, Jun 2005. ISSN 0003-990X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15939837 >.

KINGSLEY, P. B. **Introduction To Diffusion Tensor Imaging mathematics: Part I. Tensors, rotations, and eigenvectors**: Concepts in Magnetic Resonance: 101–122 p. 2006.

LADOUCEUR, C. D. et al. Subcortical gray matter volume abnormalities in healthy bipolar offspring: potential neuroanatomical risk marker for bipolar disorder? **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 47, n. 5, p. 532-9, May 2008. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18356765 >.

LAPALME, M.; HODGINS, S.; LAROCHE, C. Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. **Can J Psychiatry**, v. 42, n. 6, p. 623-31, Aug 1997. ISSN 0706-7437. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9288425 >.

LE BIHAN, D. et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. **J Magn Reson Imaging**, v. 13, n. 4, p. 534-46, Apr 2001. ISSN 1053-1807. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11276097> >.

LEWINSOHN, P.; KLEIN, D.; SEELEY, J. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 34, n. 4, p. 454-63, Apr 1995. ISSN 0890-8567. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7751259 >.

LISH, J. et al. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. **J Affect Disord**, v. 31, n. 4, p. 281-94, Aug 1994. ISSN 0165-0327. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7989643 >.

MARSH, R.; GERBER, A.; PETERSON, B. Neuroimaging studies of normal brain development and their relevance for understanding childhood neuropsychiatric disorders. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 47, n. 11, p. 1233-51, Nov 2008. ISSN 1527-5418. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18833009 >.

MCDONALD, C. et al. Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. **Arch Gen Psychiatry**, v. 61, n. 10, p. 974-84, Oct 2004. ISSN 0003-990X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15466670 >.

MCINTOSH, A. M. et al. Voxel-based morphometry of patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. **Biol Psychiatry**, v. 56, n. 8, p. 544-52, Oct 2004. ISSN 0006-3223. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15476683> >.

MCQUILLIN, A.; RIZIG, M.; GURLING, H. M. A microarray gene expression study of the molecular pharmacology of lithium carbonate on mouse brain mRNA to understand the neurobiology of mood stabilization and treatment of bipolar affective disorder. **Pharmacogenet Genomics**, v. 17, n. 8, p. 605-17, Aug 2007. ISSN 1744-6872. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17622937> >.

MERIKANGAS, K. R. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. **Arch Gen Psychiatry**, v. 68, n. 3, p. 241-51, Mar 2011. ISSN 1538-3636. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383262> >.

MICK, E.; FARAONE, S. Family and genetic association studies of bipolar disorder in children. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am**, v. 18, n. 2, p. 441-53, x, Apr 2009. ISSN 1558-0490. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19264272 >.

MORI, S. et al. **MRI Atlas of Human White Matter**. Amsterdam: Elsevier, 2005.

PAVULURI, M. et al. Diffusion tensor imaging study of white matter fiber tracts in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biol Psychiatry**, v. 65, n. 7, p. 586-93, Apr 2009. ISSN 1873-2402. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19027102 >.

PERTERSEN, A. C. et al. A self-report measure of pubertal status: reliability, validity, and initial norms. **Journal of Youth and Adolescence**, v. 17, n. 2, p. 117-133, 1988.

POZNANSKI, E.; COOK, S.; CARROLL, B. A depression rating scale for children. **Pediatrics**, v. 64, n. 4, p. 442-50, Oct 1979. ISSN 0031-4005. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=492809 >.

RAO, U. et al. Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. **Biol Psychiatry**, v. 67, n. 4, p. 357-64, Feb 2010. ISSN 1873-2402. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20015483 >.

SCHÜRHOFF, F. et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? **J Affect Disord**, v. 58, n. 3, p. 215-21, Jun 2000. ISSN 0165-0327. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10802130 >.

SHAFFER, D. et al. A children's global assessment scale (CGAS). **Arch Gen Psychiatry**, v. 40, n. 11, p. 1228-31, Nov 1983. ISSN 0003-990X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6639293> >.

SMITH, S. et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. **Neuroimage**, v. 31, n. 4, p. 1487-505, Jul 2006. ISSN 1053-8119. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16624579 >.

SMITH, S. M. Fast robust automated brain extraction. **Hum Brain Mapp**, v. 17, n. 3, p. 143-55, Nov 2002. ISSN 1065-9471. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12391568> >.

SMITH, S. M. et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. **Neuroimage**, v. 23 Suppl 1, p. S208-19, 2004. ISSN 1053-8119. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15501092> >.

SPROOTEN, E. et al. White Matter Integrity in Individuals at High Genetic Risk of Bipolar Disorder. **Biol Psychiatry**, Mar 2011. ISSN 1873-2402. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21429475> >.

STEFFENS, D.; KRISHNAN, K. Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions. **Biol Psychiatry**, v. 43, n. 10, p. 705-12, May 1998. ISSN 0006-3223. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9606523 >.

