TIFFANY MOUKBEL CHAIM AVANCINI

**Acurácia diagnóstica em sujeitos adultos com TDAH e
transtorno bipolar: classificação individual de imagens de
ressonância magnética de crânio**

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

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Chaim-Avancini, Tiffany Moukbel

Acurácia diagnóstica em sujeitos adultos com TDAH transtorno bipolar :
classificação individual de imagens de ressonância magnética de crânio / Tiffany
Moukbel Chaim-Avancini. -- São Paulo, 2017.

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

Orientador: Geraldo Busatto Filho.

Descritores: 1.Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade 2.Transtorno
bipolar 3.Comorbidade 4.Adulto 5.Reconhecimento automatizado de padrão
6.Imagem por ressonância magnética 7.Imagem de difusão por ressonância magnética
8.Biomarcadores

USP/FM/DBD-009/17

DEDICATÓRIA

Ao João, meu amado marido, parceiro e companheiro, que sempre está ao meu lado
para todos os desafios e planos desta jornada.

Aos meus amados pais, que sempre me incentivaram a perseguir meus sonhos e
acreditar que era possível alcançá-los, meus maiores exemplos de vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho, por todos os ensinamentos, estímulos, orientações, “puxões de orelha”, oportunidades, amizade e sabedoria. Por ser exemplo de profissional, pesquisador e ser humano, fundamental para minha formação como psiquiatra, pesquisadora e como pessoa.

Ao meu marido João, por todo amor, paciência, carinho e força, minha grande fonte de motivação e alegria, e pela grande ajuda na revisão deste trabalho.

Aos meus pais, Fuad e Vivian, por todo amor, por tudo o que sou até hoje, pelo suporte e ensinamento que me deram, pelo modelo que foram e sempre serão para mim, o qual admiro e busco seguir. Também ao meu pai, Dr. Fuad Chaim, que não só exerceu a medicina com excelência, generosidade e amor, como também transmitiu para seus filhos, que tanto o admiram, estes sentimentos.

Aos meus irmãos, Fuad e Renan, por todo amor, amizade e carinho.

Aos meu sogros Tereza e Prof. Dr. Venâncio, por todo incentivo, carinho e preocupação. Também ao Prof. Dr. Venâncio, pelos ensinamentos e pela grande ajuda, principalmente na revisão do resumo.

Ao Dr. Marcus Vinícius Zanetti, também por sua orientação, apoio e participação neste projeto desde a sua formação, que viabilizou a existência do mesmo.

Ao Dr. Maurício Henrique Serpa, pela amizade e por todo apoio e colaboração no angariamento dos sujeitos.

À Dra. Maria Aparecida Silva, pela amizade e por todo apoio e colaboração no angariamento dos sujeitos.

Ao Mikael Cavallet, pela amizade e por todo apoio e colaboração no angariamento dos sujeitos.

Ao Prof. Dr. Mario Rodrigues Louzã Neto e toda a equipe do PRODATH (Programa Déficit de Atenção e Hiperatividade em Adultos), pela colaboração e apoio na captação e seguimento dos pacientes.

À equipe do Laboratório de Neurociências (LIM-27), em especial ao Dr. Rodrigo Machado-Vieira e ao Dr. Rafael Teixeira de Sousa, pela colaboração e apoio na captação e seguimento dos pacientes.

Aos membros da banca de Exame de Qualificação, Prof. Dr. Mario Rodrigues Louzã Neto, Profa. Dra. Sheila Cavalcante Caetano e Profa. Dra. Helena Brentani pelos valiosos comentários e sugestões, que auxiliaram no desenvolvimento final da minha tese.

Aos amigos do Laboratório de Neuroimagem (LIM-21), por todo o apoio e auxílio nas mais diversas etapas deste projeto, em especial ao Fábio Luís de Souza Duran, Paula Squarzoni e Luciana Cristina Santos.

Ao Prof. Dr. Christos Davatzikos e a toda a equipe do *Section of Bioimaging Analysis, University of Pennsylvania*, EUA, em especial ao Jimit Doshi e Erus Guray, por toda a colaboração, apoio e ensinamentos quanto ao processamento e análise das imagens.

Aos profissionais do Serviço de Ressonância Magnética do Instituto de Psiquiatria, pelo auxílio na aquisição de imagens, em especial à Leila Lima Barros e Anderson Teixeira Carvalho.

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

Ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) por me conceder auxílio financeiro para o desenvolvimento da minha tese através da bolsa de doutorado.

Ao *Brain and Behavior Research Foundation* (2010 NARSAD *Independent Investigator Award* – concedido ao Prof. Dr. Geraldo F. Busatto) pelos financiamentos que propiciaram a realização dos projetos de pesquisa dos quais a presente tese se originou.

À Eliza Fukushima e Isabel Ataíde, por todo apoio e orientações durante o decorrer do meu doutorado.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e ao seu Instituto de Psiquiatria, por toda a estrutura física e de pessoal necessárias ao meu desenvolvimento acadêmico e profissional desde a época do curso médico.

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

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

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

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

SUMÁRIO

Lista de figuras.....	xi
Lista de tabelas.....	xii
Lista de abreviaturas.....	xiii
Resumo.....	xv
Abstract.....	xvii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE: DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	1
1.2 TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE E A COMORBIDADE COM O TRANSTORNO BIPOLAR.....	4
1.3 MÉTODOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA APLICADOS EM PSIQUIATRIA	6
1.3.1 TÉCNICAS PARA ANÁLISE DAS IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA VOXEL-A- VOXEL E POR REGIÕES DE INTEREESE.....	8
1.3.2 TÉCNICAS DE CLASSIFICAÇÃO DE PADRÕES NEUROANATÔMICOS	12
1.4 ACHADOS DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE.....	18
1.4.1 ACHADOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA ESTRUTURAL	18
1.4.2 ACHADOS DE IMAGEM POR TENSOR DE DIFUSÃO	20
1.5 ACHADOS DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR	21
1.5.1 ACHADOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA ESTRUTURAL	21
1.5.2 ACHADOS DE IMAGEM POR TENSOR DE DIFUSÃO	23
1.6 ACHADOS DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM COMORBIDADE ENTRE TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE E TRANSTORNO BIPOLAR	24
2. OBJETIVOS E HIPÓTESES	27
3. MÉTODOS.....	29
3.1 ASPECTOS ÉTICOS	29
3.2 DESENHO DO ESTUDO	29
3.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	30
3.2.2 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO.....	30
3.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA	31
3.4 AQUISIÇÃO DA IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	33
3.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DAS DE IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	34

3.6	CÁLCULO DAS CURVAS <i>RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC</i> E DOS VALORES DA ÁREA SOB A CURVA	38
3.7	CONSTRUÇÃO DO MAPA ESPACIAL DISCRIMINATÓRIO DA ANÁLISE ENTRE OS PACIENTES COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE E CONTROLES SAUDÁVEIS REALIZADA COM O CLASSIFICADOR LINEAR.....	39
4.	RESULTADOS.....	41
4.1	DESCRIÇÃO GERAL DA AMOSTRA	41
4.2	DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DO CLASSIFICADOR NÃO-LINEAR	46
4.2.1	RESULTADOS DA ANÁLISE DE CLASSIFICAÇÃO NA COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE E CONTROLES SAUDÁVEIS.	46
4.3	RESULTADOS DA ANÁLISE DE CLASSIFICAÇÃO NA ANÁLISE <i>POST HOC</i>	48
4.4	RESULTADOS DA ANÁLISE DE CLASSIFICAÇÃO NA COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR E CONTROLES SAUDÁVEIS.	49
4.5	RESULTADOS DA ANÁLISE DE CLASSIFICAÇÃO NA COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBGRUPOS COM TRANSTORNO BIPOLAR E TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE	51
4.6	RESULTADOS DA ANÁLISE DE CLASSIFICAÇÃO NA COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBGRUPOS COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO COMÓRBIDO COM TRANSTORNO BIPOLAR E OS SUBGRUPOS COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO, TRANSTORNO BIPOLAR E CONTROLES SAUDÁVEIS.....	53
4.7	DESEMPENHO DIAGNÓSTICO E MAPAS ESPACIAIS DISCRIMINATÓRIOS OBTIDOS NA ANÁLISE COM O CLASSIFICADOR LINEAR.....	57
5.	DISCUSSÃO	61
5.1	CLASSIFICAÇÃO DE PADRÕES NEUROANATÔMICOS EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE	61
5.2	ANÁLISE DE CLASSIFICAÇÃO <i>POST HOC</i> RESTRITA AO SUBGRUPO DE PACIENTES MASCULINOS COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE E CONTROLES SAUDÁVEIS.....	64
5.3	MAPA ESPACIAL DISCRIMINATÓRIO DA ANÁLISE COM OS PACIENTES COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE E CONTROLES REALIZADA COM O CLASSIFICADOR LINEAR	65
5.4	CLASSIFICAÇÃO DE PADRÕES NEUROANATÔMICOS ENTRE PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR E CONTROLES SAUDÁVEIS	67
5.5	CLASSIFICAÇÃO DE PADRÕES NEUROANATÔMICOS ENTRE PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR E TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE...	70

5.6	CLASSIFICAÇÃO DE PADRÕES NEUROANATÔMICOS ENTRE PACIENTES COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE COMÓRBIDO COM TRANSTORNO BIPOLAR, TRANSTORNO BIPOLAR, TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE E CONTROLES	71
5.7	CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS	73
6.	CONCLUSÕES	77
7.	REFERÊNCIAS	78

APÊNDICE I - TABELA COM TODAS AS MEDIDAS DE DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DO
CLASSIFICADOR NÃO-LINEAR POR SVM NA DISCRIMINAÇÃO INDIVIDUAL
ENTRE OS SUBGRUPOS TDAH (N=58) E CS (N=58)

APÊNDICE II - TABELA COM TODAS AS MEDIDAS DE DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DO
CLASSIFICADOR NÃO-LINEAR POR SVM NA DISCRIMINAÇÃO INDIVIDUAL
ENTRE OS SUBGRUPOS TDAH (N=52) E CS (N=44) RESTRITOS AOS HOMENS

APÊNDICE III - TABELA COM TODAS AS MEDIDAS DE DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DO
CLASSIFICADOR NÃO-LINEAR POR SVM NA DISCRIMINAÇÃO INDIVIDUAL
ENTRE OS SUBGRUPOS TB (N=30) E CS (N=30)

APÊNDICE IV - TABELA COM TODAS AS MEDIDAS DE DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DO
CLASSIFICADOR NÃO-LINEAR POR SVM NA DISCRIMINAÇÃO INDIVIDUAL
ENTRE OS SUBGRUPOS TDAH (N=24) E TB (N=24)

APÊNDICE V - TABELA COM TODAS AS MEDIDAS DE DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DO
CLASSIFICADOR NÃO-LINEAR POR SVM NA DISCRIMINAÇÃO INDIVIDUAL
ENTRE OS SUBGRUPOS TDAH+TB (N=16) E CS (N=16)

APÊNDICE VI - TABELA COM TODAS AS MEDIDAS DE DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DO
CLASSIFICADOR NÃO-LINEAR POR SVM NA DISCRIMINAÇÃO INDIVIDUAL
ENTRE OS SUBGRUPOS TDAH+TB (N=16) E TDAH (N=16)

APÊNDICE VII - TABELA COM TODAS AS MEDIDAS DE DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DO
CLASSIFICADOR NÃO-LINEAR POR SVM NA DISCRIMINAÇÃO INDIVIDUAL
ENTRE OS SUBGRUPOS TDAH+TB (N=16) E TB (N=16)

APÊNDICE VIII – MAPAS ESPACIAIS DISCRIMINATÓRIOS MOSTRANDO O PADRÃO DE REGIÕES
DE SC USADAS PELO CLASSIFICADOR LINEAR POR SVM PARA
DISCRIMINAR OS SUBGRUPOS TDAH (N=58) DOS CS (N=58)

APÊNDICE IX – MAPAS ESPACIAIS DISCRIMINATÓRIOS MOSTRANDO O PADRÃO DE REGIÕES
DE SB USADAS PELO CLASSIFICADOR LINEAR POR SVM PARA
DISCRIMINAR OS SUBGRUPOS TDAH (N=58) DOS CS (N=58)

APÊNDICE X – TABELA COM AS REGIÕES VOLUMÉTRICAS CEREBRAIS QUE APRESENTARAM O MELHOR PODER DE DISCRIMINAÇÃO ENTRE OS SUBGRUPOS TDAH (N=58) E CS (N=58) NA CLASSIFICAÇÃO POR SVM LINEAR

APÊNDICE XI – MAPAS ESPACIAIS DISCRIMINATÓRIOS MOSTRANDO O PADRÃO DE REGIÕES DE FA USADAS PELO CLASSIFICADOR LINEAR POR SVM PARA DISCRIMINAR OS SUBGRUPOS TDAH (N=58) DOS CS (N=58)

APÊNDICE XII – MAPAS ESPACIAIS DISCRIMINATÓRIOS MOSTRANDO O PADRÃO DE REGIÕES DE TR USADAS PELO CLASSIFICADOR LINEAR POR SVM PARA DISCRIMINAR OS SUBGRUPOS TDAH (N=58) DOS CS (N=58)

APÊNDICE XIII – REGIÕES DE DTI QUE APRESENTARAM A O MELHOR PODER DE DISCRIMINAÇÃO ENTRE OS SUBGRUPOS TDAH (N=52) E CS (N=44) RESTRITOS AO GÊNERO MASCULINO NA CLASSIFICAÇÃO POR SVM LINEAR

APÊNDICE XIV – MAPAS ESPACIAIS DISCRIMINATÓRIOS MOSTRANDO O PADRÃO DE REGIÕES DE SC USADAS PELO CLASSIFICADOR LINEAR POR SVM PARA DISCRIMINAR OS SUBGRUPOS TDAH (N=52) DOS CS (N=44) RESTRITOS AO GÊNERO MASCULINO

APÊNDICE XV – MAPAS ESPACIAIS DISCRIMINATÓRIOS MOSTRANDO O PADRÃO DE REGIÕES DE SB USADAS PELO CLASSIFICADOR LINEAR POR SVM PARA DISCRIMINAR OS SUBGRUPOS TDAH (N=52) DOS CS (N=44) RESTRITOS AO GÊNERO MASCULINO

APÊNDICE XVI – MAPAS ESPACIAIS DISCRIMINATÓRIOS MOSTRANDO O PADRÃO DE REGIÕES DE FA USADAS PELO CLASSIFICADOR LINEAR POR SVM PARA DISCRIMINAR OS SUBGRUPOS TDAH (N=52) DOS CS (N=44) RESTRITOS AO GÊNERO MASCULINO

APÊNDICE XVII – MAPAS ESPACIAIS DISCRIMINATÓRIOS MOSTRANDO O PADRÃO DE REGIÕES DE TR USADAS PELO CLASSIFICADOR LINEAR POR SVM PARA DISCRIMINAR OS SUBGRUPOS TDAH (N=52) DOS CS (N=44) RESTRITOS AO GÊNERO MASCULINO

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Figura representativa da classe de possíveis hiperplanos, com um hiperplano ótimo (em negrito).....	14
Figura 2 - Figura representando os vetores de suporte (círculos claros e escuros), que determinam o hiperplano ótimo.....	14
Figura 3 - Exemplos de padrões linearmente (A) e não-linearmente (B) separáveis respectivamente.....	16
Figura 4 - Mapeamento de dados para um espaço de características de mais alta dimensão através da função de Kernel.....	16
Figura 5 - Curvas ROC para das melhores AUC obtidas utilizando as características T1, DTI e combinadas (T1+DTI) na análise de classificação entre os subgrupo TDAH (n=58) e CS (n=58).....	47
Figura 6 - Curvas ROC para as melhores AUC obtidas utilizando as características de T1, DTI e combinadas (T1+DTI) na análise de classificação entre os subgrupos TDAH (n=52) e CS (n=44) restritos ao gênero masculino.....	49
Figura 7 - Curvas ROC para as melhores AUC obtidas utilizando as características T1, DTI e combinadas (T1+DTI) na análise de classificação entre os subgrupos TB (n=30) e CS (n=30).....	51
Figura 8 - Curvas ROC para as melhores AUC obtidas utilizando as características T1, DTI e combinadas (T1+DTI) na análise de classificação entre os subgrupos TDAH (n=24) e TB (n=24).....	53
Figura 9 - Curvas ROC para as melhores AUC obtidas utilizando as características T1, DTI e combinadas (T1+DTI) na análise de classificação entre os subgrupos TDAH+TB (n=16) e CS (n=16)	56
Figura 10 - Curvas ROC para as melhores AUC obtidas utilizando as características T1, DTI e combinadas (T1+DTI) na análise de classificação entre os subgrupos TDAH+TB (n=16) e TDAH (n=16).....	56
Figura 11 - Curvas ROC para as melhores AUC obtidas utilizando as características T1, DTI e combinadas (T1+DTI) na análise de classificação entre os subgrupos TDAH+TB (n=16) e TB (n=16).....	57
Figura 12 - Cortes representativos dos mapas espaciais discriminatórios mostrando o padrão de regiões morfométricas e de DTI usadas pelo classificador linear por SVM para discriminação entre os subgrupos TDAH (n=58) e CS (n=58).....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas, diagnósticas e sociodemográficas de todos os grupos.....	44
Tabela 2 - Principais medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH (n=58) e CS (n=58).....	46
Tabela 3 - Principais medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH (n=52) e CS (n=44) restritos aos homens.....	48
Tabela 4 - Principais medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos com TB (n=30) e CS (n=30).....	50
Tabela 5 - Principais medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH (n=24) e TB (n=24).....	52
Tabela 6 - Principais medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH+TB (n=16) e CS (n=16).....	54
Tabela 7 - Principais medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH+TB (n=16) e TDAH (n=16).....	54
Tabela 8 - Principais medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH+TB (n=16) e TB (n=16).....	55
Tabela 9 - Desempenho diagnóstico do classificador linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH (n=58) e CS (n=58) e os subgrupos TDAH (n=52) e CS (n=44) restrito aos homens.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

- ABIPEME:** Associação Brasileira do Instituto de Pesquisa de Mercado
- AD:** difusividade axial (*axial diffusivity*)
- AGF:** Avaliação global do funcionamento
- ASRS-18:** *Adult Attention-deficit/hyperactivity disorder Self-Report Scale*
- AUC:** área sob a curva (*area under the curve*)
- AUDIT:** *Alcohol Use Disorders Identification Test*
- CGI:** Avaliação clínica global
- CS:** controle saudável
- DICOM:** Comunicação de imagens digitais em medicina (*Digital Imaging and Communications in Medicine*)
- DP:** desvio padrão
- DRAMMS:** *Deformable Registration via Attribute Matching and Mutual-Saliency weighting*
- DSM-IV:** *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*
- DTI:** imagem por tensor de difusão (*diffusion tensor imaging*)
- DWI:** imagem ponderada em difusão (*diffusion weighted imaging*)
- EPI:** *echo-planar image*
- FA:** anisotropia fracional (*fractional anisotropy*)
- FDR:** *false discovery rate*
- FLAIR:** *fluid attenuated inversion recovery*
- FMUSP:** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- FOV:** *field of view*
- GRBF:** *Gaussian Radial Basis Function*
- HC-FMUSP:** Hospital das Clínicas da FMUSP
- HDRS:** Escala de depressão de Hamilton (*Hamilton depression rating scale*)
- IPq-HC-FMUSP:** Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP
- K-SADS-E:** *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children*; versão epidemiológica
- LIM-21:** Laboratório de Neuroimagem e Psiquiatria da FMUSP
- LOOCV:** *leave-one-out cross validation*

MAS: *Multi-atlas segmentation*

MASS: *Multi-Atlas Skull-Stripping*

MD: difusividade média (*mean diffusivity*)

MPRAGE: *Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo Sequence*

MUSE: *Multi-atlas region Segmentation utilizing Ensembles of registration algorithms and parameters*

NEX: número de excitações

NIFTI: *Neuroimaging Informatics Technology Initiative*

RAVENS: *Regional Analysis of Volumes Examined in Normalized Space*

RD: difusividade radial (*radial diffusivity*)

RM: ressonância magnética

ROC: *receiver operating characteristic*

ROI: região de interesse (*region-of-interest*)

SB: substância branca

SBIA: *Section of Biomedical Image Analysis*

SC: substância cinzenta

SCID: *Structured Clinical Interview for DSM-IV*

SVM: *support vector machine*

TB: *transtorno bipolar*

TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

TR: *trace*

VBA: análise baseada em voxel (*voxel-based analysis*)

VPN: valor preditivo negativo

VPP: valor preditivo positivo

vs: *versus*

YMRS: Escala de Mania de Young (*young mania rating scale*)

Resumo

Chaim-Avancini TM. *Acurácia diagnóstica em sujeitos adultos com TDAH e transtorno bipolar: classificação individual de imagens de ressonância magnética de crânio* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: O transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) persistente em adultos apresenta prevalência significativa na população geral. Nota-se também uma alta taxa de comorbidade com outros quadros psiquiátricos, especialmente o transtorno bipolar (TB). Entretanto, ainda hoje discutem-se as próprias definições do TDAH e os limites da comorbidade TDAH+TB, que poderia ser uma extensão dos sintomas do espectro bipolar, uma sobreposição dos dois transtornos ou uma entidade separada com substrato neurobiológico distinto. Impõe-se, assim, a pesquisa de biomarcadores válidos com potencial aplicação na prática clínica. O surgimento recente de técnicas de classificação de padrões morfológicos cerebrais complexos possibilita uma investigação mais direcionada de biomarcadores, buscando em cada indivíduo um conjunto de características que seja capaz de classificá-lo como pertencente a um determinado grupo. **OBJETIVOS:** Aplicar, de maneira inédita, a técnica de reconhecimento automatizado de padrão aos dados de neuroimagem de pacientes adultos sem tratamento prévio com diagnóstico de TDAH com início na infância, TB, TDAH+TB e controles saudáveis (CS), em busca de assinaturas neuroanatômicas associadas a estes transtornos. **MÉTODOS:** Três grupos de adultos nunca tratados compostos de 67 sujeitos com TDAH, 30 sujeitos com TB e 16 sujeitos preenchendo critérios diagnósticos para ambos os transtornos; e uma amostra de CS (n=66), foram submetidos ao exame de ressonância magnética (RM) estrutural e de imagem por tensor de difusão (*diffusion tensor imaging*; DTI). Através de um método automatizado, regiões de interesse foram posicionadas ao longo de todo o cérebro e através destas foram obtidas medidas cerebrais a partir das imagens multimodais. Tais medidas foram usadas como dados de entrada para um classificador não-linear baseado em *support vector machine* (SVM). Comparações entre todos os pacientes e CS foram feitas através de subgrupos pareados individualmente para gênero e idade e pareados entre os grupos para nível socioeconômico e escolaridade. As medidas de desempenho diagnóstico foram analisadas com o auxílio de curvas *receiver operating characteristic* (ROC). **RESULTADOS:** As análises de classificação entre todos os subgrupos apresentaram resultados expressivamente acima do acaso, com exceção da comparação entre os pacientes com TB e os CS (p=0,09). A comparação entre os subgrupos com TDAH e CS apresentou medidas de área sob a curva (AUC) e acurácia diagnóstica de até 0,71 e 66,2% (p=0,003). A comparação entre os subgrupos com TDAH e TB obteve AUC e acurácia diagnóstica de até 0,78 e 70,2% (p=0,01). As análises de classificação entre os pacientes TDAH+TB e todos os outros subgrupos resultaram em valores de até 0,89 e 80,5% (p=0,0009) de AUC e acurácia diagnóstica respectivamente. **CONCLUSÃO:** Os resultados fornecem endosso neurobiológico para a validade do diagnóstico clínico de TDAH em adultos. As características cerebrais mostraram-se suficientemente fortes para o diagnóstico diferencial entre o TDAH e o TB e também reforçam a hipótese de que a associação TDAH+TB deve ser compreendida como uma entidade neurobiológica distinta. Restam ainda relevantes dificuldades na busca de biomarcadores para a caracterização do TB. As assinaturas neuroanatômicas identificadas neste estudo podem

fornecer informações objetivas adicionais e valiosas, servindo como base para estudos futuros que avaliem sua possível influência em decisões terapêuticas dos pacientes apresentando sintomas do espectro TDAH e da comorbidade TDAH+TB.

Descritores: transtorno do déficit de atenção com hiperatividade; transtorno bipolar; comorbidade; adulto; reconhecimento automatizado de padrão; imagem por ressonância magnética; imagem de difusão por ressonância magnética; biomarcadores

ABSTRACT

Chaim-Avancini TM. *Diagnostic accuracy in adults with ADHD and bipolar disorder: high-dimensional MRI pattern classification* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

INTRODUCTION: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a highly prevalent condition in the general adult population. Also important is its high rate of comorbidity with other psychiatric disorders, particularly bipolar disorder (BD). However, not only the definition of ADHD is still a matter of discussion but also the limits of the ADHD+BD comorbidity; such comorbidity may be interpreted as a continuum spectrum of BD, an overlap of symptoms, or a separate diagnostic entity with a distinct neurobiological substrate. Therefore, further search for valid biomarkers with potential application in clinical practice is still required. The recent development of high-dimensional pattern recognition techniques has allowed targeted investigations of biomarkers, searching for sets of characteristics that could be used to classify each patient in a particular group. **OBJECTIVES:** To apply, for the first time in the literature, machine learning-based pattern recognition methods to neuroimaging data obtained in never-treated adults with childhood-onset ADHD, BD, ADHD+BD and healthy controls (HC), searching for different neuroanatomical signatures associated with each disorder. **METHODS:** Three groups of never treated adults as following: 67 ADHD patients, 30 BD patients, 16 patients fulfilling diagnostic criteria for both disorders; and a sample of HC (n=66) underwent structural magnetic resonance imaging (MRI) and diffusion magnetic resonance imaging (DTI) acquisitions. A support vector machine (SVM) classifier with non-linear kernel was applied on multi-modal image features extracted on regions-of-interest placed across the whole brain. Comparisons among all patients and controls were carried out through subgroups individually matched for gender and age, and group-matched for years of education and socio-economic status. Diagnostic performance measures were evaluated by computing receiver operating characteristic (ROC) curves. **RESULTS:** All results on classification analyses were clearly significant above chance level, except in the comparison analysis between BD patients and HC ($p=0.09$). The comparison between ADHD and HC subgroups afforded area under the curve (AUC) measures and diagnostic accuracy of up to 0.71 and 66.2% ($p=0.003$). Comparison between ADHD and BD subgroups achieved AUC and diagnostic accuracy of up to 0.78 and 70.2% ($p=0.01$). Classification analysis between ADHD+BD patients and the other subgroups yielded AUC and diagnostic accuracy values of up to 0.89 and 80.5% ($p=0.0009$). **CONCLUSION:** The present study provides neurobiological endorsement to the validity of the clinically-based diagnosis of ADHD in adults. Brain features were strong enough to the differential diagnosis between ADHD and BD, as well as to reinforce the hypothesis that ADHD+BD may represent a distinct neurobiological entity. However, relevant challenges persist regarding the search for biomarkers for BD. The neuroanatomical signatures identified herein may provide additional, objective information, paving the way for future studies assessing its influence in treatment decisions in adults with ADHD and ADHD+BD spectrum symptoms.

Descriptors: attention deficit disorder with hyperactivity; bipolar disorder; comorbidity; adult; pattern recognition, automated; magnetic resonance imaging; diffusion magnetic resonance imaging; biomarkers

1. INTRODUÇÃO

1.1 TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE: DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

O transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por inquietação excessiva, distração e impulsividade (American Psychiatric Association, 1994). É um dos transtornos psiquiátricos mais comuns em crianças, com uma prevalência variando de 3,4 a 11% de acordo com as meta-análises mais recentes (Bronsard et al., 2016; Polanczyk et al., 2015). Algumas das explicações para a grande heterogeneidade de resultados nos estudos, até hoje, incluem a variabilidade nos métodos de avaliação, a convenção diagnóstica (como por exemplo o uso dos critérios diagnósticos de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde – CID - ou de acordo com o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – DSM) e o tamanho das amostras (Bronsard et al., 2016; Thapar e Cooper, 2016). Existem relatos de que o TDAH é uma doença da atualidade e alguns estudos apontam que as taxas de diagnóstico deste transtorno vêm crescendo ao longo das últimas décadas (Getahun et al., 2013; Stephenson et al., 2013), assim como um aumento importante no número de prescrições para o tratamento farmacológico do quadro (McCarthy et al., 2012; Stephenson et al., 2013). Contudo, uma meta-análise recente de estudos epidemiológicos não encontrou evidências de nenhuma mudança sistemática na prevalência do diagnóstico de TDAH ao longo do tempo quando a variabilidade metodológica entre os estudos foi levada em conta (Polanczyk et al., 2014). Desta maneira, parece provável que o aumento a longo prazo, tanto na incidência

do diagnóstico deste transtorno, como de seu tratamento, poderia ser explicado por uma definição diagnóstica realizada com critérios mais amplos e por um melhor reconhecimento por parte dos profissionais (Collishaw, 2015; Elsabbagh et al., 2012). Ainda, a literatura é bastante contraditória no que diz respeito ao diagnóstico do TDAH, trazendo informações que direcionam para a ideia de que o quadro está sendo tanto sub-diagnosticado quanto diagnosticado em excesso (Sayal et al., 2010; Thomas et al., 2015).

Pode-se estimar que em adultos, o TDAH afeta 4 a 5% da população (de Zwaan et al., 2012; Polanczyk et al., 2010; Polanczyk e Rohde, 2007; Simon et al., 2009), mostrando-se mais prevalente do que antes pensado. Trata-se de quadro complexo, com apresentação clínica bastante heterogênea e com a trajetória de desenvolvimento bastante variável (Shaw et al., 2013; van Lieshout et al., 2013). Estudos longitudinais que investigaram seu curso natural, apontam que, embora os sintomas nucleares que definem o transtorno tendem a diminuir com a idade, os sintomas de desatenção têm maior probabilidade de persistirem (Faraone et al., 2006b; Pingault et al., 2011; Shaw et al., 2015). A literatura também mostra que aproximadamente 65% dos pacientes continuam a preencher critérios plenos para TDAH ou apresentam remissão parcial durante a fase adulta, enquanto os outros pacientes atingem a remissão completa (Faraone et al., 2006b). Ainda, estudos utilizando medidas neuropsicológicas apontam que, mesmo para os pacientes que apresentaram remissão do quadro, as alterações nas funções executivas comumente presentes no TDAH parecem não normalizarem por completo (Coghill et al., 2014; Moffitt et al., 2015), especialmente as funções executivas de ordem inferior (Bedard et al., 2010; Rajendran et al., 2013).

As estimativas das taxas de prevalência por sexo do TDAH em crianças e adolescentes apresentam uma variação importante a depender da fonte de informação

(Fayyad et al., 2016; Williamson e Johnston, 2015). Assim, enquanto estudos que buscam dados a partir de centros de tratamento referenciados apontam para uma taxa de aproximadamente 9 crianças do sexo masculino para 1 criança do sexo feminino, pesquisas realizadas com amostras da comunidade mostram taxas de aproximadamente 3 crianças do sexo masculino para 1 criança do sexo feminino (Polanczyk e Jensen, 2008). Ao contrário dos dados encontrados com amostras de crianças e adolescentes, a taxa homem-mulher na população adulta varia entre 2:1 e 1:1 independentemente da fonte da amostra (Williamson e Johnston, 2015). Assim, enquanto alguns estudos apontam que, apesar da diferença entre os gêneros diminuir, a prevalência de homens se mantém maior em relação às mulheres (Bitter et al., 2010; Ebejer et al., 2012; Kessler et al., 2006; Williamson e Johnston, 2015), outros mostram que esta relação parece se igualar na fase adulta (Das et al., 2012; de Zwaan et al., 2012; Fayyad et al., 2016).

Apesar de relativamente comum em adultos, a validade do diagnóstico do TDAH durante esta fase ainda é uma questão controversa e persistem incertezas quanto ao que constitui a melhor maneira de definir o TDAH no adulto (National Collaborating Centre for Mental, 2009; Ramos-Quiroga et al., 2014). O DSM-5 reconhece o possível declínio dos sintomas durante a fase adulta e por isso requer um número reduzido de sintomas para o diagnóstico. Assim, se na criança existe a preocupação em relação ao sub-diagnóstico, diagnóstico exagerado ou tratamento excessivo, no adulto esta questão fica ainda mais nebulosa (Paris et al., 2015; Ramos-Quiroga et al., 2014). Ainda, estudos longitudinais recentes sugeriram que muitos adultos que apresentam sintomas proeminentes de TDAH carecem de história da doença na infância (Agnew-Blais et al., 2016; Caye et al., 2016; Moffitt et al., 2015), desafiando assim a visão de que o diagnóstico de TDAH na vida adulta invariavelmente representa a continuidade de um

transtorno do desenvolvimento com início na infância (Castellanos, 2015; Moffitt et al., 2015).

1.2 TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE E A COMORBIDADE COM O TRANSTORNO BIPOLAR

O TDAH em adultos é associado a altas taxas de comorbidades psiquiátricas, tais como transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade generalizada, abuso/dependência de álcool e drogas e transtorno bipolar (TB) (Fayyad et al., 2016; Yoshimasu et al., 2016). Além desta alta prevalência de comorbidades, algumas das características realmente atribuíveis ao TDAH se sobrepõem aos sintomas de outras condições psiquiátricas, tais como os transtornos do humor, o que pode complicar ainda mais o correto diagnóstico do quadro (Fischer et al., 2007). Especificamente, a existência de uma sobreposição entre os sintomas do TDAH e do TB pode tornar particularmente difícil a distinção entre os fenótipos destas duas condições (Skirrow et al., 2012). Assim, muitos sintomas do TDAH e do TB se sobrepõem nos critérios do DSM (Asherson et al., 2014; Kent e Craddock, 2003; Klassen et al., 2010; Skirrow et al., 2012; Wingo e Ghaemi, 2007) e sintomas que são diretamente atribuíveis ao TDAH podem ser associados erroneamente como parte do espectro TB (e vice-versa), resultando em um diagnóstico incorreto ou incompleto, que não leva em conta a existência de uma verdadeira comorbidade TDAH+TB. De fato, estudos recentes sugerem a existência da comorbidade com sintomas do espectro bipolar em mais de 50% dos adultos com TDAH (Halmoy et al., 2010), e uma taxa estimada de sintomas de TDAH coexistindo em adultos com diagnóstico de TB variando de 9,5% (Nierenberg et al., 2005) a 20% (Asherson et al., 2014; Kessler et al., 2006; McIntyre et al., 2010). A

comorbidade TDAH+TB, quando comparada com os dois transtornos isoladamente, está associada a um funcionamento global mais comprometido, maior severidade dos sintomas, maior número de comorbidades adicionais e maiores taxas de hospitalização (Arnold et al., 2011). Ainda em relação à gravidade dos sintomas, pacientes comórbidos parecem apresentar início do transtorno do humor mais precocemente, maiores números de episódios de transtorno do humor e impulsividade significativamente maior do que os pacientes bipolares sem TDAH (Bernardi et al., 2010).

Embora alguns estudos sugiram que o tratamento medicamentoso para TDAH possa também ajudar a tratar alterações de humor semelhantes aos episódios de mania do TB em adultos com TDAH, outros estudos alertam que deve-se ter muito cuidado para usar estimulantes em indivíduos com risco para TB (Skirrow et al., 2012). Assim, diagnosticar um paciente como TDAH sem levar em conta os sintomas de TB pode resultar em aumento da irritabilidade, sintomas psicóticos e outras características maníacas devido à exposição aos estimulantes sem a proteção de um estabilizador do humor. Da mesma maneira, interpretar erroneamente verdadeiras características de TDAH como sintomas do espectro bipolar pode privar o indivíduo do benefício de um tratamento específico para TDAH (Bond et al., 2012; Karaahmet et al., 2013; Klassen et al., 2010). Em ambos os cenários, o paciente sem o correto diagnóstico e tratamento irá apresentar uma resposta clínica mais pobre, o que causará um impacto negativo em seu desenvolvimento social, acadêmico e profissional.

Apesar da alta prevalência e do grande prejuízo na qualidade de vida que o fenótipo comórbido TDAH+TB pode causar ao indivíduo, a investigação dos sintomas relacionados ao TDAH ainda não é levada em conta na maioria dos estudos clínicos e psicopatológicos do TB. Um das principais causas disto é a falta de um item referente à investigação clínica do TDAH nos instrumentos diagnósticos estruturados, como por

exemplo na “Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do Eixo I do DSM-IV - *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID). (American Psychiatric Association, 1994). A falta de avaliação do TDAH nesses estudos pode introduzir viés aos resultados, uma vez que os achados relacionados ao TB podem, na verdade, ser atribuíveis ao TDAH, assim como a uma soma ou interação resultante da coexistência entre TDAH/TB (Biederman et al., 2008; Townsend et al., 2013).

Tais dilemas claramente indicam que um melhor entendimento da fisiopatologia associada a cada transtorno e a identificação de biomarcadores válidos, que auxiliem na identificação de “assinaturas neurais”, poderiam não só ajudar na validação de fenótipos psiquiátricos ainda questionados, como também auxiliar no direcionamento terapêutico e no prognóstico, trazendo um olhar clínico mais abrangente e cuidadoso.

1.3 MÉTODOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA APLICADOS EM PSIQUIATRIA

A ressonância magnética (RM) de crânio e outras ferramentas de neuroimagem aumentaram significativamente o conhecimento sobre a fisiopatologia de muitos transtornos psiquiátricos nas últimas décadas. Inúmeros estudos de pesquisa têm comparado médias de medidas cerebrais entre grupos de portadores de transtornos psiquiátricos e voluntários saudáveis usando imagens de RM, evidenciando anormalidades cerebrais morfométricas e/ou funcionais em grupos de pacientes em relação a controles saudáveis (CS) pareados para variáveis demográficas (Bora et al., 2010; Busatto et al., 2008; Park et al., 2011).

Resumidamente, a técnica da RM baseia-se na captação de sinais magnéticos provenientes dos prótons de hidrogênio dos tecidos biológicos magnetizados, que são traduzidos computacionalmente em imagens compostas por uma matriz de voxels

(sendo o voxel a unidade tridimensional básica das imagens, assim como é o pixel para as imagens bidimensionais de alta resolução). Dentre as principais modalidades de RM utilizadas em pesquisa, destacam-se a RM estrutural, a RM funcional e a imagem por tensor de difusão (*diffusion tensor imaging*, DTI) (Holdsworth e Bammer, 2008; Symms et al., 2004).

Nas aquisições com a RM estrutural é possível aferir a morfologia dos tecidos, e assim, obter informações sobre a forma e dimensão das regiões cerebrais estudadas. A análise utilizando medidas estruturais pode ser realizada a partir de várias técnicas, como as análises de medição dos parâmetros corticais, que fornecem informações sobre a espessura, área, volume e curvatura da superfície cortical (Dahnke et al., 2013); a morfometria baseada em voxel (*voxel-based-morphometry*; VBM), que utiliza a análise voxel-a-voxel para a comparação de volumes regionais de substância cinzenta (SC) ou substância branca (SB) sobre todo o encéfalo (Busatto et al., 2008; Good et al., 2001); e a volumetria, que recorre a técnicas de segmentação para a obtenção de dados morfométricos de regiões de interesse (*regions-of-interest*, ROI) a serem analisadas (Giuliani et al., 2005).

A modalidade da RM funcional tem como objetivo demonstrar a atividade neural através da detecção de aumentos localizados na oxigenação sanguínea (Holdsworth e Bammer, 2008; Kwong et al., 1992). Ela pode ser adquirida na presença de estímulos - auditivos, visuais, sensitivos, olfativos ou gustativos; ou quando o indivíduo encontra-se em repouso, neste caso tendo como objetivo avaliar a conectividade funcional, observando as ativações espontâneas que ocorrem no cérebro.

Já a técnica de DTI fornece informações sobre a mielinização e organização das fibras de SB através de medidas de difusão da água no tecido cerebral (Dong et al., 2004). Dentre os índices de DTI mais utilizados na literatura científica estão os que

aferem medidas de anisotropia, como a anisotropia fracional (*fractional anisotropy*; FA) e difusividade, como a difusividade média (*mean diffusivity*; MD) e o *trace* (TR). O índices de anisotropia refletem o grau de direcionalidade de difusão da água e, portanto, são sensíveis ao grau de mielinização, densidade tecidual e organização dos tratos de SB (Alexander et al., 2007; Assaf e Pasternak, 2008). Já o índices de difusividade estimam o grau de deslocamento das moléculas de água em um meio e relacionam-se, assim, à compactação estrutural dos tratos de SB (Alexander et al., 2007; Beaulieu, 2002). Ainda, outros índices de difusividade menos utilizados na literatura, mas que fornecem informações adicionais e complementares, são a difusividade radial (*radial diffusivity*, RD) e a difusividade axial (*axial diffusivity*, AD). Enquanto a RD descreve o movimento microscópico da água paralelo aos tratos axonais, a AD descreve o movimento perpendicular (Beaulieu, 2002; Klawiter et al., 2011).

1.3.1 TÉCNICAS PARA ANÁLISE DAS IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA VOXEL-A-VOXEL E POR REGIÕES DE INTEREERESE

Dentre os tipos de análise de imagens cerebrais mais empregados na literatura, até hoje, para mensuração quantitativa e comparação entre grupos utilizando as técnicas de RM acima citadas (RM estrutural, RM funcional e DTI), destacam-se a análise por ROI e a análise voxel-a-voxel. Os métodos por ROI envolvem a delineação de estruturas cerebrais definidas. Uma das grandes vantagens deste método é a obtenção de valores absolutos para uma determinada estrutura, o que permitira uma maior comparabilidade entre os estudos. Contudo, até pouco tempo, a delineação da região era somente feita manualmente ou por ferramentas padronizadas, o que trazia limitações que diminuía sua aplicabilidade. Assim, por ser uma técnica bastante trabalhosa e que demandava

bastante tempo, ficava impossível avaliar regiões específicas no cérebro inteiro e, por isso, a necessidade de se ter uma hipótese *a priori* bem definida. Tais limitações impediam seu uso em estudos exploratórios e estudos com amostras muito grandes. Ainda, os resultados eram muito dependentes do avaliador, como por exemplo na escolha do corte e no delineamento da estrutura. Dessa maneira, a seleção de estruturas pequenas, com arquitetura complexa e particularmente quando as bordas anatômicas eram definidas com critérios arbitrários, o estudo tornava-se muito susceptível a erros e apresentava baixa reprodutibilidade (Good et al., 2002).