TOHEN, M. et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. **Bipolar Disord**, v. 11, n. 5, p. 453-73, Aug 2009. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19624385> >.

VAN DER SCHOT, A. et al. Influence of genes and environment on brain volumes in twin pairs concordant and discordant for bipolar disorder. **Arch Gen Psychiatry**, v. 66, n. 2, p. 142-51, Feb 2009. ISSN 1538-3636. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19188536 >.

VILELA, J. A. et al. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. **Braz J Med Biol Res**, v. 38, n. 9, p. 1429-39, Sep 2005. ISSN 0100-879X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16138228> >.

VITA, A.; DE PERI, L.; SACCHETTI, E. Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. **Bipolar Disord**, v. 11, n. 8, p. 807-14, Dec 2009. ISSN 1399-5618. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19922551> >.

WANG, F. et al. Functional and Structural Connectivity Between the Perigenual Anterior Cingulate and Amygdala in Bipolar Disorder. **Biol Psychiatry**, May 2009. ISSN 1873-2402. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19427632 >.

WECHSLER, D. **Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)**. San Antonio, TX: 1999.

WHO. **The global burden of disease: 2004 update**. Geneva: World Health Organization 2008.

YOUNG, R. et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. **Br J Psychiatry**, v. 133, p. 429-35, Nov 1978. ISSN 0007-1250. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=728692 >.

8 ANEXO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....
-

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Avaliação volumétrica e neuroquímica de filhos de pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar através da Espectroscopia por Ressonância de Próton (ERM-¹H).

PESQUISADOR: Prof.Dr. Geraldo Busatto Filho

CARGO/FUNÇÃO: Professor Associado da FMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Psiquiatria

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : ...dois anos.....

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

- 1. justificativa e os objetivos da pesquisa:** Este estudo pretende responder se filhos de pessoas com Transtorno Bipolar apresentarão alterações em testes sobre atenção, memorizar informações, e tomar decisões que sejam positivas na sua vida e também alterações do volume e da química de algumas regiões do cérebro através de 2 técnicas chamadas: exame de ressonância magnética estrutural e exame de espectroscopia. Serão registradas imagens do cérebro que serão usadas para comparar o tamanho e a química de diferentes áreas do cérebro de diferentes crianças e adolescentes. Com isto tentaremos entender se há alguma alteração no cérebro de filhos de pessoas com Transtorno Bipolar que tenham ou não a doença. Também pretendemos ver se estas alterações são associadas a sintomas e transtornos psiquiátricos.
- 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos:** Gostaríamos que você respondesse a uma série de perguntas sobre como você tem se sentido, e sobre coisas que podem ter ocorrido com você recentemente, também pediremos que você faça individualmente tarefas diferentes e rápidas por aproximadamente 2 horas. Também queremos entrevistar seus pais ou responsáveis para perguntar como você tem se sentido e comportado. Serão realizados exames de ressonância magnética. Os participantes se deitarão em uma espécie de cama que se move lentamente dentro de um tubo largo, que faz parte do aparelho de ressonância magnética. O exame terá a duração total de aproximadamente de 1 hora e 20 minutos, e o participante ouvirá em alguns momentos barulhos fortes que indicam que o aparelho está funcionando. Enquanto a pessoa estiver deitada dentro do aparelho, ela poderá se comunicar conosco, e se for necessário, interromperemos o exame para que ela possa sair do equipamento.
- 3. desconfortos e riscos esperados:** A entrevista e os testes podem ser um pouco cansativos. O exame de ressonância é demorado, e algumas pessoas acham desconfortável. Os participantes deverão se esforçar para não mexer a cabeça durante o exame. Às vezes, as pessoas se sentem incomodadas com o barulho forte da ressonância. Além destes eventuais incômodos, não há outros riscos esperados neste tipo de exame. Se você sentir algum desconforto, o exame será interrompido imediatamente e você poderá sair da máquina, retomando o exame mais tarde se desejar.
- 4. benefícios que poderão ser obtidos:** Os participantes do estudo serão avaliados por um psiquiatra podendo identificar a presença de sintomas e diagnósticos psiquiátricos e também por um psicólogo que perguntará sobre os testes. Este estudo pode trazer conhecimentos muito importantes para ajudar pessoas com o mesmo tipo de problema. Os dados obtidos da ressonância poderão mostrar se há áreas no cérebro com algum tipo de volume ou química diferente nas crianças e adolescentes com Transtorno Bipolar e aquelas com risco de desenvolver este transtorno. Os dados obtidos dos testes podem mostrar se há alterações de atenção, de memória e de tomada de decisões que sejam positivas na sua vida. Estas informações poderão ajudar no conhecimento sobre as causas do Transtorno Bipolar.
- 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo**

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho - Centro de Medicina Nuclear, LIM-21

Tel: 3069-8132

Dra. Sheila Cavalcante Caetano - Centro de Medicina Nuclear – LIM21

Tel: 3069-8132

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)