Dessa maneira, a técnica de análise automatizada de comparação voxel-a-voxel entre medidas regionais cerebrais de todo o encéfalo, sem a necessidade de definição de limites estruturais *a priori*, foi desenvolvida como uma alternativa para superar as limitações impostas pelos métodos por ROI. Contudo, essa metodologia também tem suas limitações e necessita de uma série de passos de pré-processamentos que podem potencialmente complicar a simples interpretação de alterações regionais (Good et al., 2002). Inicialmente, a técnica de VBM envolve a transformação espacial das imagens de RM dos sujeitos em estudo em relação a um espaço anatômico comum, objetivando eliminar diferenças interindividuais de tamanho e forma cerebrais (Ashburner e Friston, 2000). Nesse processo, chamado de normalização ou registro espacial, as imagens são submetidas a transformações lineares e não-lineares para que apresentem uma correspondência anatômica a uma imagem modelo (Good et al., 2001). Esta etapa está sujeita a erros sistemáticos de registro (Bookstein, 2001), especialmente nas regiões cerebrais onde há grandes diferenças de tamanho e forma entre os grupos (Giuliani et al., 2005; Kennedy et al., 2009). Os erros de registro podem gerar resultados falso-positivos, afetando a validade das inferências estatísticas dos estudos de VBM (Bookstein, 2001). Uma segunda etapa desta técnica é a segmentação automática das

imagens cerebrais de cada indivíduo em seus três principais compartimentos: SC, SB e líquido cefalorraquidiano (Good et al., 2001). Esta etapa pode apresentar problemas em regiões cerebrais onde a RM apresenta um contraste entre as estruturas pouco definido (Good et al., 2002; Kennedy et al., 2009). Por último, é realizada a suavização com filtro Gaussiano de maneira uniforme para todos os compartimentos e regiões cerebrais (Ashburner e Friston, 2000; Good et al., 2001). A suavização tem como objetivo melhorar a distribuição de normalidade dentro de cada voxel, tanto para dados morfométricos quanto para dados de intensidade de sinal, permitindo assim uma análise paramétrica voxel-a-voxel (Ashburner e Friston, 2000). Apesar da suavização ser necessária, o uso de filtros com altos valores pode causar problemas na localização de diferenças em regiões cerebrais de pequeno tamanho. Contudo, filtros com valores mais baixos irão acarretar em uma menor compensação das normalizações espaciais não exatas (Good et al., 2002).

Recentemente, várias atualizações metodológicas de pré-processamento vêm sendo propostas na tentativa de melhorar os processos de registro espacial e segmentação (Ashburner, 2009). Nesta linha, os esforços foram não só para o aperfeiçoamento de programas que realizam segmentação automática dos tecidos cerebrais, mas também para o desenvolvimento e aprimoramento de técnicas de segmentação automática das estruturas anatômicas cerebrais nas imagens de RM (Iglesias e Sabuncu, 2015). Estas técnicas surgiram como uma importante ferramenta para análises quantitativas de alterações cerebrais estruturais e funcionais, possibilitando o emprego das ROIs de forma mais automatizada, e em estudos com maior número de sujeitos (Doshi et al., 2016).

Diferentemente de alguns algoritmos de segmentação usados para atribuir voxels aos tipos de tecidos (Kapur et al., 1996), essas técnicas de segmentação necessitam de

dados de treinamento na forma de imagens delineadas manualmente, que são comumente chamadas de atlases. Portanto, essas metodologias podem ser vistas como algoritmos de aprendizado supervisionado. O objetivo da segmentação guiada por atlas é usar e codificar a relação entre os rótulos de segmentação e as intensidades da imagem observadas nos atlases, de modo a atribuir rótulos de segmentação aos voxels de uma imagem não marcada, ou seja, uma imagem nova (Iglesias e Sabuncu, 2015). Contudo, a utilização de um único atlas, ou seja, uma única imagem delineada por um profissional, acoplado ao modelo de deformação, geralmente não é suficiente para captar a ampla possibilidade de variações anatômicas (Doan et al., 2010). Desta maneira, passou-se a fazer uso de vários atlases para que fosse possível atingir melhores resultados de segmentação das estruturas cerebrais nas imagens de RM. Dentre os vários métodos, os mais utilizados são os métodos de segmentação multi-atlas (*multi-atlas segmentation*; MAS). Nesta abordagem, cada atlas está disponível e é potencialmente usado para a segmentação da nova imagem (Iglesias e Sabuncu, 2015).

Assim, o princípio do MAS é usar um conhecimento *a priori* fornecido por conjuntos de atlases segmentados, ou seja, imagens com rótulos de segmentação de referência criados manualmente ou semi-automaticamente, para inferir a segmentação em uma imagem alvo através do registro da imagem em múltiplos atlas-alvo. Após as imagens serem deformadas individualmente para moldarem-se à imagem alvo, os vários atlases fornecem inúmeras representações da anatomia e corrigem os erros uns dos outros em um processo conhecido como fusão dos rótulos (Doshi et al., 2016; Wu et al., 2015).

1.3.2 TÉCNICAS DE CLASSIFICAÇÃO DE PADRÕES NEUROANATÔMICOS

Na mesma linha da busca de melhorias metodológicas para aperfeiçoamento das etapas de pré-processamento das imagens, novas técnicas direcionadas para análise dos dados de neuroimagem têm surgido. Embora os dados de neuroimagem provenientes das análises de grupo tenham demonstrado alterações neuroanatômicas associadas aos transtornos psiquiátricos, como o TDAH e o TB, a alta variabilidade clínica interindividual que estas condições apresentam (Bernardi et al., 2010; Caseras et al., 2015; Paris et al., 2015; Ramos-Quiroga et al., 2014) pode ter impedido, até o momento, a identificação de assinaturas neuroanatômicas nos pacientes, em uma base individual, com sensibilidade e especificidade suficientes. Nesse contexto, as técnicas de reconhecimento automatizado de padrão surgiram como um meio de detectar e quantificar espacialmente padrões de anomalias cerebrais geralmente sutis na RM em casos individuais (Fan et al., 2007; Kloppel et al., 2012). Tais métodos, também conhecidos como classificação de padrões neuroanatômicos, trazem a expectativa de detectar biomarcadores a partir dos dados de neuroimagem, assim como o potencial para combinar informações de diferentes modalidades neurobiológicas de uma maneira eficaz. A possibilidade de uma análise multimodal, utilizando dados de diversas técnicas de neuroimagem como RM estrutural, RM funcional (Pereira et al., 2009) e DTI (Adluru et al., 2009), assim como a associação de outros dados neurobiológicos (Yu et al., 2016), são de grande relevância, uma vez que os quadros psiquiátricos parecem não estar ligados a um único processo biológico, mas sim a múltiplos fatores que agem de maneira conjunta (Wolfers et al., 2015).

Os métodos de classificação de padrões neuroanatômicos ponderam relações não lineares entre as diferentes estruturas cerebrais e são multivariados (Davatzikos, 2004; Fan et al., 2007; Lao et al., 2004; Sato et al., 2012; Sato et al., 2011). A análise

univariada, utilizada nas técnicas de análise das imagens médias entre os grupos, considera cada voxel individualmente, sem ponderar as possíveis inter-relações entre voxels de diferentes estruturas e compartimentos cerebrais. Já a análise multivariada permite uma avaliação de todos os compartimentos cerebrais simultaneamente. Assim, ela proporciona um aumento da sensibilidade para cobrir alterações sutis, que talvez não apresentariam significância estatística em uma análise univariada, e que afetam simultaneamente mais do que um compartimento cerebral em casos individuais (Lao et al., 2004). Para tanto, baseiam-se em rotinas robustas de registro de imagens (Shen e Davatzikos, 2003) e etapas de aprendizado computacional (*machine-learning techniques*), sendo a “Maquina de Vetores de Suporte” (*support vector machine*, SVM) a mais utilizada destas técnicas (Fan et al., 2007; Kloppel et al., 2008; Lao et al., 2004; Orru et al., 2012).

O SVM é um método poderoso de classificação binária de padrões que funciona através da busca de uma linha ou “fronteira de decisão” que melhor separa dois grupos. Nos classificadores lineares, esta linha é representada por um hiperplano, determinado no espaço de características de alta dimensionalidade em que vetores representando cada cérebro sob estudo são projetados (Lao et al., 2004). A distância entre o hiperplano e os vetores que estão mais próximos a ele, os chamados vetores de suporte, é denominada margem. Existem infinitas funções lineares capazes de separar duas amostras. O hiperplano capaz de separar os dois conjuntos em estudo obtendo a maior margem possível, ou seja, maior distância entre as duas classes, é denominado ótimo (vide Figuras 1 e 2). Quanto maior a margem, melhor o desempenho de generalização.

Figura 1 - Figura representativa da classe de possíveis hiperplanos, com um hiperplano ótimo (em negrito).

Figura 2 - Figura representando os vetores de suporte (círculos claros e escuros), que determinam o hiperplano ótimo.

Diferentemente de outros classificadores baseados em hiperplano, o SVM foca sua análise nos vetores de suporte, buscando a maximização da margem, e assim, a maior distância entre os vetores mais próximos dos dois grupos. Desta maneira, o classificador SVM inerentemente concentra-se em alterações sutis entre grupos e não em alterações grosseiras, facilmente identificáveis (Fan et al., 2007; Lao et al., 2004).

Existem casos em que o conjunto de treinamento não é linearmente separável, ou seja, não permite a separação dos dados com um hiperplano. Como alternativa para este problema, pode-se fazer uso dos classificadores não-lineares (Figura 3). Com o intuito de lidar com problemas não-lineares, o SVM mapeia o conjunto de treinamento de seu espaço original, chamado de espaço de entradas, para um espaço de maior dimensão, denominado espaço de características (*feature space*) (Hearst et al., 1998).

O uso desse procedimento é baseado no teorema de Cover. De acordo com este teorema, um problema não-linear tem maior probabilidade de ser linearmente separável em um espaço de mais alta dimensionalidade (Smola et al., 2000). Desta maneira, o SVM não-linear realiza uma mudança de dimensionalidade através de funções denominadas Kernels para que possa trabalhar novamente com um problema de classificação linear e fazer uso do hiperplano (Figura 4). Um Kernel K é uma função que recebe dois pontos x_i e x_j do espaço de entradas e computa o produto escalar destes dados no espaço de características. Alguns dos Kernels mais utilizados são os Polinomiais, os Gaussianos ou RBF (*Radial-Basis Function*) e os Sigmoidais.

Figura 3 - Exemplos de padrões linearmente (A) e não-linearmente (B) separáveis respectivamente.

Figura 4 - Mapeamento de dados para um espaço de características de mais alta dimensão através da função de Kernel – Adaptado de Press et al., 2007.

Os métodos de reconhecimento automatizado de padrão consistem em três etapas:

- (1) extração das características: os dados de entrada são transformados em um conjunto de características;
- (2) seleção das características: seleciona um subconjunto das características mais relevantes para redução da dimensionalidade das variáveis e construção de um modelo de aprendizado mais robusto;
- (3) classificação baseada nas características: processo em que os indivíduos são separados em grupos com base nas características.

informações fornecidas pelas características selecionadas. Este último processo de classificação consiste em duas fases, fase de treinamento e a fase de teste. Durante a fase de treinamento, o algoritmo irá encontrar o conjunto de características que melhor discrimina um grupo do outro. Na fase de teste, ele usará estes dados para classificar um indivíduo que não participou da fase de treino como pertencente a um dos grupos. Ainda, o treinamento pode ser supervisionado ou não supervisionado. Quando os dados de entrada para o classificador são fornecidos com rótulos, por exemplo o diagnóstico, o classificador é denominado supervisionado e irá tentar buscar, dentro de cada grupo já rotulado, as características que os diferenciam. Quando os conjuntos são fornecidos sem rótulo, o classificador irá buscar dentro da amostra fornecida, a melhor maneira de separá-las a partir das características encontradas, criando assim dois grupos. A fase de treinamento permite que o classificador reconheça os padrões neuroanatômicos que melhor diferenciam os grupos em estudo. A partir dos dados obtidos, é possível a classificação de cada imagem individualmente (Fan et al., 2007; Lao et al., 2004).

As técnicas de reconhecimento de padrão têm sido usadas na identificação de subfenótipos clínicos neurobiologicamente distintos de transtornos psiquiátricos maiores, (Wu et al., 2017) assim como para identificar anomalias cerebrais específicas a uma dada categoria diagnóstica quando comparada a outra (Costafreda et al., 2011; Koutsouleris et al., 2015; Schnack et al., 2014). Uma vez que esta metodologia mostra-se capaz de separar os pacientes dos CS em uma base individual, os resultados dos estudos de RM com esta técnica também mostram potencial para validar categorias psiquiátricas recentemente reconhecidas. Isso se torna possível quando o classificador consegue fornecer medidas neurobiológicas externas suficientes para discriminar pacientes com uma dada combinação de sintomas dos CS (Farah e Gillihan, 2012).

1.4 ACHADOS DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

1.4.1 ACHADOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA ESTRUTURAL

Estudos de RM estrutural que compararam as imagens médias de grupos de crianças e adolescentes com TDAH, em relação a CS pareados demograficamente, mostraram tanto anormalidades cerebrais regionais quanto alterações no volume cerebral total (Castellanos et al., 2002; Proal et al., 2011). Dentre as regiões cerebrais que apresentaram alterações volumétricas estão os gânglios da base (núcleo caudado, putâmen e globo pálido), córtex pré-frontal (córtex pré-frontal dorsolateral, córtex frontal inferior), cíngulo anterior, corpo caloso, áreas parieto-temporais e cerebelo (Almeida Montes et al., 2013; Makris et al., 2009; Rubia et al., 2014a; Shaw et al., 2012; Valera et al., 2007). Vale ressaltar que as alterações nos gânglios da base em crianças e adolescentes com TDAH foram os dados mais replicados até hoje (Ellison-Wright et al., 2008; Frodl e Skokauskas, 2012; Nakao et al., 2011). Assim, os achados da literatura mais consistentes abrangem as regiões fronto-estriatal e fronto-cerebelar. Estas regiões formam os circuitos que medeiam o desenvolvimento tardio das funções executivas, cujo prejuízo está fortemente ligado ao TDAH (Frodl e Skokauskas, 2012; Rubia et al., 2014b).

Estudos longitudinais de RM estrutural também mostram dados importantes sobre a trajetória do neurodesenvolvimento deste transtorno. Assim, a literatura traz evidências de que as anomalias cerebrais na espessura cortical observadas em crianças com TDAH, em comparação aos CS, parecem refletir um atraso no processo de maturação cerebral, processo esse que seria subjacente aos sintomas do transtorno (Shaw et al., 2007; Shaw et al., 2011). Shaw et al., (2007) em um estudo prospectivo, acompanhou crianças com

TDAH e CS dos 5 até os 20 anos de idade, aproximadamente, realizando aquisições de RM estrutural e aferição da espessura cortical das imagens cerebrais com intervalo médio entre os escâneres de 2,9 anos. Os autores encontraram que o pico de maturação da espessura cortical em crianças com TDAH apresentou, em média, 3 anos de atraso em relação aos CS em todas as regiões corticais, com atraso de até 4 a 5 anos nas áreas frontais e temporais respectivamente (Shaw et al., 2007). Este dado foi reforçado posteriormente em uma investigação do mesmo grupo, que demonstrou que a taxa de afinamento cortical cerebral, vista como consequência de um processo de poda sináptica relacionado à maturação estrutural e cognitiva, era inversamente associada à gravidade dos sintomas de hiperatividade e impulsividade no desenvolvimento normal (Shaw et al., 2011).

Uma quantidade bem menor de estudos de RM estrutural investigou pacientes adultos com TDAH em relação aos CS. A literatura não traz dados homogêneos dos estudos com tal população. Contudo, de uma maneira geral, os resultados das investigações apontam para alterações volumétricas mais sutis na SC e SB e em regiões similares às encontradas em crianças, principalmente no cerebelo e cíngulo anterior (Frodl e Skokauskas, 2012; Seidman et al., 2006). Os estudos são controversos em relação ao volume dos gânglios da base em pacientes adultos com TDAH. Enquanto alguns apontam redução do volume destas estruturas (Almeida Montes et al., 2010; Onnink et al., 2014; Seidman et al., 2011), outros não demonstraram alterações, sugerindo que o possível volume alterado destas regiões em crianças com TDAH tende a normalizar ao longo do tempo (Castellanos et al., 2002; Frodl e Skokauskas, 2012; Greven et al., 2015; Nakao et al., 2011).

1.4.2 ACHADOS DE IMAGEM POR TENSOR DE DIFUSÃO

Estudos de RM comparando grupos de crianças com TDAH em relação a com CS, usando dados de DTI, também têm relatado diferenças entre grupos da média das medidas de anisotropia e difusividade. Estas alterações foram encontradas em grandes tratos de SB que interconectam regiões cerebrais vistos como críticos para o TDAH, tais como o fascículo longitudinal superior e inferior, corona radiata, cápsula interna, cíngulo, corpo caloso e cerebelo (Lawrence et al., 2013; van Ewijk et al., 2012; van Ewijk et al., 2014). Os achados de DTI também parecem consistentes com a hipótese de que o TDAH está associado com um atraso na maturação neural (Beare et al., 2016). Assim, apontam para um desenvolvimento mais lento dos tratos de SB dos gânglios da base durante a adolescência, o qual parece atingir níveis normais quando os pacientes chegam aos 18 anos de idade (Silk et al., 2009). Ainda, investigações que avaliaram grande parte dos tratos de SB, encontraram que quase todos estavam atenuados em pacientes com TDAH (Nagel et al., 2011), reforçando a ideia de um atraso global na maturação das fibras de SB no transtorno (Rubia et al., 2014a).

Embora em menor quantidade, os estudos de DTI em pacientes adultos com TDAH têm relatado alterações nas mesmas regiões cerebrais reportadas em crianças com o quadro (Chaim et al., 2014; Cortese et al., 2013; Konrad et al., 2010; Yoncheva et al., 2016). Ainda, Cortese et al. (2013), em um estudo de seguimento, demonstrou que as alterações nos índices de DTI mostraram-se independentes do estado atual da doença, encontrando, em pacientes adultos com TDAH com início dos sintomas na infância que tiveram remissão do quadro, as mesmas alterações nos tratos de SB encontradas nos pacientes sem remissão (Cortese et al., 2013).

Enquanto estudos recentes com crianças e adolescentes sugerem que o TDAH apresenta um atraso na mielinização das fibras de SB (Nagel et al., 2011; Tamm et al.,

2012), investigações com pacientes adultos levantam a hipótese de que exista uma mielinização atípica, não só como reflexo de um atraso em sua maturação, mas também como uma alteração persistente do TDAH na vida adulta (Onnink et al., 2014; Shaw et al., 2015).

1.5 ACHADOS DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR

1.5.1 ACHADOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA ESTRUTURAL

Os modelos neurobiológicos atuais do TB relacionam a desregulação do humor a anomalias no sistema fronto-límbico-estriatal. Assim, sugerem a existência de uma interação entre regiões pré-frontais, especificamente o córtex pré-frontal ventrolateral e orbito-frontal, e estriatais, de forma a modular a atividade da amígdala e de outras regiões do sistema límbico (Hanford et al., 2016a; Ozerdem et al., 2016; Selvaraj et al., 2012; Strakowski et al., 2012). Contudo, os estudos ainda trazem achados bastante heterogêneos, com baixa reprodutibilidade e muitos resultados negativos, sendo a grande variabilidade das amostras, como estado do humor, fase e curso da doença e uso ou não de medicações, considerados importantes fatores de confusão (Hartberg et al., 2015; Phillips e Swartz, 2014; Selvaraj et al., 2012). Dentre os achados destas investigações, estão alterações na espessura cortical em regiões do cíngulo anterior, lobo pré-frontal e temporal (Hanford et al., 2016a), assim como alterações volumétricas na amígdala, hipocampo, ínsula, cíngulo anterior, gânglios da base e tálamo (Bora et al., 2010; Hartberg et al., 2015; Knochel et al., 2016; Ozerdem et al., 2016; Selvaraj et al., 2012). Ainda, o aumento na taxa de hiperintensidade de SB está entre os achados mais consistentemente replicados no TB (Kieseppa et al., 2014; Tighe et al., 2012).

Os estudos com RM estrutural em indivíduos jovens em risco de desenvolver o TB, como por exemplo em familiares de sujeitos com TB, também trazem resultados inconclusivos (Nery et al., 2013; Ozerdem et al., 2016). Assim, alguns estudos não encontraram diferença significativa no volume de SC nesta população em relação a CS, colocado em dúvida a ideia de que a morfologia cerebral possa fornecer dados que auxiliem na busca de marcadores endofentípicos para o TB (Fusar-Poli et al., 2012; Nery et al., 2015; Nery et al., 2016; Sugranyes et al., 2015). Entretanto, outros estudos que compararam pacientes em risco para o TB, em relação a CS, encontraram aumento do volume da ínsula e giro frontal inferior, redução do giro orbitofrontal e cerebelo, e diminuição do afinamento cortical em regiões frontais e temporais (Hajek et al., 2013; Hanford et al., 2016b; Sandoval et al., 2016; Saricicek et al., 2015). Tais estudos sugeriram que o aumento do volume ou espessura cortical encontrado nas estruturas acima citadas, poderia ser consequência de mecanismos neuroprotetores compensatórios ou representar um processo do neurodesenvolvimento anterior ao início da doença, como uma maturação cerebral anormal devido a uma falha na poda neuronal (Saricicek et al., 2015; Strakowski et al., 2012). De acordo com a sugestão de que existem alterações no desenvolvimento cerebral prévias ao início da doença, estudos investigaram a SB em pacientes em risco para desenvolver o TB. Tais investigações encontraram resultados mais consistentes (Nery et al., 2016), mostrando redução da SB no lobo frontal, parietal, temporal e occipital, córtex do cíngulo e corpo caloso (Matsuo et al., 2012; McDonald et al., 2004; Nery et al., 2016), assim como aumento da hiperintensidade da SB nesta população (Tighe et al., 2012).

1.5.2 ACHADOS DE IMAGEM POR TENSOR DE DIFUSÃO

Estudos de DTI em pacientes com TB mostram, de maneira consistente, uma redução da organização dos tratos de SB e dão suporte à hipótese de que a doença apresenta uma desconexão límbica (Nortje et al., 2013; O'Donoghue et al., 2016). Os achados mais replicados envolvem alterações no segmento anterior da cápsula interna, cíngulo posterior, SB parieto-temporal, corpo caloso e regiões que envolvem o fascículo longitudinal superior e inferior, o fascículo occipital inferior e radiação talâmica posterior (Emsell et al., 2014; Nortje et al., 2013; O'Donoghue et al., 2016; Vederine et al., 2011). Os dados mais robustos são consistentes em mostrar alterações difusas na SB e incluem redução da FA em regiões que envolvem tratos de associação de longa distância (O'Donoghue et al., 2016).

Estudos com DTI em pacientes jovens, com risco de desenvolver o TB, são mais limitados. A literatura com esta população aponta para alterações em regiões envolvidas no circuito emocional, também encontradas no TB, tais como o corpo caloso, fascículo longitudinal superior e inferior, fascículo fronto-occipital inferior, segmento anterior da cápsula interna e radiação talâmica (Arat et al., 2015; Roybal et al., 2015; Saricicek et al., 2015). Um estudo recente de base populacional encontrou alterações similares nos mesmos tratos de SB em adolescentes com sintomas subclínicos do TB (Paillere Martinot et al., 2014). A literatura também tem demonstrado que as anomalias da SB parecem ter uma alta taxa de herdabilidade no TB (Emsell et al., 2014; Paillere Martinot et al., 2014; van der Schot et al., 2009). Desta maneira, os estudos sugerem que alterações na conectividade da SB parecem existir mesmo antes do início do TB, levantando a hipótese de que anomalias na SB podem representar um endofenótipo para características nucleares da doença, assim como um marcador inicial do TB (Adler et al., 2006a; Barnea-Goraly et al., 2009; Strakowski et al., 2012). Contudo, a literatura

ainda não é consistente nem robusta o suficiente para dar um suporte sólido a esta hipótese, e a escassez de estudos longitudinais dificulta uma avaliação direta e consistente desta sugestão (Ozerdem et al., 2016; Strakowski et al., 2012).

1.6 ACHADOS DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM COMORBIDADE ENTRE TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE E TRANSTORNO BIPOLAR

Várias linhas de pesquisa em neurociência sugerem pontos de sobreposição das características fisiopatológicas entre o TDAH e o TB, como demonstrado em estudos de genética (Schimmelmann et al., 2013; van Hulzen et al., 2016), neuropsicológicos (Narvaez et al., 2014; Silva et al., 2014) e de neuroimagem (Biederman et al., 2008; Makris et al., 2012; Townsend et al., 2013). Especificamente no que se refere a este último campo, estudos de imagem de RM que abordam a comorbidade TDAH+TB ainda são bastante escassos. São raros os estudos com pacientes TB que consideraram o impacto da comorbidade com o TDAH e avaliam a estrutura e a função cerebral dos pacientes (Hegarty et al., 2012). Biederman et al. (2008), em um estudo de RM estrutural com pacientes TB, TDAH, TDAH+TB e CS, encontrou que o TB estava associado a uma redução significativa do córtex pré-frontal orbital, assim como a um aumento do tálamo. Os autores demonstraram também que este padrão de alterações estava presente em pacientes com TDAH+TB (Biederman et al., 2008). Do mesmo modo, o TDAH foi associado a uma redução significativa da SC do lobo frontal e córtex pré-frontal superior, córtex do cíngulo anterior e cerebelo; padrão de alterações que também foi encontrado nos pacientes com TDAH+TB (Biederman et al., 2008). Assim, os autores sugeriram que tanto o TDAH quanto o TB contribuíram para as alterações

volumétricas do fenótipo TDAH+TB, mas de uma de forma independente e com estruturas distintas. (Biederman et al., 2008). Um estudo posterior do mesmo grupo repetiu análise com esses pacientes, avaliando desta vez a espessura cortical dos sujeitos. Os resultados encontrados também reforçaram a ideia de que as alterações estruturais encontradas na comorbidade TDAH+TB parecem ser compostas da adição das anomalias corticais presentes em cada transtorno (Makris et al., 2012). No estudo, os pacientes com TDAH apresentaram uma diminuição estatisticamente significativa da espessura cortical dorsolateral e dorso-medial das regiões frontais e parietais; e os pacientes com TB apresentaram um afinamento cortical em áreas fronto-polares, assim como um espessamento cortical em uma série de regiões temporais, parietais e occipitais (Makris et al., 2012). Em contrapartida, Hegarty et al. (2012) também avaliou a espessura cortical em pacientes com TDAH, TB e TDAH+TB, e encontrou que as alterações presentes nos pacientes com TDAH+TB eram resultado não só de uma adição das anomalias encontradas nas duas condições clínicas, mas também de uma interação entre elas (Hegarty et al., 2012). Assim, um afinamento da espessura cortical do córtex orbito-frontal foi associado ao TB somente na ausência da comorbidade com TDAH, sendo que na presença do TDAH, tal alteração não foi detectada. Ainda, os pacientes com TB não apresentaram alterações na espessura cortical do cíngulo subgenual em relação aos CS, mas a comorbidade TDAH+TB foi associada a um afinamento cortical desta região quando esse grupo foi comparado ao grupo de pacientes com TDAH, com resultados com tendência a significância (Hegarty et al., 2012). Em concordância com este último estudo, Townsend et al. (2013), em uma análise com RM funcional, também encontrou na condição comórbida TDAH+TB, alterações resultantes de uma interação entre os diagnósticos (Townsend et al., 2013). Assim, os achados que mostram que o fenótipo TDAH+TB apresenta não só uma junção das alterações

pertencentes a cada doença, mas também uma interação entre os dois transtornos, direcionando para a hipótese de que o TDAH+TB apresenta uma assinatura neural distinta (Hegarty et al., 2012; Townsend et al., 2013).

2. OBJETIVOS E HIPÓTESES

O presente projeto utilizou dados de RM estrutural e de DTI, para pesquisar o grau de discriminação entre indivíduos adultos com TDAH sem comorbidade com indivíduos com TB sem tratamento prévio, e CS. Para esta investigação foi utilizado um classificador de padrões neuroanatômicos por SVM. Ainda, a mesma abordagem multimodal, com RM estrutural e DTI, foi empregada para uma análise de classificação entre um subgrupo da mesma amostra de pacientes com TDAH citada acima, uma amostra de pacientes com TB sem comorbidade com TDAH e sem tratamento prévio, uma amostra de pacientes com ambos os transtornos (TDAH+TB) sem tratamento prévio, e um grupo CS, todos pareados para gênero e idade.

Desta forma, os objetivos do presente estudo compreendem:

1. Delinear uma “assinatura neuroanatômica” associada a pacientes adultos com TDAH sem comorbidade com TB, sem tratamento prévio e com início dos sintomas na infância.
2. Verificar o desempenho diagnóstico do classificador na discriminação entre pacientes com TB sem comorbidade com TDAH, virgens de tratamento, e um subgrupo de pacientes com TDAH; assim como entre os subgrupos de pacientes com TB e CS.
3. Avaliar, em caráter exploratório, qual seria o desempenho diagnóstico do classificador na discriminação entre os pacientes com o diagnóstico comórbido TDAH+TB e os pacientes com TDAH e TB, bem como os CS.

Nossas principais hipóteses são:

1. Os classificadores apresentarão desempenho diagnóstico consideravelmente acima do acaso para diferenciar, em uma base individual, o grupo de pacientes com TDAH dos CS.
2. Para o exercício de classificação acima, os melhores resultados serão obtidos a partir da combinação de informações de RM estrutural e de DTI em comparação com o uso isolado de cada uma destes modalidades.
3. Os classificadores serão capazes de discriminar, de forma satisfatória, o grupo TDAH do TB, corroborando a ideia de que, apesar da sobreposição de sintomas entre os dois transtornos, eles possuem características neurobiológicas distintas o suficiente para a discriminação entre as duas condições clínicas.
4. Haverá uma classificação diagnóstica, com valores notoriamente acima do acaso, entre os pacientes comórbidos com TDAH+TB e os outros três grupos (TDAH, TB e CS), sugerindo que a condição comórbida se configura uma entidade neurobiologicamente distinta do TDAH e do TB, com uma assinatura neural própria.

3. MÉTODOS

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

Os procedimentos do presente projeto seguiram as normas da Declaração de Helsinque. O estudo somente foi iniciado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo 0711/10). Todos os voluntários recrutados para a pesquisa assinaram um termo de consentimento informado antes do início de qualquer tipo de procedimento, incluindo entrevistas de avaliação clínica. Os indivíduos que não foram selecionados para entrar no estudo, mas apresentaram sintomas indicativos de algum transtorno psiquiátrico ou condição médica geral, foram orientados a procurar atendimento. Os sujeitos submetidos aos exames de RM e às entrevistas clínicas foram devidamente informados sobre todos os procedimentos.

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Os sujeitos foram recrutados durante o período de fevereiro de 2011 até novembro de 2013. Indivíduos com diagnóstico de TDAH foram selecionados em ambulatórios especializados do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP). Já os pacientes com TB e os CS foram selecionados a partir do recrutamento realizado para o projeto “Discriminação diagnóstica e avaliação longitudinal de alterações cerebrais, imunológicas e moleculares estado-dependentes em indivíduos com primeiro episódio psicótico”, financiado pelo Conselho Brasileiro de Pesquisa e Desenvolvimento (CNPq-

Edital Universal, 2009) e também através de ampla divulgação em nossa instituição, para a comunidade próxima e na mídia, através de divulgação em sites da internet, jornais e rádio. A triagem dos pacientes e CS foi realizada pela equipe de médicos envolvida nos dois projetos. O material utilizado para divulgação continha as características dos voluntários procurados assim como a natureza geral do estudo.

3.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão dos pacientes e CS para o estudo foram:

- a) Idade entre 18 e 50 anos na época da avaliação;
- b) Diagnóstico de TDAH, sem comorbidade com o TB, de acordo os critérios diagnósticos da 4ª edição do DSM-IV (Association, 1994);
- c) Diagnóstico de TB tipo I (TB-I) ou TB tipo II (TB-II), sem comorbidade com o TDAH, de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV;
- d) Pacientes preenchendo critérios diagnósticos de acordo com DSM-IV tanto para o TB quanto para o TDAH;
- e) Controles saudáveis, sem história psiquiátrica pessoal, obtida pela entrevista diagnóstica do SCID, e sem parentes de primeiro grau com história de transtornos do Eixo I, exceto fobias específicas.

3.2.2 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão para todos os grupos foram:

- a) Tratamentos prévios com medicações psicotrópicas;
- b) Diagnóstico atual ou passado, ao longo de toda a vida, de abuso ou dependência de substâncias, exceto nicotina, pelo SCID;

- c) História de trauma crânio-encefálico com perda de consciência;
- d) Transtorno neurológico ou qualquer condição clínica que pudesse afetar o sistema nervoso central;
- e) Retardo mental leve, moderado ou grave;
- f) Contraindicações para exame de RM, como presença de objetos metálicos no corpo, marca-passos, claustrofobia, entre outros;
- g) Alterações encontradas no exame de RM que pudessem interferir no resultado do estudo;
- f) Gestação.

Para os pacientes dos grupos TDAH, TB e TDAH+TB, usou-se como critério adicional de exclusão a presença de história atual ou pregressa de qualquer outro transtorno psiquiátrico maior, com exceção a episódios depressivos leves, transtornos ansiosos ou transtornos disruptivos na infância (transtorno oppositor desafiador ou transtorno de conduta).

A seleção dos CS foi feita de modo que fosse possível um pareamento individual para gênero e idade, dentro de uma faixa de 3 anos, para todas as análises.

3.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

A equipe de psiquiatras envolvidos neste projeto realizou a investigação diagnóstica em todos os pacientes através de uma entrevista clínica detalhada, utilizando o instrumento SCID, Edição para Pacientes (First et al, 1995), e o módulo de TDAH da versão adaptada do *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children*, versão epidemiológica (K-SADS-E) (Grevet et al., 2005). Para avaliar a

presença de todos os sintomas necessários para diagnóstico de TDAH na fase adulta, foram utilizados os critérios do DSM-IV: (1) presença de pelo menos 6 sintomas de desatenção do DSM-IV, pelo menos 6 sintomas de hiperatividade/impulsividade do DSM-IV, ou ambos durante pelo menos os últimos 6 meses; (2) curso crônico da sintomatologia do TDAH da infância até a fase adulta; e (3) prejuízo em vários ambientes devido aos sintomas do TDAH (no trabalho, em casa e nas relações com familiares e amigos). No momento em que as avaliações foram realizadas, os critérios diagnósticos do DSM-V estavam sob revisão e traziam a proposta de aumentar a idade de início dos sintomas de 7 para 12 anos. Esta proposta foi baseada em achados que mostraram uma alta similaridade entre os casos de TDAH com início precoce (7 anos ou menos) e TDAH com uma idade mais tardia do início da doença (Faraone et al., 2006a; Faraone et al., 2006c; Faraone et al., 2009; Matte et al., 2015). A proposta de alterar o critério de idade de início do TDAH teve, também como base, o raciocínio de que o uso de uma idade precoce de início da doença poderia levar a altas taxas de diagnósticos falso-negativos, atribuídos a lembranças enviesadas (Kieling et al., 2010). Tais argumentos basearam nossa decisão de incluir todos os participantes que relataram o início de sintomas de TDAH até os 12 anos de idade.

Todos os CS também foram submetidos a uma entrevista clínica com os mesmos psiquiatras envolvidos no projeto, utilizando o SCID, Edição para não pacientes, e o módulo de rastreamento do K-SADS-E.

A gravidade clínica dos sintomas foi avaliada nos pacientes pelas seguintes escalas: *Adult ADHD Self-Report Scale* (ASRS-18) (Adler et al., 2006b), Escala de Mania de Young (YMRS) (Young et al., 1978), Escala de depressão de Hamilton (HDRS) (Hamilton, 1960), Escala de Avaliação do Funcionamento Global (AGF) do

DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) e a Escala de Avaliação Clínica Global (CGI) (Lima et al., 2007).

Além dos instrumentos de avaliação clínica mencionados acima, tanto os pacientes como os CS foram avaliados para uso de substâncias com o *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) (Saunders et al., 1993) e o *South Westminster Questionnaire* (Menezes et al., 1996). A lateralidade foi avaliada com o uso do Teste De Lateralidade Manual - Inventário De Edimburgo (Oldfield, 1971), e a classificação socioeconômica pela escala da “Associação Brasileira do Instituto de Pesquisa de Mercado” (ABIPEME). Além disso, uma história médica geral, incluindo informações sobre fatores de risco cerebrovasculares e dados sobre o uso de medicações gerais e psicotrópicas foi obtida através de entrevistas com os pacientes e/ou familiares.

3.4 AQUISIÇÃO DA IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Todas as imagens foram coletadas no aparelho de RM Espree Siemens 1,5T (Siemens, Erlagen, Alemanha) instalado no IPq-HC-FMUSP. O protocolo de coleta incluiu uma aquisição estrutural ponderada por T1 (*Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo Sequence*, MPRAGE), de acordo com os seguintes parâmetros: tempo de repetição = 2.400 ms, tempo de eco = 3,65 ms, NEX = 1, campo de visão (*field of view*; FOV) = 240, *flip angle* = 8°, matriz = 192 x 192 pixels, espessura do corte = 1,2 mm (sem espaço entre os cortes), tamanho do voxel = 1,3 x 1,3 x 1,2 mm, resultando em 160 cortes contínuos abrangendo todo o cérebro.

O protocolo de aquisição de dados de DTI foi baseado em aquisições ecoplanares *spin-echo single-shot* (EPI), constituído de uma imagem sem gradiente de difusão ($b=0\text{s/mm}^2$) e imagens ponderadas por gradiente de difusão (*diffusion-weighted images*,

DWI) adquiridas ao longo de 64 direções não-colineares ($b=1000\text{s/mm}^2$). Os parâmetros de aquisição foram: tempo de repetição = 8.000 ms, tempo de eco = 110 ms, NEX = 2, FOV = 240 mm, matriz = 120 x 120 pixels, espessura do corte = 2.7 mm (sem espaço entre os cortes), tamanho do voxel = 2,0 x 2,0 x 2,7 mm, resultando em 50 cortes abrangendo todo o cérebro.

As duas sequências foram adquiridas em até 25 minutos. O protocolo de imagens também incluiu uma sequência transaxial ponderada em T2 (turbo spin-echo) (24 cortes, espessura do corte = 5mm, 1mm intervalo) e uma sequência transaxial FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) (24 cortes, espessura do corte = 5mm, 1mm intervalo). Todas as imagens foram inspecionadas visualmente por um radiologista experiente com o propósito de identificar artefatos durante a aquisição e a presença de lesões cerebrais grosseiras silenciosas que poderiam interferir no processamento e análise das imagens.

3.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DAS DE IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A análise e o processamento de imagens estruturais e de DTI foram realizados no Laboratório de Neuroimagem e Psiquiatria (LIM-21) da FMUSP e em colaboração com a *Section of Biomedical Image Analysis (SBIA), Department of Radiology, University of Pennsylvania* (Estados Unidos).

As imagens DWI, coletadas em formato DICOM, foram convertidas para NIfTI utilizando o software “dcm2nii” disponível no pacote MRICron (www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron). A seguir, para todas as imagens, foi feita nova inspeção visual de controle de qualidade, sendo excluídas imagens com artefatos que potencialmente influenciariam o processamento e análise dos dados.

As imagens T1 foram pré-processadas para remoção acurada do tecido não cerebral (*skull-stripping*) e correção de não homogeneidade de sinal. O *skull-stripping* foi realizado utilizando um novo método automatizado, baseado na técnica do MAS, conhecido como *Multi-Atlas Skull-Stripping* (MASS *version* 1.1) (Doshi et al., 2013). Cada imagem resultante foi inspecionada à procura de imperfeições do processo (por exemplo: erosões corticais ou restos de tecido extra cerebral) e correções foram feitas manualmente usando o programa MRICron (<http://www.mricro>: 6, June 2013). Em seguida, as imagens foram segmentadas automaticamente em ROIs anatômicos utilizando um método conhecido como *Multi-atlas region Segmentation utilizing Ensembles of registration algorithms and parameters* (MUSE) (Doshi et al., 2016). Neste método, múltiplos *atlas* com ROIs de referência rotulados são inicialmente moldados à imagem alvo através de um registro deformável. Uma estratégia ponderada de adaptação espacial é aplicada para a fusão dos conjuntos formados, resultando em uma segmentação de consenso final. Os ROIs individuais também foram organizados dentro de uma estrutura hierárquica para permitir o cálculo das medidas das imagens dentro de regiões anatômicas maiores e menores, resultando em 259 ROIs no total.

Para cada ROI, junto com o volume (características T1 Primárias), as seguintes características morfométricas adicionais também foram computadas: área de superfície, raio esférico, forma (alongamento, planicidade, arredondamento), valores de intensidade de voxel (mínimo, máximo, média, mediana, desvio padrão, assimetria, curtose) e textura (energia, entropia, homogeneidade, inércia) (características T1 Ampliadas). Estas 19 características adicionais, calculadas junto com as características T1 Primárias para cada ROI, resultaram em um total de 4.921 (259x19) características T1 Ampliadas.

As imagens de DTI foram reconstruídas a partir dos dados DWI, usando uma montagem linear multivariada. Mapas de FA, TR, RD e AD foram obtidos para cada

sujeito (Jones, 2008). Estes mapas foram então normalizados espacialmente a um molde padrão de DTI conhecido como o atlas Eve da Universidade Johns Hopkins (<https://www.slicer.org/publications/item/view/1883>), através de um método de registro robusto de deformação elástica chamado *Deformable Registration via Attribute Matching and Mutual-Saliency weighting* (DRAMMS) (Ou et al., 2011), disponível em <https://www.cbica.upenn.edu/sbia/software/dramms/download.html>. Esse processo resultou em 176 ROIs do molde EVE, que foram definidos através de uma abordagem de parcelamento baseado em fibras e tratos (Oishi et al., 2009). Para o registro cerebral de DTI foi utilizado o FMRIB's, uma ferramenta de registro de imagem não linear que é parte do FMRIB *Software Library* (FSL 4.1.5), acessível no site: <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FslInstallation>. Em seguida à normalização espacial, foram calculados a contagem não nula, média e desvio padrão de cada mapa de DTI dentro de cada ROI (características DTI Primárias), resultando em 2.112 características. Características adicionais de intensidade e textura também foram calculadas em cada ROI, resultando em 9.152 ROIs (características DTI Ampliadas).

As características Primárias e Ampliadas de T1 e DTI foram usadas como dados de entrada para análise com um classificador de padrões neuroanatômicos por SVM não-linear supervisionado. Para a análise com o classificador, foi utilizada a implementação *python* de SVM no pacote *scikit-learn* (<http://scikit-learn.org/stable/>), com um Kernel Gaussiano de base radial (*Gaussian Radial Basis Function*, GRBF). Idade, gênero e escolaridade foram incluídos como características adicionais para treinar o classificador.

Em cada comparação entre grupos, com o intuito de investigar o poder discriminativo de cada tipo de característica individual, foram realizados experimentos usando diferentes combinações dos conjuntos de características de imagem de forma independente. Todos os experimentos foram realizados utilizando o método de

validação cruzada de dez vezes (*10-fold cross-validation*). No *10-fold cross-validation* os conjuntos são divididos em dez subconjuntos do mesmo tamanho. Um conjunto é selecionado como teste e os outros nove conjuntos são usados para o treinamento do classificador. O processo é realizado dez vezes, até que todos os conjuntos sejam selecionados como teste. Este processo foi repetido 100 vezes com uma aleatorização das amostras para obtenção de uma estimativa do desempenho de maneira robusta e invariante da ordem. Então, a classificação resultante de cada conjunto teste, utilizando o classificador SVM treinado, foi comparada com o rótulo de classe verdadeiro para avaliar a acurácia da classificação. O valor médio e o desvio padrão da acurácia para cada conjunto de características foi calculado a partir dos experimentos repetidos 100 vezes. Os testes de permutação foram realizados para atribuir um valor de significância (p) para cada escore de classificação, aplicando a classificação 1.000 vezes com as mesmas características, mas com rótulos da classe permutados aleatoriamente.

Além das comparações entre grupos programadas, uma análise *post hoc* entre um subgrupo de pacientes homens com TDAH e um subgrupo de CS homens, pareados para idade, escolaridade e classificação sócio-econômica também foi realizada. Esta investigação adicional foi feita tendo como base um dos objetivos iniciais do projeto: a busca de uma assinatura neuroanatômica associada a sintomas do espectro TDAH. Considerando a ideia de que transtornos do neurodesenvolvimento apresentam uma marcada preponderância na população masculina (Rutter et al., 2004), a restrição da análise a esta população poderia melhorar os resultados do desempenho diagnóstico do classificador, auxiliando na busca.

3.6 CÁLCULO DAS CURVAS *RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC* E DOS VALORES DA ÁREA SOB A CURVA

Os escores de classificação foram avaliados usando a curva *receiver operating characteristic* (ROC), com o objetivo de visualizar o desempenho diagnóstico do classificador em cada uma das comparações baseadas em pares, assim como para calcular a área sob a curva (*area under the curve*, AUC). Índices de desempenho diagnóstico como a acurácia diagnóstica (taxa de classificação geral), sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) foram calculados usando uma tabela de contingência 2 x 2. Na curva ROC, o desvio de cada medida biológica individual em relação à medida do grupo controle, chamado de escore Z, é plotado em um gráfico de acordo com a taxa de verdadeiro positivo (eixo Y, correspondendo à medida de sensibilidade) versus (vs) taxa de falso negativo (eixo X, correspondendo a $1 - \text{especificidade}$) gerada na classificação de grupo. Este procedimento permite ajustar o limiar usado pelo classificador SVM de acordo com a relação sensibilidade/especificidade desejada (Faraggi e Reiser, 2002). A curva ROC indica o desempenho diagnóstico do classificador de acordo com a variação do limiar, e a AUC é uma medida sumária da curva ROC. A medida da AUC do classificador é equivalente à probabilidade do classificador atribuir uma nota mais alta a um diagnóstico verdadeiro positivo escolhido ao acaso em relação a um diagnóstico verdadeiro negativo também escolhido ao acaso (Metz, 2006). Ainda, uma AUC alta indica uma boa relação entre especificidade e sensibilidade, e desta maneira, um modelo de classificador de padrões neuroanatômicos mais robusto (Faraggi e Reiser, 2002; Metz, 2006).

3.7 CONSTRUÇÃO DO MAPA ESPACIAL DISCRIMINATÓRIO DA ANÁLISE ENTRE OS PACIENTES COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE E CONTROLES SAUDÁVEIS REALIZADA COM O CLASSIFICADOR LINEAR

O método de classificação não linear com o Kernel GRBF utilizado em nossas análises, não permite estimar quais regiões cerebrais e/ou características tiveram a maior contribuição para a decisão do classificador baseado em SVM. Vale lembrar que muito cuidado deve ser tomado com a identificação de regiões cerebrais usadas pelo classificador, uma vez que tais regiões não refletem necessariamente o efeito da doença em sua totalidade. Como exemplo, regiões importantes podem não ter sido selecionadas por serem redundantes para determinada análise classificatória. Apesar destas ressalvas, optamos por realizar, de uma maneira apenas ilustrativa, uma análise de classificação adicional utilizando um SVM com Kernel linear e imagens multimodais baseadas em voxels como dados de entrada. O uso destes dados e do SVM linear permitiu a extração direta dos vetores de peso (*weight vectors*) na forma de imagem (por exemplo: os mapas discriminatórios por SVM). Para esta análise, calculamos mapas volumétricos regionais, chamados *Regional Analysis of Volumes Examined in Normalized Space* (RAVENS) *maps* (Davatzikos et al., 2001), obtidos através de um registro de imagens não linear em um molde espacial estereotáxico comum para os tecidos de SC e SB. Os mapas volumétricos e de DTI (RAVENS de SB, RAVENS de SC, FA e TR) de cada sujeito foram usados como entradas para o classificador linear por SVM (Cortes e Vapnik, 1995), após eles serem concatenados e vetorizados em um vetor de características de alta dimensão.

Para cada comparação entre grupos, o desempenho diagnóstico do classificador foi estimado através de um método de validação cruzada chamado *leave-one-out cross validation* (LOOCV) (Fan et al., 2007). Em cada experimento LOOCV, um sujeito é

primeiramente selecionado como o sujeito teste, e os sujeitos restantes são usados para toda a extração de características regionais adaptadas, seleção das características e processo de treinamento. Em seguida, o resultado da classificação com o sujeito teste, obtido através da utilização do classificador baseado em SVM treinado, é comparado com o rótulo de classe verdadeiro para avaliar o desempenho do classificador. Ao deixar repetidamente cada sujeito como sujeito teste, uma taxa de classificação média é obtida de todos os experimentos LOOCV.

4. RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO GERAL DA AMOSTRA

A captação dos pacientes que participaram do presente projeto foi finalizada com um total de 67 pacientes com TDAH, 31 pacientes com TB e 16 pacientes portadores da comorbidade TDAH+TB, todos adultos e não tratados para estes transtornos. Embora alguns pacientes tenham apresentado uso de psicotrópicos no passado (como será melhor descrito mais abaixo), nenhuma das medicações foi utilizada como tratamento para o TB ou para o TDAH. O tempo de uso de tais medicações foi curto (máximo de 4 meses) e os pacientes estavam no mínimo há 8 meses sem usá-las. Uma única paciente apresentou uso de lítio aos 5 anos de idade, por um período menor do que 4 meses. Sabe-se que o uso do lítio pode causar alterações cerebrais em pacientes com TB, na direção de “normalizar” o volume desta estrutura em relação aos CS (por exemplo causando um aumento do volume de hipocampo) (Otten e Meeter, 2015). Contudo, investigações recentes de pacientes com TB com um tempo curto de uso desta medicação (menos de 3 meses) seguido de um longo período sem tratamento (mais de 24 meses) em comparação grupo de pacientes com tempo crônico de uso (mais de 24 meses) e grupo de CS, mostraram que alterações de volume cerebral decorrentes do uso deste psicotrópico não estavam presentes na amostra de pacientes com TB e uso de lítio por período curto (Hajek et al., 2014). Como nossa paciente teve curto tempo de uso do lítio e já estava há um longo período sem nenhum psicotrópico (14 anos), optamos por incluí-la no estudo.

Para que fosse alcançado o tamanho amostral descrito acima, 688 voluntários foram pré-selecionados por telefone e e-mail. Destes, um total de 274 indivíduos foram

convocados para avaliação presencial no IPq-HC-FMUSP. Devido aos critérios rígidos de inclusão, pacientes potencialmente elegíveis para nosso estudo tiveram que ser excluídos, principalmente por: comorbidade com uso abusivo e/ou dependência de substâncias; uso atual ou passado de agentes psicotrópicos, geralmente antidepressivos ou estabilizadores de humor. Dois pacientes com diagnóstico de TDAH também foram excluídos após realização da RM devido à presença de lesões cerebrais latentes no exame.

O grupo CS foi formado por um total de 66 voluntários saudáveis. Os principais motivos de exclusão neste grupo foram: história de uso abusivo e/ou dependência de substâncias, história de um quadro psiquiátrico atual ou passado, uso atual ou passado de agentes psicotrópicos e presença de doenças clínicas significativas. Um controle foi excluído após realização da RM devido à presença de lesão cerebral latente no exame.

Com o objetivo de montar grupos homogêneos, e assim evitar qualquer viés por desbalanço demográfico, as análises de classificação foram restritas a subgrupos pareados individualmente, primeiramente para gênero e em seguida para idade, dentro de uma faixa de 3 anos. Também foi feito um pareamento entre os subgrupos para escolaridade e classificação socioeconômica.

Os subgrupos formados para as análises realizadas foram:

- 58 pacientes com TDAH e 58 CS;
- 30 pacientes com TB e 30 CS;
- 24 pacientes com TB e 24 pacientes com TDAH;
- 16 pacientes com TDAH+TB e 16 CS;
- 16 pacientes com TDAH+TB e 16 pacientes com TDAH
- 16 pacientes com TDAH+TB e 16 pacientes com TB

Dentro dos subgrupos escolhidos, 10 pacientes com TDAH apresentaram uso prévio de antidepressivos (uso de até 3 meses) e estavam sem uso das medicações por pelo menos 48 meses; 8 pacientes com TB apresentaram uso prévio de antidepressivos (uso de até 4 meses), sem uso das medicações por pelo menos 18 meses e uma paciente relatou uso de lítio aos 5 anos de idade por um período menor do que 4 meses. Ainda, 3 pacientes TDAH+TB também relataram uso de antidepressivos (uso de até 2 meses), sem uso das medicações por pelo menos 8 meses.

Uma parcela pequena de pacientes desses subgrupos também apresentou comorbidade com transtornos psiquiátricos com baixa gravidade. Assim, 12 pacientes com TDAH apresentaram: transtorno depressivo leve (três mulheres), fobia social (5 homens), transtorno de ansiedade generalizada (2 homens), transtorno de pânico (um homem) e distímia (um homem). Um paciente homem com TB apresentou transtorno obsessivo compulsivo e uma controle mulher foi diagnosticada com acrofobia.

A análise *post hoc* restrita ao sexo masculino foi realizada entre um subgrupo restrito aos pacientes homens com TDAH (n=52) e um subgrupo restrito aos CS homens (n=44), pareados para idade, escolaridade e classificação sócio-econômica. Dado o número limitado de pacientes do sexo feminino com TDAH, a análise de classificação com esta população não foi realizada.

Os dados sócio-demográficos, assim como as características clínicas e diagnósticas dos grupos de pacientes e CS estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas, diagnósticas e sociodemográficas de todos os grupos

	TDAH (<i>n</i> = 67)	TB (<i>n</i> = 31)	TDAH + TB (<i>n</i> =16)	CS (<i>n</i> =66)
Idea média, anos (DP)	27 (6,0)	29,3 (7,1)	29 (4,6)	26,9 (5,5)
Sexo (H/M)	52H : 15 M	11H : 20M	6H : 10M	44 H : 22 M
Escolaridade média, anos(DP)	13 (2,6)	12,7 (2,3)	14 (2,5)	13,5 (3,4)
Idade média de início da doença (DP)	Antes dos 7 anos	24,5 (8,1)	21,3 (5,9)	-
Tempo de doença, meses	Desde a infância	56,3 (75,2)	Para TB 78,4 (72,5)	-
Subtipo Diagnóstico	37 Desatentos	17 TB tipo I	4 TB tipo I + TDAH combinado	-
	30 Combinados	14 TB tipo II	1 TB tipo I + TDAH desatento	-
			5 TB tipo II + TDAH combinado	-
			2 TB tipo II + TDAH desatento	-
			1 TB SOE + TDAH combinado	-
			1 TB tipo I + TDAH somente na infância	-
			2 TB tipo II + TDAH somente na infância	-
Fase do Humor (no momento da aquisição dos dados)		14 depressão / 10 mania ou estado misto/ 2 hipomania / 5 eutímia	7 depressão / 4 mania ou estado misto / 2 hipomania / 3 eutímia	-

História de quadro psicótico	-	5 mania psicótica	1 mania psicótica	-
	-	1 depressão psicótica	-	-
Média HAM-D (DP)	6,4 (5,3)	16,2 (8)	15,5 (8,6)	-
Média YMRS (DP)	1 (1,3)	9,7 (10,9)	11,4 (8,2)	-
Média ASRS Parte A (DP)	29,5 (3,2)	21,8 (7,1)	29,6 (3,5)	-
Parte B (DP)	23,3 (7,1)	21,2 (7,3)	25,4 (6,3)	-
Média CGI (DP)	4,3 (0,5)	3,9 (1,1)	4,2 (0,5)	-
Média AFG (DP)	60,1 (6,3)	58,6 (13,6)	57 (6,1)	-

TDAH = Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade; TB = Transtorno Bipolar; CS: controles saudáveis DP = desvio padrão; ASRS-18=*Adult ADHD Self-Report Scale*; HAM-D = Escala de depressão de Hamilton; YMRS = Escala de Mania de Young; CGI = Escala de Avaliação Clínica Global; AGF = Escala de Avaliação do Funcionamento Global; SOE = sem outras especificações.

4.2 DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DO CLASSIFICADOR NÃO-LINEAR

4.2.1 RESULTADOS DA ANÁLISE DE CLASSIFICAÇÃO NA COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE E CONTROLES SAUDÁVEIS.

As principais medidas de desempenho diagnóstico obtidas pelo classificador por SVM na comparação entre o subgrupos TDAH (n=58) e CS (n=58) estão resumidas na Tabela 2. A tabela completa, detalhando todas as medidas de desempenho diagnóstico, pode ser encontrada no Apêndice I.

Tabela 2 - Principais medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH (n=58) e CS (n=58)

Características usadas	AUC, média (DP)	Acurácia (%), média (DP)	Valor de p ^a
T1 Primária	0,52 (0,05)	51,3 (0,04)	0,36
T1 Ampliada	0,42 (0,04)	45,4 (0,04)	0,75
DTI Primária	0,69 (0,01)	65,5 (0,01)	0,004
DTI Ampliada	0,68 (0,01)	63,8 (0,01)	0,009
T1 Primária + DTI Primária	0,71 (0,01)	64,9 (0,02)	0,007
T1 Ampliada + DTI Primária	0,66 (0,02)	66,2 (0,02)	0,003
T1 Primária + DTI Ampliada	0,69 (0,01)	64,0 (0,02)	0,007
T1 Ampliada + DTI Primária	0,67 (0,02)	64,4 (0,02)	0,007

^a **Significância estatística para a acurácia.**

TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; CS: controles saudáveis; AUC = área sob a curva; DP: desvio padrão; T1 Primária = regiões de interesse (ROIs) para volumes de substância cinzenta e substância branca; T1 Ampliada = ROIs volumétricos com características adicionais: tamanho, forma, intensidade e textura; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial; DTI Ampliada: ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial + características adicionais: intensidade e textura;

O classificador por SVM mostrou o melhor desempenho diagnóstico quando foi utilizada a combinação das características DTI e T1; especificamente a utilização da combinação de características T1 Primária e DTI Primária (AUC=0.71 e acurácia = 64,9%, $p=0.007$). A combinação entre as características T1 Ampliada e DTI Primária resultou em uma acurácia levemente melhor (66.2%), porém uma AUC pior (0.66). Ainda, avaliando as modalidades T1 e DTI individualmente, as características de DTI atingiram melhor desempenho diagnóstico. A Figura 5 mostra as curvas ROC para os melhores resultados de AUC obtidos na combinação das características DTI e TI, assim na avaliação individual de T1 e DTI.

Figura 5 - Curvas ROC para das melhores AUC obtidas utilizando as características T1, DTI e combinadas (T1+DTI) na análise de classificação entre os subgrupos TDAH (n=58) e CS (n=58). As linhas em azul indicam cada testagem individual e a linha preta indica a curva ROC média. T1 Primária = regiões de interesse para volumes de substância cinzenta e substância branca; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial; AUC: área sob a curva ROC (*área under the curve*, AUC); ROC: *receiver operating characteristic*.

4.3 RESULTADOS DA ANÁLISE DE CLASSIFICAÇÃO NA ANÁLISE *POST HOC*

Na análise *post hoc*, em que foram considerados somente os homens do subgrupo de pacientes com TDAH e CS, os melhores desempenhos diagnósticos também foram obtidos com a combinação das características T1 e DTI (AUC=0.74; acurácia=74%; $p=0.0001$). Os resultados desta análise de classificação estão resumidos na Tabela 3. A tabela completa, detalhando todas as medidas de desempenho diagnóstico, pode ser encontrada no Apêndice II.

Tabela 3. Principais medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH (n=52) e CS (n=44) restritos aos homens

Características usadas	AUC, média (DP)	Acurácia (%), média (DP)	Valor de p^a
T1 Primária	0,60 (0,03)	58,2 (0,03)	0,09
T1 Ampliada	0,60 (0,03)	57,3 (0,03)	0,11
DTI Primária	0,71 (0,01)	72,4 (0,02)	0,0002
DTI Ampliada	0,72 (0,01)	70,5 (0,01)	0,0005
T1 Primária + DTI Primária	0,74 (0,01)	74 (0,02)	0,0001
T1 Ampliada + DTI Primária	0,74 (0,01)	71,1 (0,02)	0,0003
T1 Primária + DTI Ampliada	0,72 (0,01)	70,9 (0,02)	0,0002
T1 Ampliada + DTI Primária	0,73 (0,01)	71,4 (0,02)	0,0003

^a Significância estatística para a acurácia.

TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; CS: controles saudáveis; AUC: área sob a curva; DP: desvio padrão; T1 Primária = regiões de interesse (ROIs) para volumes de substância cinzenta e substância branca; T1 Ampliada = ROIs volumétricos com características adicionais: tamanho, forma, intensidade e textura; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial; DTI Ampliada: ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial + características adicionais: intensidade e textura;

Assim como aconteceu na análise de classificação do subgrupo que incluiu homens e mulheres, quando as característica T1 e DTI foram avaliadas isoladamente, o DTI apresentou um melhor desempenho diagnóstico. A análise com o subgrupo de pacientes TDAH restrito ao

gênero masculino mostrou consistentemente melhor desempenho diagnóstico quando comparada à análise que utilizou os dois gêneros. A Figura 6 mostra as curvas ROC para os melhores resultados de AUC obtidos na combinação das características de DTI e T1 assim como quando T1 e DTI foram avaliados independentemente.

Figura 6 - Curvas ROC para as melhores AUC obtidas utilizando as características de T1, DTI e combinadas (T1+DTI) na análise de classificação entre os subgrupos TDAH (n=52) e CS (n=44) restritos ao gênero masculino. As linhas em azul indicam cada testagem individual e a linha preta indica a curva ROC média. T1 Primária = regiões de interesse para volumes de substância cinzenta e substância branca; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial; AUC: área sob a curva ROC (*área under the curve*, AUC); ROC: *receiver operating characteristic*.

4.4 RESULTADOS DA ANÁLISE DE CLASSIFICAÇÃO NA COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR E CONTROLES SAUDÁVEIS.

As medidas de desempenho diagnóstico obtidas pelo classificador por SVM na comparação entre o subgrupo TB (n=30) e o subgrupo CS (n=30) estão resumidas na Tabela 4. A tabela completa, detalhando todas as medidas de desempenho diagnóstico, pode ser encontrada no Apêndice III.

Tabela 4 - Principais medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TB (n=30) e CS (n=30)

Características usadas	AUC, média (DP)	Acurácia (%), média (DP)	Valor de p ^a
T1 Primária	0,39 (0,05)	0,43 (0,05)	0,77
T1 Ampliada	0,58 (0,04)	0,57 (0,05)	0,21
DTI Primária	0,57 (0,04)	0,57 (0,04)	0,18
DTI Ampliada	0,64 (0,04)	0,60 (0,05)	0,10
T1 Primária + DTI Primária	0,52 (0,05)	0,53 (0,05)	0,34
T1 Ampliada + DTI Primária	0,58 (0,04)	0,58(0,04)	0,16
T1 Primária + DTI Ampliada	0,64 (0,04)	0,61 (0,04)	0,09
T1 Ampliada + DTI Primária	0,62 (0,04)	0,57 (0,04)	0,18

^a **Significância estatística para a acurácia.**

TB: transtorno bipolar; CS: controles saudáveis; AUC: área sob a curva; DP: desvio padrão;

T1 Primária = regiões de interesse (ROIs) para volumes de substância cinzenta e substância branca; T1 Ampliada = ROIs volumétricos com características adicionais: tamanho, forma, intensidade e textura; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial; DTI Ampliada: ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial + características adicionais: intensidade e textura.

Na discriminação entre os subgrupos TB e CS, embora nenhum resultado tenha atingido um valor de $p < 0.05$ para a acurácia, o classificador por SVM mostrou o melhor desempenho diagnóstico quando foi utilizada a combinação T1 Primária + DTI Ampliada (AUC=0,64; acurácia=60,5%, $p=0.09$). A utilização da característica DTI Ampliada mostrou resultados similares, mas com um valor de p discretamente inferior (AUC=0,64; acurácia=60%, $p=0,1$). A Figura 7 mostra as curvas ROC para os melhores resultados de AUC obtidos na combinação das modalidades DTI e TI, assim como quando T1 e DTI foram avaliados independentemente.

Figura 7 - Curvas ROC para as melhores AUC obtidas utilizando as características T1, DTI e combinadas (T1+DTI) na análise de classificação entre os subgrupos TB (n=30) e CS (n=30). As linhas em azul indicam cada testagem individual e a linha preta indica a curva ROC média. T1 Primária = regiões de interesse para volumes de substância cinzenta e substância branca; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial. AUC: área sob a curva ROC (*área under the curve*, AUC); ROC: *receiver operating characteristic*.

4.5 RESULTADOS DA ANÁLISE DE CLASSIFICAÇÃO NA COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBGRUPOS COM TRANSTORNO BIPOLAR E TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

As medidas de desempenho diagnóstico obtidas pelo classificador por SVM na comparação entre os subgrupos TB (n=24) e TDAH (n=24) estão resumidas na Tabela 5. A tabela completa, detalhando todas as medidas de desempenho diagnóstico, pode ser encontrada no Apêndice IV.

Tabela 5 - Principais medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH (n=24) e TB (n=24)

Características usadas	AUC, média (DP)	Acurácia (%), média (DP)	Valor de p ^a
T1 Primária	0,68 (0,05)	65,6 (0,05)	0,06
T1 Ampliada	0,78 (0,05)	70,2 (0,05)	0,01
DTI Primária	0,34 (0,05)	36,4 (0,05)	1,00
DTI Ampliada	0,36 (0,05)	38,2 (0,05)	0,98
T1 Primária + DTI Primária	0,42 (0,05)	42,2 (0,05)	0,79
T1 Ampliada + DTI Primária	0,75 (0,05)	69,2 (0,05)	0,02
T1 Primária + DTI Ampliada	0,37 (0,05)	38,9 (0,05)	0,96
T1 Ampliada + DTI Primária	0,57 (0,05)	55,6 (0,06)	0,25

^a **Significância estatística para a acurácia.**

TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; TB: transtorno bipolar; AUC: área sob a curva; DP: desvio padrão; T1 Primária = regiões de interesse (ROIs) para volumes de substância cinzenta e substância branca; T1 Ampliada = ROIs volumétricos com características adicionais: tamanho, forma, intensidade e textura; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial; DTI Ampliada: ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial + características adicionais: intensidade e textura

Quando os subgrupos TDAH e TB foram avaliados, o melhor desempenho diagnóstico foi obtido com a utilização da característica T1 isoladamente, especificamente com a característica T1 Ampliada (AUC=0,78; acurácia=70,2%, p=0,01). Embora a combinação das características T1 Ampliada + DTI Primária tenha apresentado uma AUC (0,75) e acurácia diagnóstica (69,1%, p=0,02) ainda acima do acaso, nas análises que utilizaram somente as características de DTI, o desempenho do classificador caiu drasticamente. A Figura 8 mostra as curvas ROC para os melhores resultados de AUC obtidos na combinação das modalidades DTI e TI assim como na avaliação de T1 e DTI isoladamente.

Figura 8 - Curvas ROC para as melhores AUC obtidas utilizando as características T1, DTI e combinadas (T1+DTI) na análise de classificação entre os subgrupos TDAH (n=24) e TB (n=24). As linhas em azul indicam cada testagem individual e a linha preta indica a curva ROC média. T1 Primária = regiões de interesse para volumes de substância cinzenta e substância branca; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial; AUC: área sob a curva ROC (*área under the curve*, AUC); ROC: *receiver operating characteristic*.

4.6 RESULTADOS DA ANÁLISE DE CLASSIFICAÇÃO NA COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBGRUPOS COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO COMÓRBIDO COM TRANSTORNO BIPOLAR E OS SUBGRUPOS COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO, TRANSTORNO BIPOLAR E CONTROLES SAUDÁVEIS

As medidas de desempenho diagnóstico obtidas pelo classificador por SVM na comparação entre o grupo TDAH+TB (n=16) e os demais subgrupos (TDAH, n=16; TB, n=16 e CS, n=16) estão resumidas na Tabela 6, 7 e 8. As tabelas completas, detalhando todas as medidas de desempenho diagnóstico, podem ser encontradas no Apêndices V, VI e VII.

Tabela 6 - Principais medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH+TB (n=16) e CS (n=16)

Características usadas	AUC, média (DP)	Acurácia (%), média (DP)	Valor de p ^a
T1 Primária	0,89 (0,05)	80,5 (0,05)	0,0009
T1 Ampliada	0,71 (0,05)	65,8 (0,06)	0,09
DTI Primária	0,58 (0,09)	56,9 (0,08)	0,25
DTI Ampliada	0,42 (0,09)	43,3 (0,08)	0,69
T1 Primária + DTI Primária	0,43 (0,09)	43,8 (0,08)	0,67
T1 Ampliada + DTI Primária	0,53 (0,05)	55 (0,05)	0,30
T1 Primária + DTI Ampliada	0,38 (0,10)	40,8 (0,08)	0,80
T1 Ampliada + DTI Primária	0,37 (0,07)	42,6 (0,06)	0,72

^a **Significância estatística para a acurácia.**

TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; TB: transtorno bipolar; CS: controles saudáveis; AUC: área sob a curva; DP: desvio padrão; T1 Primária = regiões de interesse (ROIs) para volumes de substância cinzenta e substância branca; T1 Ampliada = ROIs volumétricos com características adicionais: tamanho, forma, intensidade e textura; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial; DTI Ampliada: ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial + características adicionais: intensidade e textura.

Tabela 7 - Principais medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH+TB (n=16) e TDAH (n=16)

Características usadas	AUC, média (DP)	Acurácia (%), média (DP)	Valor de p ^a
T1 Primária	0,48 (0,06)	49,8 (0,06)	0,46
T1 Ampliada	0,74 (0,05)	70,4 (0,05)	0,04
DTI Primária	0,60 (0,05)	57,6 (0,05)	0,22
DTI Ampliada	0,61 (0,05)	57,1 (0,06)	0,24
T1 Primária + DTI Primária	0,65 (0,05)	62,8 (0,05)	0,11
T1 Ampliada + DTI Primária	0,75 (0,05)	69,9 (0,04)	0,04
T1 Primária + DTI Ampliada	0,62 (0,05)	58,3 (0,05)	0,21
T1 Ampliada + DTI Primária	0,69 (0,04)	61,2 (0,04)	0,15

^a **Significância estatística para a acurácia**

TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; TB: transtorno bipolar; AUC: área sob a curva; DP: desvio padrão; T1 Primária = regiões de interesse (ROIs) para volumes de substância cinzenta e substância branca; T1 Ampliada = ROIs volumétricos com características adicionais: tamanho, forma, intensidade e textura; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial; DTI Ampliada: ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial + características adicionais: intensidade e textura.

Tabela 8 - Principais medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH+TB (n=16) e TB (n=16)

Características usadas	AUC, média (DP)	Acurácia (%), média (DP)	Valor de p ^a
T1 Primária	0,81 (0,06)	74,7 (0,06)	0,01
T1 Ampliada	0,78 (0,05)	73,1 (0,06)	0,02
DTI Primária	0,58 (0,05)	56 (0,04)	0,28
DTI Ampliada	0,58 (0,05)	54,5 (0,05)	0,32
T1 Primária + DTI Primária	0,63 (0,05)	58,7 (0,05)	0,20
T1 Ampliada + DTI Primária	0,74 (0,05)	67,5 (0,06)	0,06
T1 Primária + DTI Ampliada	0,64 (0,04)	55,7 (0,04)	0,28
T1 Ampliada + DTI Primária	0,67 (0,05)	59,3 (0,06)	0,18

^a **Significância estatística para a acurácia**

TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; TB: transtorno bipolar; AUC: área sob a curva; DP: desvio padrão; T1 Primária = regiões de interesse (ROIs) para volumes de substância cinzenta e substância branca; T1 Ampliada = ROIs volumétricos com características adicionais: tamanho, forma, intensidade e textura; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial; DTI Ampliada: ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial + características adicionais: intensidade e textura.

Na discriminação entre os subgrupo TB+TDAH e os subgrupos TB e CS, o classificador por SVM mostrou o melhor desempenho diagnóstico quando foi utilizada a característica T1 Primária isoladamente (classificação entre TDAH+TB vs CS: AUC=0.89; acurácia=81%, p=0,001; e entre TDAH+TB vs TB: AUC=0.79; acurácia= 73,3%, p=0,018).

Já na análise de classificação entre os subgrupos TDAH+TB e TDAH, o melhor desempenho diagnóstico foi alcançado na combinação de características T1 Ampliada e DTI Primária (AUC=0,75; acurácia = 69,9%, p=0.037). Nesta análise, a avaliação individual entre as modalidades de RM estrutural e de DTI, a característica T1 mostrou melhor desempenho diagnóstico. As Figuras 9, 10 e 11 mostram as curvas ROC para os melhores resultados de AUC obtidos na combinação das modalidades DTI e TI, assim como na avaliação de T1 e DTI isoladamente.

Figura 9 - Curvas ROC para as melhores AUC obtidas utilizando as características T1, DTI e combinadas (T1+DTI) na análise de classificação entre os subgrupos TDAH+TB (n=16) e CS (n=16). As linhas em azul indicam cada testagem individual e a linha preta indica a curva ROC média. T1 Primária = regiões de interesse para volumes de substância cinzenta e substância branca; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial. AUC: área sob a curva ROC (*area under the curve*, AUC); ROC: *receiver operating characteristic*.

Figura 10 - Curvas ROC para as melhores AUC obtidas utilizando as características T1, DTI e combinadas (T1+DTI) na análise de classificação entre os subgrupos TDAH+TB (n=16) e TDAH (n=16). As linhas em azul indicam cada testagem individual e a linha preta indica a curva ROC média. T1 Primária = regiões de interesse para volumes de substância cinzenta e substância branca; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial. AUC: área sob a curva ROC (*area under the curve*, AUC); ROC: *receiver operating characteristic*.

Figura 11 - Curvas ROC para as melhores AUC obtidas utilizando as características T1, DTI e combinadas (T1+DTI) na análise de classificação entre os subgrupos TDAH+TB (n=16) e TB (n=16). As linhas em azul indicam cada testagem individual e a linha preta indica a curva ROC média. T1 Primária = regiões de interesse para volumes de substância cinzenta e substância branca; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial. AUC: área sob a curva ROC (*area under the curve*, AUC); ROC: *receiver operating characteristic*.

4.7 DESEMPENHO DIAGNÓSTICO E MAPAS ESPACIAIS DISCRIMINATÓRIOS OBTIDOS NA ANÁLISE COM O CLASSIFICADOR LINEAR

Nas análises com o classificador linear, os valores de AUC e de acurácia diagnóstica para a discriminação entre os pacientes com TDAH e os CS saudáveis foram similares aos valores obtidos nas análises utilizando o classificador não-linear (Tabela 9).

Tabela 9 - Desempenho diagnóstico do classificador linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH (n=58) e CS (n=58) e os subgrupos TDAH (n=52) e CS (n=44) restrito aos homens

	Subgrupo TDAH vs CS		Subgrupo TDAH vs CS restrito aos homens	
Características	AUC	Acurácia (%)	AUC	Acurácia (%)
SB	0.71	62.9	0.74	69.8
SC	0.70	66.4	0.68	64.6
FA	0.69	62.9	0.69	60.4
TR	0.66	62.1	0.60	57.3

TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; CS: controles saudáveis; AUC: área sob a curva; SB: volume de substância branca; SC: volume de substância cinzenta; FA: anisotropia fracional; TR: trace.

A Figura 12 mostra cortes representativos das regiões cerebrais que tiveram maior relevância para a discriminação entre o subgrupos TDAH e CS, para cada uma das 4 modalidades selecionadas como dados de entrada (SB, SC, FA e TR).

O padrão neuroanatômico das medidas volumétricas apresentou maior poder discriminativo ($p < 0.05$, não corrigido) em regiões espalhadas da SC e SB ao longo dos lobos frontal, temporal, parietal e occipital, assim como no giro do cíngulo, ínsula, tálamo e cerebelo. A descrição detalhada de todas as regiões que contribuíram para a classificação e os mapas espaciais discriminatórios detalhados podem ser encontrados nos Apêndices VIII a X. A análise com dados de DTI apresentou maior poder discriminativo ($p < 0,05$, não corrigido) em várias regiões da SB bilaterais para os índices de FA e TR, envolvendo o trato corticoespinal, fascículos longitudinais inferior e superior, fascículo fronto-occipital inferior, fascículo uncinado, corpo caloso, fórnix, cíngulo, radiação talâmica, corona radiata superior, pedúnculo cerebelar médio e tronco cerebral. A descrição detalhada de todas as regiões de DTI que contribuíram para a classificação utilizando os dados de DTI, assim como os mapas espaciais

discriminatórios, podem ser encontrados nos Apêndices XI a XIII. A análise *post hoc* restrita aos homens dos subgrupos TDAH e CS obteve resultados similares. Os apêndices XIV a XVII mostram os mapas espaciais discriminatórios destas análises.

Figura 12 - Cortes representativos dos mapas espaciais discriminatórios mostrando o padrão de regiões morfométricas e de DTI usadas pelo classificador linear por SVM para discriminação entre os subgrupos TDAH (n=58) e CS (n=58). Os mapas foram identificados a partir da seleção de valores dos vetores de peso a $p < 0,05$ (não corrigido para comparações múltiplas). Cores quentes (pesos positivos) indicam valores maiores para os sujeitos TDAH em relação aos CS. Core frias (pesos negativos) indicam valores maiores para os CS em relação aos pacientes com TDAH. TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; CS: controles saudáveis; SC: volume de substância cinzenta; SB: volume de substância branca; FA: anisotropia fracional; TR: trace.

5. DISCUSSÃO

Até onde vai o nosso conhecimento, o presente estudo é a primeira investigação de RM que utilizou um classificador de padrões neuroanatômicos para comparar um grupo relativamente grande de pacientes adultos com TDAH com início dos sintomas na infância, sem comorbidades proeminentes e sem tratamento prévio, com um grupo de CS, pareados individualmente; todos recrutados da mesma comunidade e com dados de neuroimagem obtidos de um único local. Ainda, este é também o primeiro estudo a investigar a comorbidade entre o TDAH e o TB, utilizando imagens de RM, obtidas de um único local, de pacientes com TDAH, TB e TDAH+TB, sem tratamento prévio e sem comorbidades proeminentes, através da técnica de reconhecimento automatizado de padrões.

5.1 CLASSIFICAÇÃO DE PADRÕES NEUROANATÔMICOS EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

Na análise discriminatória entre pacientes com TDAH e CS saudáveis, encontramos valores de AUC de até 0,71 e acurácia de até 66% ($p < 0,005$) quando combinamos as características T1 e DTI; e AUC de até 0,74 e acurácia de até 74% ($p \leq 0.0001$) na análise *post hoc* em que somente os homens foram avaliados. Desta maneira, pudemos confirmar nossa hipótese de que o desempenho diagnóstico do classificador para distinguir individualmente pacientes adultos com TDAH dos CS, usando índices de RM, seria consideravelmente acima do acaso. Estudos utilizando dados de RM funcional de repouso para classificar pacientes TDAH adultos em relação aos CS, mas com um tamanho amostral menor do que o obtido no presente estudo, apontaram medidas de acurácia diagnóstica discretamente superiores aos

valores obtidos no presente estudo (aproximadamente 80%) (Wang et al., 2013; Wolfers et al., 2015), porém sem um valor de p associado ao resultado e sem dados de AUC. Ainda, em comparação com outros transtornos psiquiátricos, o desempenho diagnóstico da análise de classificação entre pacientes TDAH e CS, obtido em nosso estudo, é similar aos resultados de outras investigações de RM recentes de larga escala utilizando classificadores de padrão neuroanatômico em transtornos psiquiátricos graves, como a esquizofrenia (Koutsouleris et al., 2015; Zanetti et al., 2013), e melhor quando comparada a estudos com classificadores em outros transtornos mentais, como o TB (Koutsouleris et al., 2014; Serpa et al., 2014).

Embora existam vários estudos com a metodologia do reconhecimento automatizado de padrões nos transtornos psiquiátricos, utilizando não apenas medidas de neuroimagem, como também outros biomarcadores (Aydin et al., 2015; Besga et al., 2015; Tekin Erguzel et al., 2015), nenhuma destas investigações até agora foi realizada com um grupo relativamente grande de adultos com TDAH sem tratamento prévio. A possibilidade de avaliar pacientes com TDAH virgens de tratamento, em uma abordagem individual, nos dá a oportunidade de obter informações sobre a fisiopatologia que delinea os sintomas da doença sem o viés das alterações cerebrais causadas pelo tratamento. Dessa maneira, podemos dizer que os achados reportados no presente estudo representam a primeira evidência neurobiológica que fornece suporte ao diagnóstico individual do TDAH em adultos nunca expostos ao tratamento.

Quando as características estruturais e de DTI foram avaliadas de maneira isolada para a análise de classificação, o melhor desempenho diagnóstico foi obtido com os dados de DTI. Estes dados vão ao acordo da hipótese de que alterações na mielinização e na organização dos tratos de SB desempenham um papel importante na fisiopatologia do TDAH (Chaim et al., 2014; Yoncheva et al., 2016). Contudo, as características estruturais, envolvendo tanto a SB quanto a SC, também contribuíram para melhorar o desempenho diagnóstico. Dessa maneira,

embora diferentes pesos possam ser atribuídos às alterações que afetam distintos compartimentos do TDAH em adultos, tanto as alterações na SB quanto na SC parecem ser importantes para a classificação do transtorno, conforme nossa hipótese inicial. Estes dados vão de acordo com estudos de DTI anteriores, que realizaram comparações entre grupos de pacientes adultos com TDAH e CS, reportando alterações sutis nos volumes de SC (Makris et al., 2015) e de SB (Seidman et al., 2006), assim como alterações no índices de DTI (Cortese et al., 2013).

Os dados de sensibilidade e especificidade máximos obtidos na presente análise são típicos de testes diagnósticos de acurácia entre pobre e boa (*fair accuracy* = AUC entre 0,7 e 0,8) (Kim et al., 2013). Este desempenho diagnóstico possivelmente reflete dois pontos: as dificuldades em uma caracterização clara dos principais sintomas do TDAH como presentes e clinicamente significantes em alguns casos de pacientes adultos (Thapar e Cooper, 2016); e a sobreposição dos sintomas de TDAH com manifestações típicas de outros transtornos psiquiátricos (Cadman et al., 2016). Em estudos que envolvem os transtorno psiquiátricos, o desempenho do classificador pode variar em decorrência de heterogeneidades etiológicas e fenotípicas, as quais possivelmente são acompanhadas de diferentes substratos biológicos (Bruxel et al., 2014; Farah e Gillihan, 2012). Podemos concluir que os valores diagnósticos por volta de 70% de acurácia e de 0,70 de AUC, como os obtidos neste estudo, possuem uma boa validade se levarmos em conta o que é de fato a realidade clínica do diagnóstico de TDAH em adultos. A observação de que nossos classificadores obtiveram alta especificidade mas sensibilidade limitada dá suporte à visão de que alguns adultos diagnosticados como TDAH podem, na verdade, apresentar a anatomia de um cérebro normal, sendo assim candidatos potenciais a tratamentos não farmacológicos. Para que o uso dos achados de neuroimagem seja validado na prática clínica, nossos resultados deveriam ser estendidos em

investigações grandes, de base populacional, que avaliem adultos apresentando os sintomas do espectro TDAH ao longo de toda a sua variedade relacionada à gravidade do quadro e das comorbidades.

5.2 ANÁLISE DE CLASSIFICAÇÃO *POST HOC* RESTRITA AO SUBGRUPO DE PACIENTES MASCULINOS COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE E CONTROLES SAUDÁVEIS

Os valores de discriminação obtidos em nossa análise *post hoc* mostram-se, de uma maneira geral, maiores do que os encontrados na análise principal, realizada com homens e mulheres. Os sintomas de TDAH com início na infância são vistos como uma consequência de anomalias do neurodesenvolvimento (Rubia et al., 2014a; Shaw et al., 2013). Ainda, sabe-se que na incidência geral dos transtornos do neurodesenvolvimento existe uma marcada preponderância em homens (Rutter et al., 2004). Desta maneira, nossos resultados poderiam sugerir que o uso de uma amostra possivelmente mais homogênea em relação à origem do neurodesenvolvimento dos sintomas de TDAH, levaria a um melhor desempenho diagnóstico para distinguir pacientes adultos com TDAH de CS. O provável melhor desempenho do classificador refletiria, assim, um maior grau de desvio da normalidade para os cérebros masculinos com TDAH. Contudo, grande cautela deve ser tomada com esta hipótese. No presente estudo, não conduzimos uma análise restrita às mulheres em razão de um tamanho amostral muito pequeno em relação ao grupo restrito aos homens. Em vista dessa discrepância, a conclusão sobre a obtenção de resultados ser decorrente de uma real diferença entre homens e mulheres ou decorrente de uma diferença no número de sujeitos em cada análise, seria de difícil avaliação. Assim, não podemos excluir a explicação alternativa de que os valores maiores de AUC obtidos na análise restrita aos homens refletiram simplesmente o

uso de uma amostra homogênea em relação ao gênero. Contudo, vale ressaltar que um estudo recente de RM estrutural com a técnica de reconhecimento da padrão, em pacientes com transtorno do espectro autista, apresentou um grau similar de melhora na desempenho discriminatório na análise com classificadores por SVM restrita aos pacientes homens, mas não na análise restrita ao subgrupo feminino com o mesmo tamanho amostral (Retico et al., 2016). Dessa maneira, os resultados de classificação obtidos nas análises de discriminação entre grupos, realizadas em quadros como o transtorno do espectro autista e o TDAH com início na infância, talvez não sejam simplesmente reflexo do uso de grupos homogêneos em relação ao gênero. Ao invés disso, tal aumento na habilidade discriminatória no grupo restrito aos homens pode ser reflexo de um maior grau de alterações estruturais cerebrais em relação à normalidade, como é esperado em transtornos do neurodesenvolvimento.

5.3 MAPA ESPACIAL DISCRIMINATÓRIO DA ANÁLISE COM OS PACIENTES COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE E CONTROLES REALIZADA COM O CLASSIFICADOR LINEAR

Os mapas discriminatórios, obtidos da análise com SVM linear, utilizando medidas volumétricas, apontaram para inúmeras regiões cerebrais corticais, subcorticais e cerebelares previamente implicadas na fisiopatologia do TDAH (Makris et al., 2015; Rubia et al., 2014a; Shaw et al., 2011). A seleção de características neuroanatômicas dos tratos de SB também foi consistente com achados de estudos de DTI recentes comparando pacientes com TDAH vs CS (Chaim et al., 2014; Cortese et al., 2013; Rubia et al., 2014a; Yoncheva et al., 2016).

Apesar da consistência da localização dos achados do presente estudo com dados da literatura anterior de neuroimagem, é preciso ressaltar a grande cautela que deve ser tomada na interpretação das características espaciais dentro de padrões multivariados discriminativos

complexos, em estudos por SVM usando dados de RM. Isso porque que, em geral, não é possível mapear com precisão os pesos utilizados pelo classificador, de volta ao espaço cerebral do voxel (Haufe et al., 2014; Wolfers et al., 2015). Outro ponto relevante está relacionado ao fato de que os pesos associados a um local cerebral específico podem mudar como consequência da reconfiguração do padrão multivariado, por exemplo, devido a variações nas seleções das características (Wolfers et al., 2015). Ainda, os mapas de significância derivados da análise por SVM não estão corrigidos para comparações múltiplas, e estão, de alguma maneira, pulverizados, o que para uma análise por VBM pode indicar resultados com baixa significância estatística. Contudo, as análises por SVM são diferentes em dois aspectos. Primeiramente, um classificador de padrões por SVM seleciona somente o menor conjunto de características possíveis, neste caso, regiões cerebrais que alcançaram a melhor classificação. Os mapas estatísticos refletem, portanto, amostras de regiões utilizadas para derivar os escores de classificação, ao invés dos efeitos da doença em sua totalidade. Segundo, não fica claro como seria possível executar uma correção para comparações múltiplas em uma análise por SVM, uma vez que o SVM é um teste único, em oposição aos inúmeros testes aplicados nas análises univariadas. Embora esse único teste do SVM envolva muitas dimensões, a presença de um termo de regularização forte, que, como dito acima, procura o número mínimo de características que obtêm uma boa classificação, torna difícil a aplicação de técnicas padronizadas de correção estatística. Desta maneira, nós optamos por mostrar mapas de significância não corrigidos, que foram derivados de fórmulas analíticas bem estabelecidas.

5.4 CLASSIFICAÇÃO DE PADRÕES NEUROANATÔMICOS ENTRE PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR E CONTROLES SAUDÁVEIS

A análise discriminativa entre o subgrupo de pacientes com TB vs CS apresentou, de uma maneira geral, um desempenho diagnóstico mais pobre em relação a todas as outras análises de classificação. Ainda, ela foi a única que não obteve acurácia com $p < 0,05$. Uma das possíveis explicações para esta diferença, seria o tamanho amostral do subgrupo TB ser menor em relação ao subgrupo TDAH. Contudo, as análises que utilizaram os subgrupos de pacientes com TDAH+TB, embora com um número ainda menor de sujeitos, apresentaram melhores desempenhos diagnósticos e com um valor de p significativo para a acurácia. Uma outra hipótese seria a heterogeneidade da nossa amostra em relação à inclusão de pacientes com TB-I e TB-II. Estudos recentes vêm questionando a ideia de que o TB-II seja considerado simplesmente uma forma "mais suave" de TB-I, e portanto, colocando à prova o pressuposto de que os mesmos déficits neurobiológicos seriam aplicados a ambos subtipos de TB, com apenas uma diferença potencial na magnitude desses efeitos (Hozer e Houenou, 2016). Assim, investigações recentes mostraram que o TB-II apresenta um curso de doença, e problemas de saúde associados, no mínimo tão severos quando o TB-I (Baek et al., 2011; Merikangas et al., 2011). Estudos de neuroimagem, embora ainda bastante inconsistentes, mostram diferenças significativas na anatomia e no funcionamento neural entre o TB-I e o TB-II (Caseras et al., 2013; Caseras et al., 2015; Hozer e Houenou, 2016). Dessa maneira, considerando a existência de diferenças neuroanatômicas entre os dois subtipos de TB, uma análise de classificação distinguindo os dois subtipos poderia melhorar o desempenho do classificador. No entanto, vale lembrar que os achados recentes também são consistentes com a teoria de que o espectro bipolar apresenta uma deficiência na regulação emocional como central na fisiopatologia deste transtorno (Caseras et al., 2015; Phillips et al., 2008). Tais

dados sugerem que também parecem existir alterações cerebrais que são características do quadro, presentes tanto TB-I quanto no TB-II. Nesta linha, um estudo utilizando a metodologia dos classificadores de padrões neuroanatômicos, sugeriu a existência de uma sobreposição substancial de anomalias anatômicas entre os subtipos I e II do TB, ao encontrar um alto desempenho do classificador na distinção entre o TB-II e CS (Mwangi et al., 2016).

Um dado importante do nosso estudo é o fato de tratar-se de uma investigação transversal, em que os dados de seguimento dos pacientes não foram avaliados. Assim, um paciente diagnosticado como TB-II poderia, no futuro, apresentar episódios maníacos e passar para o grupo de pacientes com TB-I (Hozer e Houenou, 2016), o que levaria a um viés dos dados caso tentássemos fazer a separação. Um outro fator de variabilidade em nossa amostra é o fato de termos pacientes TB nos três estados de humor (eutimia, mania e depressão). A literatura aponta para o impacto do estado de humor na estrutura e no funcionamento neural destes pacientes (Rive et al., 2016), o que poderia confundir o classificador na busca de um padrão característico da doença. Dessa maneira, optamos por investigar a amostra heterogênea, com os dois subtipos, e sem selecionar um estado específico de humor, buscando características que poderiam estar associadas a uma assinatura neural do espectro bipolar.

Na avaliação da contribuição individual das características estruturais e de DTI para a distinção entre os pacientes com TB e CS, pudemos notar que os dados referentes às imagens de DTI demonstraram um melhor desempenho diagnóstico em comparação aos dados de RM estrutural. Estes achados vão ao acordo de estudos de DTI que demonstram que anomalias na conectividade estrutural desempenham um papel importante na fisiopatologia do transtorno (Benedetti et al., 2011; Duarte et al., 2016; Sprooten et al., 2011). Quando as características estruturais foram adicionadas aos dados de DTI, o desempenho diagnóstico ficou bastante similar, mostrando que a adição das informações estruturais não proporcionou uma

contribuição significativa para a classificação. Um ponto importante a ser destacado é que a nossa amostra foi composta de pacientes adultos com diagnóstico de TB relativamente recente (por volta de 4 anos de doença). Estudos recentes têm mostrado diferenças entre os padrões de alteração na morfologia cerebral ao longo do curso do TB (Kapczinski et al., 2016). De acordo com as investigações, anomalias na SB pareceram ser mais representativas de alterações na atividade neuronal relacionada a estágios iniciais da doença, enquanto a perda da substância cinzenta foi associada a estágios mais avançados do transtorno (Gildengers et al., 2014; Vita et al., 2009). Tendo em vista estes dados, talvez em uma análise classificatória com dados de RM estrutural que diferenciasse a SC da SB, poderia ser possível obter uma maior contribuição aos resultados com a adição dos dados morfométricos da SB.

Uma outra explicação para o pior desempenho diagnóstico do subgrupo TB vs CS em relação ao restante das análises de classificação, seria a possibilidade de que, embora tanto o diagnóstico do TDAH, quanto do TB, apresentem uma grande variabilidade clínica e etiológica, o TDAH apresente alterações neuroanatômicas que possuam uma relevância maior para a seleção de características realizada pelo classificador por SVM. Tais alterações seriam, assim, mais facilmente identificadas pela técnica de reconhecimento de padrões nos pacientes TDAH em relação aos pacientes com TB. Os dados da literatura vão de acordo com esta hipótese. Como já citado acima, os estudos que se valem de tal metodologia mostram, no geral, um desempenho diagnóstico melhor para as análises realizadas em pacientes com TDAH em relação às análises realizadas em pacientes com TB.

5.5 CLASSIFICAÇÃO DE PADRÕES NEUROANATÔMICOS ENTRE PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR E TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

Na análise de classificação entre os subgrupos TDAH *vs* TB, obtivemos um desempenho diagnóstico expressivamente acima do acaso, com uma AUC de até 0,78 e acurácia de até 71% ($p=0,011$). Os resultados confirmam nossa hipótese inicial de que existe um conjunto de alterações neurobiológicas, pertencentes a cada transtorno, suficientes para uma discriminação entre elas em uma análise de classificação. Embora a distinção entre os subgrupos TDAH *vs* CS, e entre os subgrupos TB *vs* CS, os índices de DTI tenham se mostrado mais relevantes para a classificação, o mesmo não aconteceu quando tentamos distinguir pacientes com TDAH dos pacientes com TB.

Até o momento existem pouco estudos de neuroimagem que investigaram as diferenças neurais entre as duas condições clínicas. Nenhum estudo, até agora, comparou imagens de DTI entre pacientes adultos com TDAH e TB, e apenas um realizou essa análise com a população pediátrica (Pavuluri et al., 2009). Neste estudo, os autores acharam alterações em FA no trato pré-frontal dos pacientes TB e TDAH, embora as crianças com TDAH tenham apresentado alterações mais espalhadas quando comparadas às crianças com TB. Também, poucos estudos de RM estrutural compararam ambos os transtornos. Makris et al. (2012) compararam a espessura cortical em pacientes adultos com TDAH, TB, TDAH+TB e um grupo de CS. Os autores encontraram que, enquanto o grupo TDAH apresentou uma diminuição significativa da espessura cortical em inúmeras regiões que dão suporte às funções atencionais e executivas, o grupo TB apresentou um aumento significativo da espessura cortical em várias regiões cerebrais, com exceção do córtex do polo frontal, que teve um afinamento em ambos os transtornos (Makris et al., 2012). Os nossos dados estruturais, que trouxeram uma menor contribuição em relação aos dados de DTI, como no caso da análise

entre pacientes com TDAH vs CS; ou até prejudicaram a análise, como no caso da comparação entre sujeitos com TB vs CS, se mostraram relevantes para classificação entre os pacientes com TDAH vs TB. Talvez esse resultado seja devido ao fato dessas condições clínicas apresentarem alterações opostas nas mesmas regiões, que não foram suficientes para a distinção entre os transtornos e o grupo de CS, mas que se tornaram relevantes quando contrastadas na análise de classificação entre os subgrupos TB e TDAH.

Embora alterações na conectividade estrutural tenham apresentado grande importância na fisiopatologia de ambos os transtornos, a adição dos dados de DTI prejudicou nossa análise. Sabe-se que as duas doenças compartilham déficits no processamento das funções executivas e das emoções, processos que anatomicamente se sobrepõem. Uma possível explicação para os resultados mais pobres com a adição dos dados de DTI, seria a hipótese de que, embora estudos demonstrem que existam particularidades de tais processos no TB e no TDAH (Soncin et al., 2016), talvez as alterações de conectividade estrutural não apresentem uma especificidade suficiente para auxiliar em uma análise classificatória entre as duas condições clínicas. Contudo, mais estudos precisam ser realizados para que a hipótese levantada seja testada com amostras maiores.

5.6 CLASSIFICAÇÃO DE PADRÕES NEUROANATÔMICOS ENTRE PACIENTES COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE COMÓRBIDO COM TRANSTORNO BIPOLAR, TRANSTORNO BIPOLAR, TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE E CONTROLES

Na análise de classificação entre o subgrupo TDAH+TB e os subgrupos TB, TDAH e CS, obtivemos desempenhos diagnósticos consideravelmente acima do acaso para todas as comparações, sendo que o melhor resultado do classificador foi obtido na comparação entre

TDAH+TB *vs* CS (AUC=0,89). Na distinção entre os subgrupos TDAH+TB *vs* TB (AUC=0,79) e TDAH+TB *vs* TDAH (AUC=0,76) o desempenho foi bastante similar. Estes dados vão de acordo com nossa hipótese inicial de que fenótipo TDAH+TB apresenta um conjunto de características cerebrais específicas que podem ser diferenciadas tanto do TDAH quanto do TB. Ainda que nossa amostra seja modesta e estes achados preliminares, nossos resultados dão algum suporte à noção de que a comorbidade TDAH+TB possa ser vista como uma entidade neurobiológica distinta (Hegarty et al., 2012; Townsend et al., 2013).

A literatura traz dados escassos de neuroimagem sobre essa importante comorbidade, e estes poucos existentes são ainda heterogêneos. Alguns estudos de RM estrutural em adultos demonstraram que, na comorbidade TDAH+TB, o perfil de alterações volumétricas consiste na contribuição aditiva de estruturas alteradas individualmente no TDAH e no TB, resultando em um fenótipo comórbido, composto das anomalias encontradas separadamente em cada doença (Biederman et al., 2008; Makris et al., 2012). Por outro lado, outros estudos apontam não somente para essa contribuição individual, como também para uma interação entre os dois transtornos, resultando em uma assinatura neural distinta para o TDAH+TB (Hegarty et al., 2012). Apenas um estudo de RM funcional em adultos avaliou pacientes com TDAH+TB, e também demonstrou resultados de acordo com a hipótese da presença de uma assinatura neural distinta (Townsend et al., 2013). Este estudo (Townsend et al., 2013) encontrou um padrão de ativação neuronal distinto do que seria esperado com a soma das alterações apresentadas no TDAH e no TB, apontando assim, para um padrão próprio de ativação nos pacientes comórbidos.

Na comparação entre os sujeitos com TDAH+TB e TDAH, a combinação das características estruturais e de DTI alcançou o melhor desempenho diagnóstico. Contudo, quando as características foram analisadas isoladamente, os dados de T1 tiveram maior

relevância para a distinção entre o subgrupo TDAH+TB e todos os outros subgrupos. Nossos resultados demonstraram um maior peso dos dados de DTI para a distinção entre os pacientes com TDAH ou com TB *vs* CS. Assim, se fôssemos considerar a hipótese de que as alterações cerebrais do fenótipo comórbido TDAH+TB constituem somente a soma das alterações individuais de cada condição clínica, era de se esperar que na análise entre os subgrupos TDAH+TB e CS, o DTI fosse a característica mais relevante para a classificação, ou que não houvesse um desempenho diagnóstico suficiente para a distinção entre os grupos, caso as transtornos apresentassem alterações nas mesmas regiões, mas em sentidos contrários. Ainda, na análise entre os sujeitos com TDAH+TB *vs* TDAH ou TB, os dados de T1 também apresentaram maior peso para a classificação, em concordância ao que foi encontrado na análise entre os pacientes TDAH e TB. Tais dados direcionam para a ideia de que, para distinguir as três condições, TDAH, TB e TDAH+TB, umas das outras, as alterações estruturais parecem apresentar maior poder discriminatório do que alterações de conectividade estrutural.

5.7 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

O presente estudo teve como uma das metas principais obter índices de desempenho diagnóstico que pudessem ser relacionados especificamente aos diagnósticos clínicos de TDAH e/ou TB em adultos. Por este motivo, realizamos uma seleção bastante cuidadosa e rígida dos sujeitos com TDAH ou TB, excluindo indivíduos que apresentaram comorbidades com outros transtornos psiquiátricos maiores. Tal estratégia foi utilizada com a intenção de minimizar a variabilidade que essas comorbidades poderiam potencialmente adicionar às nossas medidas de imagens cerebrais. Embora não tenhamos excluído todas as comorbidades, elas foram encontradas em menos de 15% da nossa amostra de pacientes com TDAH e em

menos de 3% da nossa amostra de pacientes com TB. Assim, é altamente improvável que a presença de diagnósticos adicionais possa ter contribuído de maneira significativa para os resultados obtidos em nosso estudo. Vale ressaltar que foram excluídos outros fatores clínicos confundidores, como história de uso abusivo de álcool e outras drogas e condições médicas gerais. Ainda, alinhamos o mesmo número de sujeitos para cada análise entre grupos, pareando os sujeitos individualmente para idade e gênero, além de parear os subgrupos para escolaridade e classificação sócio-econômica.

Outro aspecto metodológico a ser destacado é o fato de termos usado uma análise multivariada, com RM estrutural e DTI, incorporando características adicionais estruturais e morfométricas, TI e DTI Ampliadas, além dos dados convencionais de volume, difusividade e anisotropia. A utilização de dados multimodais e de características adicionais na nossa análise de classificação, viabilizou diferentes combinações entre os dados disponíveis na busca do melhor resultado. Vale lembrar que a adição de informações pode melhorar o desempenho do classificador, contudo nem sempre esse pressuposto é válido. Em uma condição em que o conjunto de dados disponíveis para treinamento é pouco representativo, os classificadores formados terão uma baixa taxa de acertos quando apresentados a uma classe de dados novos, o que configura uma condição de sub-ajustamento (*underfitting*) (Bishop, 2006). Nesse sentido, a nossa maior disponibilidade de dados ajudou a prevenir tal evento. Entretanto, em alguns casos, a adição de variáveis pode prejudicar o desempenho do classificador. Quanto mais ajustado for o hiperplano de decisão aos dados de treinamento, ou seja, quanto mais complexo for o hiperplano de decisão de funções no espaço de entrada dos dados, maior será o risco de um modelo de classificação ruim ser gerado (Bishop, 2006). O problema do excesso de ajustes (*overfitting*) está relacionado ao fato de o classificador memorizar os padrões de treinamento (Smola et al., 2000). No *overffiting*, o classificador irá gravar as

peculiaridades e ruídos do conjunto de treinamento, se tornando demasiadamente especializado nos dados utilizados para treinamento, ao invés de extrair características gerais que permitirão o reconhecimento de padrões não utilizados no treinamento do classificador, e portanto, a generalização (Smola et al., 2000). Assim, um maior poder de generalização do classificador implica em um número maior de acertos na fase de teste. Embora o SVM busque selecionar o subconjunto das características mais relevantes para reduzir a dimensionalidade das variáveis, possibilitando a construção de um hiperplanos menos complexo e minimizando o risco de *overfitting*, a adição de muitos dados de entrada irrelevantes para a classificação pode “confundir” o classificador, induzindo ao *overfitting* e à construção de um modelo de aprendizado menos robusto.

Um último aspecto metodológico a ser destacado é fato de termos empregado como principal medida de desempenho diagnóstico a AUC. A vantagem da utilização desta medida, é que ela fornece uma estimativa do poder discriminativo do classificador para uma dada condição, independentemente do limiar escolhido (o score do classificador que separa os grupos sob estudo) e do tamanho da amostra de cada grupo (Faraggi e Reiser, 2002).

Além das considerações acima, algumas limitações metodológicas devem ser consideradas na interpretação dos nossos resultados. Embora tenhamos conseguido recrutar a maior amostra até agora de pacientes adultos com TDAH, TDAH+TB e TB, sem tratamento prévio, e com aquisição de imagens T1 e de DTI a partir de um único local, o tamanho da nossa amostra pode ainda ter sido insuficiente para minimizar erros estatístico do tipo-II. Investigações futuras com amostras ainda maiores de pacientes adultos com TDAH, TB e TDAH+TB nunca tratados são necessários para confirmar os dados reportados no presente estudo.

Além disso, usamos um escâner de 1,5 Tesla, enquanto várias investigações de RM com transtorno psiquiátricos têm usado o escâner de 3 Tesla, o qual supostamente alcança um maior contraste para as medidas das imagens cerebrais (Tanenbaum, 2006). No entanto, esta melhora do desempenho com o escâner 3 Tesla tem sido demonstrada principalmente nos estudos com RM funcional (Wardlaw et al., 2012). Em relação aos estudos com DTI, existem dados que sugerem um maior desempenho com forças de campo muito maiores, como por exemplo com 7 Tesla, mas tal melhora no desempenho não é visualizada entre os equipamentos 1,5 Tesla e 3 Tesla (Polders et al., 2011; Wardlaw et al., 2012; Zhan et al., 2013). Assim, existem poucas evidências objetivas que sugiram que uma discriminação superior entre os grupos seria obtida se tivéssemos usado um escâner 3 Tesla ao invés do escâner 1,5 Tesla.

Por fim, em relação especificamente ao nosso protocolo de DTI, devemos mencionar que somente uma referencia de imagem “B0” (não-difusão) foi adquirida. Embora esta seja uma estratégia padrão (Mukherjee et al., 2008), propôs-se recentemente que $1/8^{\circ}$ a $1/10^{\circ}$ das imagens durante a aquisição deveriam ser B0, uma vez que isso poderia proporcionar uma maior acurácia para estimar os tensores e os valores de FA (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/CRNL/tools/advanced-dti>) (Lim et al., 2014; Nir et al., 2013).

6. CONCLUSÕES

Ao empregar a metodologia de reconhecimento de padrões complexos na avaliação de dados multimodais de RM, o presente estudo é o primeiro a demonstrar que medidas neurobiológicas externas discriminam suficientemente adultos que preenchem todos os critérios diagnósticos do DSM-IV para TDAH com início na infância e que nunca foram tratados para este transtorno de CS pareados para variáveis demográficas. Ainda, este foi o primeiro estudo a identificar padrões neuroanatômicos que distinguem individualmente sujeitos com diagnóstico de TDAH, TB ou TDAH+TB, usando dados de RM estrutural e DTI aplicados a amostras de pacientes adultos sem tratamento prévio. Nossos resultados apontam para a presença de um substrato neurobiológico para o TDAH distinto o suficiente do TB para permitir a diferenciação entre os dois transtornos. Tal substrato parece não ser o mesmo necessário para a distinção entre o subgrupo TDAH+TB e os outros grupos (TDAH, TB e CS), apontando para a hipótese de que o fenótipo comórbido TDAH+TB apresenta uma assinatura neural distinta tanto do TDAH quanto do TB. Embora nossos resultados não estejam no nível de precisão diagnóstica clinicamente definitiva, as assinaturas neuroanatômicas identificadas no presente estudo podem fornecer informações objetivas adicionais e valiosas, servindo como base para estudos futuros que avaliem sua possível influência em decisões terapêuticas dos pacientes apresentando sintomas do espectro TDAH e da comorbidade TDAH+TB.

7. REFERÊNCIAS

- ABIPEME. Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado (ABIPEME) (2008). Critério de classificação socioeconômico do Brasil (CCSEB). São Paulo: ABA, ANEP, ABIPEME.
- Adler, C. M., J. Adams, M. P. DelBello, S. K. Holland, V. Schmithorst, A. Levine, K. Jarvis, and S. M. Strakowski, 2006a, Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study: *Am J Psychiatry*, v. 163, p. 322-4.
- Adler, L. A., T. Spencer, S. V. Faraone, R. C. Kessler, M. J. Howes, J. Biederman, and K. Secnik, 2006b, Validity of pilot Adult ADHD Self- Report Scale (ASRS) to Rate Adult ADHD symptoms, *Ann Clin Psychiatry*, v. 18: United States, p. 145-8.
- Adluru, N., C. Hinrichs, M. K. Chung, J. E. Lee, V. Singh, E. D. Bigler, N. Lange, J. E. Lainhart, and A. L. Alexander, 2009, Classification in DTI using shapes of white matter tracts: *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, v. 2009, p. 2719-22.
- Agnew-Blais, J. C., G. V. Polanczyk, A. Danese, J. Wertz, T. E. Moffitt, and L. Arseneault, 2016, Evaluation of the Persistence, Remission, and Emergence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adulthood: *JAMA Psychiatry*.
- Alexander, A. L., J. E. Lee, M. Lazar, and A. S. Field, 2007, Diffusion tensor imaging of the brain: *Neurotherapeutics*, v. 4, p. 316-29.
- Almeida Montes, L. G., H. Prado Alcantara, R. B. Martinez Garcia, L. B. De La Torre, D. Avila Acosta, and M. G. Duarte, 2013, Brain cortical thickness in ADHD: age, sex, and clinical correlations: *J Atten Disord*, v. 17, p. 641-54.
- Almeida Montes, L. G., J. Ricardo-Garcell, L. B. Barajas De La Torre, H. Prado Alcantara, R. B. Martinez Garcia, A. Fernandez-Bouzas, and D. Avila Acosta, 2010, Clinical correlations of grey matter reductions in the caudate nucleus of adults with attention deficit hyperactivity disorder: *J Psychiatry Neurosci*, v. 35, p. 238-46.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed (DSM-IV). Washington, DC, APA 1994.
- Arat, H. E., V. A. Chouinard, B. M. Cohen, K. E. Lewandowski, and D. Ongur, 2015, Diffusion tensor imaging in first degree relatives of schizophrenia and bipolar disorder patients: *Schizophr Res*, v. 161, p. 329-39.
- Arnold, L. E., C. Demeter, K. Mount, T. W. Frazier, E. A. Youngstrom, M. Fristad, B. Birmaher, R. L. Findling, S. M. Horwitz, R. Kowatch, and D. A. Axelson, 2011, Pediatric bipolar spectrum disorder and ADHD: comparison and comorbidity in the LAMS clinical sample: *Bipolar Disord*, v. 13, p. 509-21.
- Ashburner, J., 2009, Computational anatomy with the SPM software: *Magn Reson Imaging*, v. 27, p. 1163-74.
- Ashburner, J., and K. J. Friston, 2000, Voxel-based morphometry--the methods: *Neuroimage*, v. 11, p. 805-21.
- Asherson, P., A. H. Young, D. Eich-Hochli, P. Moran, V. Porsdal, and W. Deberdt, 2014, Differential diagnosis, comorbidity, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in relation to bipolar disorder or borderline personality disorder in adults: *Curr Med Res Opin*, v. 30, p. 1657-72.

- Assaf, Y., and O. Pasternak, 2008, Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review: *J Mol Neurosci*, v. 34, p. 51-61.
- Aydin, S., N. Arica, E. Ergul, and O. Tan, 2015, Classification of obsessive compulsive disorder by EEG complexity and hemispheric dependency measurements: *Int J Neural Syst*, v. 25, p. 1550010.
- Baek, J. H., D. Y. Park, J. Choi, J. S. Kim, J. S. Choi, K. Ha, J. S. Kwon, D. Lee, and K. S. Hong, 2011, Differences between bipolar I and bipolar II disorders in clinical features, comorbidity, and family history: *J Affect Disord*, v. 131, p. 59-67.
- Barnea-Goraly, N., K. D. Chang, A. Karchemskiy, M. E. Howe, and A. L. Reiss, 2009, Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder: a tract-based spatial statistics analysis: *Biol Psychiatry*, v. 66, p. 238-44.
- Beare, R., C. Adamson, M. A. Bellgrove, V. Vilgis, A. Vance, M. L. Seal, and T. J. Silk, 2016, Altered structural connectivity in ADHD: a network based analysis: *Brain Imaging Behav*.
- Beaulieu, C., 2002, The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review: *NMR Biomed*, v. 15, p. 435-55.
- Bedard, A. C., J. W. Trampush, J. H. Newcorn, and J. M. Halperin, 2010, Perceptual and motor inhibition in adolescents/young adults with childhood-diagnosed ADHD: *Neuropsychology*, v. 24, p. 424-34.
- Benedetti, F., P. H. Yeh, M. Bellani, D. Radaelli, M. A. Nicoletti, S. Poletti, A. Falini, S. Dallaspezia, C. Colombo, G. Scotti, E. Smeraldi, J. C. Soares, and P. Brambilla, 2011, Disruption of white matter integrity in bipolar depression as a possible structural marker of illness: *Biol Psychiatry*, v. 69, p. 309-17.
- Bernardi, S., S. Cortese, M. Solanto, E. Hollander, and S. Pallanti, 2010, Bipolar disorder and comorbid attention deficit hyperactivity disorder. A distinct clinical phenotype? Clinical characteristics and temperamental traits: *World J Biol Psychiatry*, v. 11, p. 656-66.
- Besga, A., I. Gonzalez, E. Echeburua, A. Savio, B. Ayerdi, D. Chyzyk, J. L. Madrigal, J. C. Leza, M. Grana, and A. M. Gonzalez-Pinto, 2015, Discrimination between Alzheimer's Disease and Late Onset Bipolar Disorder Using Multivariate Analysis: *Front Aging Neurosci*, v. 7, p. 231.
- Biederman, J., N. Makris, E. M. Valera, M. C. Monuteaux, J. M. Goldstein, S. Buka, D. L. Boriol, S. Bandyopadhyay, D. N. Kennedy, V. S. Caviness, G. Bush, M. Aleardi, P. Hammerness, S. V. Faraone, and L. J. Seidman, 2008, Towards further understanding of the co-morbidity between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: a MRI study of brain volumes, *Psychol Med*, v. 38: England, p. 1045-56.
- Bishop, C., 2006, Pattern recognition and machine learning. , Springer, New York.
- Bitter, I., V. Simon, S. Balint, A. Meszaros, and P. Czobor, 2010, How do different diagnostic criteria, age and gender affect the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in adults? An epidemiological study in a Hungarian community sample: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, v. 260, p. 287-96.
- Bond, D. J., G. Hadjipavlou, R. W. Lam, R. S. McIntyre, S. Beaulieu, A. Schaffer, and M. Weiss, 2012, The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder: *Ann Clin Psychiatry*, v. 24, p. 23-37.

- Bookstein, F. L., 2001, "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images: *Neuroimage*, v. 14, p. 1454-62.
- Bora, E., A. Fornito, M. Yucel, and C. Pantelis, 2010, Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder: *Biol Psychiatry*, v. 67, p. 1097-105.
- Bronsard, G., M. Alessandrini, G. Fond, A. Loundou, P. Auquier, S. Tordjman, and L. Boyer, 2016, The Prevalence of Mental Disorders Among Children and Adolescents in the Child Welfare System: A Systematic Review and Meta-Analysis: *Medicine (Baltimore)*, v. 95, p. e2622.
- Bruxel, E. M., G. C. Akutagava-Martins, A. Salatino-Oliveira, V. Contini, C. Kieling, M. H. Hutz, and L. A. Rohde, 2014, ADHD pharmacogenetics across the life cycle: New findings and perspectives: *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, v. 165b, p. 263-82.
- Busatto, G. F., B. S. Diniz, and M. V. Zanetti, 2008, Voxel-based morphometry in Alzheimer's disease: *Expert Rev Neurother*, v. 8, p. 1691-702.
- Cadman, T., J. Findon, H. Eklund, H. Hayward, D. Howley, C. Cheung, J. Kuntsi, K. Glaser, D. Murphy, and P. Asherson, 2016, Six-year follow-up study of combined type ADHD from childhood to young adulthood: Predictors of functional impairment and comorbid symptoms: *Eur Psychiatry*, v. 35, p. 47-54.
- Caseras, X., N. S. Lawrence, K. Murphy, R. G. Wise, and M. L. Phillips, 2013, Ventral striatum activity in response to reward: differences between bipolar I and II disorders: *Am J Psychiatry*, v. 170, p. 533-41.
- Caseras, X., K. Murphy, N. S. Lawrence, P. Fuentes-Claramonte, J. Watts, D. K. Jones, and M. L. Phillips, 2015, Emotion regulation deficits in euthymic bipolar I versus bipolar II disorder: a functional and diffusion-tensor imaging study: *Bipolar Disord*, v. 17, p. 461-70.
- Castellanos, F. X., 2015, Is Adult-Onset ADHD a Distinct Entity?: *Am J Psychiatry*, v. 172, p. 929-31.
- Castellanos, F. X., P. P. Lee, W. Sharp, N. O. Jeffries, D. K. Greenstein, L. S. Clasen, J. D. Blumenthal, R. S. James, C. L. Ebens, J. M. Walter, A. Zijdenbos, A. C. Evans, J. N. Giedd, and J. L. Rapoport, 2002, Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: *Jama*, v. 288, p. 1740-8.
- Caye, A., T. B. Rocha, L. Anselmi, J. Murray, A. M. Menezes, F. C. Barros, H. Goncalves, F. Wehrmeister, C. M. Jensen, H. C. Steinhausen, J. M. Swanson, C. Kieling, and L. A. Rohde, 2016, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood: Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-onset Syndrome: *JAMA Psychiatry*.
- Chaim, T. M., T. Zhang, M. V. Zanetti, M. A. da Silva, M. R. Louza, J. Doshi, M. H. Serpa, F. L. Duran, S. C. Caetano, C. Davatzikos, and G. F. Busatto, 2014, Multimodal magnetic resonance imaging study of treatment-naive adults with attention-deficit/hyperactivity disorder, *PLoS One*, v. 9: United States, p. e110199.
- Coghill, D. R., D. Hayward, S. M. Rhodes, C. Grimmer, and K. Matthews, 2014, A longitudinal examination of neuropsychological and clinical functioning in boys with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): improvements in executive functioning do not explain clinical improvement: *Psychol Med*, v. 44, p. 1087-99.
- Collishaw, S., 2015, Annual research review: Secular trends in child and adolescent mental health: *J Child Psychol Psychiatry*, v. 56, p. 370-93.

- Cortes, C., and V. Vapnik, 1995, Support-vector networks., *Machine Learning*, p. 273–297.
- Cortese, S., D. Imperati, J. Zhou, E. Proal, R. G. Klein, S. Mannuzza, M. A. Ramos-Olazagasti, M. P. Milham, C. Kelly, and F. X. Castellanos, 2013, White matter alterations at 33-year follow-up in adults with childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: *Biol Psychiatry*, v. 74, p. 591-8.
- Costafreda, S. G., C. H. Fu, M. Picchioni, T. Touloupoulou, C. McDonald, E. Kravariti, M. Walshe, D. Prata, R. M. Murray, and P. K. McGuire, 2011, Pattern of neural responses to verbal fluency shows diagnostic specificity for schizophrenia and bipolar disorder, *BMC Psychiatry*, v. 11: England, p. 18.
- Dahnke, R., R. A. Yotter, and C. Gaser, 2013, Cortical thickness and central surface estimation: *Neuroimage*, v. 65, p. 336-48.
- Das, D., N. Cherbuin, P. Butterworth, K. J. Anstey, and S. Easteal, 2012, A population-based study of attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and associated impairment in middle-aged adults: *PLoS One*, v. 7, p. e31500.
- Davatzikos, C., 2004, Why voxel-based morphometric analysis should be used with great caution when characterizing group differences: *Neuroimage*, v. 23, p. 17-20.
- Davatzikos, C., A. Genc, D. Xu, and S. M. Resnick, 2001, Voxel-based morphometry using the RAVENS maps: methods and validation using simulated longitudinal atrophy: *Neuroimage*, v. 14, p. 1361-9.
- de Zwaan, M., B. Gruss, A. Muller, H. Graap, A. Martin, H. Glaesmer, A. Hilbert, and A. Philipsen, 2012, The estimated prevalence and correlates of adult ADHD in a German community sample: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, v. 262, p. 79-86.
- Doan, N., J. Xivry, and B. Macq, 2010, Effect of inter-subject variation on the accuracy of atlas-based segmentation applied to human brain structures, *Proceedings of SPIE Medical Imaging, Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers*.
- Dong, Q., R. C. Welsh, T. L. Chenevert, R. C. Carlos, P. Maly-Sundgren, D. M. Gomez-Hassan, and S. K. Mukherji, 2004, Clinical applications of diffusion tensor imaging: *J Magn Reson Imaging*, v. 19, p. 6-18.
- Doshi, J., G. Erus, Y. Ou, B. Gaonkar, and C. Davatzikos, 2013, Multi-atlas skull-stripping: *Acad Radiol*, v. 20, p. 1566-76.
- Doshi, J., G. Erus, Y. Ou, S. M. Resnick, R. C. Gur, R. E. Gur, T. D. Satterthwaite, S. Furth, and C. Davatzikos, 2016, MUSE: MUlti-atlas region Segmentation utilizing Ensembles of registration algorithms and parameters, and locally optimal atlas selection: *Neuroimage*, v. 127, p. 186-95.
- Duarte, J. A., E. S. J. Q. de Araujo, A. A. Goldani, R. Massuda, and C. S. Gama, 2016, Neurobiological underpinnings of bipolar disorder focusing on findings of diffusion tensor imaging: a systematic review: *Rev Bras Psiquiatr*, v. 38, p. 167-75.
- Ebejer, J. L., S. E. Medland, J. van der Werf, C. Gondro, A. K. Henders, M. Lynskey, N. G. Martin, and D. L. Duffy, 2012, Attention deficit hyperactivity disorder in Australian adults: prevalence, persistence, conduct problems and disadvantage: *PLoS One*, v. 7, p. e47404.
- Ellison-Wright, I., Z. Ellison-Wright, and E. Bullmore, 2008, Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis: *BMC Psychiatry*, v. 8, p. 51.

- Elsabbagh, M., G. Divan, Y. J. Koh, Y. S. Kim, S. Kauchali, C. Marcin, C. Montiel-Nava, V. Patel, C. S. Paula, C. Wang, M. T. Yasamy, and E. Fombonne, 2012, Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders: *Autism Res*, v. 5, p. 160-79.
- Emsell, L., C. Chaddock, N. Forde, W. Van Hecke, G. J. Barker, A. Leemans, S. Sunaert, M. Walshe, E. Bramon, D. Cannon, R. Murray, and C. McDonald, 2014, White matter microstructural abnormalities in families multiply affected with bipolar I disorder: a diffusion tensor tractography study: *Psychol Med*, v. 44, p. 2139-50.
- Fan, Y., D. Shen, R. C. Gur, R. E. Gur, and C. Davatzikos, 2007, COMPARE: classification of morphological patterns using adaptive regional elements: *IEEE Trans Med Imaging*, v. 26, p. 93-105.
- Faraggi, D., and B. Reiser, 2002, Estimation of the area under the ROC curve: *Stat Med*, v. 21, p. 3093-106.
- Farah, M. J., and S. J. Gillihan, 2012, The Puzzle of Neuroimaging and Psychiatric Diagnosis: Technology and Nosology in an Evolving Discipline: *AJOB Neurosci*, v. 3, p. 31-41.
- Faraone, S. V., J. Biederman, A. Doyle, K. Murray, C. Petty, J. J. Adamson, and L. Seidman, 2006a, Neuropsychological studies of late onset and subthreshold diagnoses of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: *Biol Psychiatry*, v. 60, p. 1081-7.
- Faraone, S. V., J. Biederman, and E. Mick, 2006b, The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies: *Psychol Med*, v. 36, p. 159-65.
- Faraone, S. V., J. Biederman, T. Spencer, E. Mick, K. Murray, C. Petty, J. J. Adamson, and M. C. Monuteaux, 2006c, Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid?: *Am J Psychiatry*, v. 163, p. 1720-9; quiz 1859.
- Faraone, S. V., A. Kunwar, J. Adamson, and J. Biederman, 2009, Personality traits among ADHD adults: implications of late-onset and subthreshold diagnoses: *Psychol Med*, v. 39, p. 685-93.
- Fayyad, J., N. A. Sampson, I. Hwang, T. Adamowski, S. Aguilar-Gaxiola, A. Al-Hamzawi, L. H. Andrade, G. Borges, G. de Girolamo, S. Florescu, O. Gureje, J. M. Haro, C. Hu, E. G. Karam, S. Lee, F. Navarro-Mateu, S. O'Neill, B. E. Pennell, M. Piazza, J. Posada-Villa, M. Ten Have, Y. Torres, M. Xavier, A. M. Zaslavsky, and R. C. Kessler, 2016, The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys: *Atten Defic Hyperact Disord*.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition (SCID-I/P). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatry Institute; 1995.
- Fischer, A. G., C. H. Bau, E. H. Grevet, C. A. Salgado, M. M. Victor, K. L. Kalil, N. O. Sousa, C. R. Garcia, and P. Belmonte-de-Abreu, 2007, The role of comorbid major depressive disorder in the clinical presentation of adult ADHD, *J Psychiatr Res*, v. 41: England, p. 991-6.
- Frodl, T., and N. Skokauskas, 2012, Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects: *Acta Psychiatr Scand*, v. 125, p. 114-26.

- Fusar-Poli, P., O. Howes, A. Bechdolf, and S. Borgwardt, 2012, Mapping vulnerability to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies: *J Psychiatry Neurosci*, v. 37, p. 170-84.
- Getahun, D., S. J. Jacobsen, M. J. Fassett, W. Chen, K. Demissie, and G. G. Rhoads, 2013, Recent trends in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: *JAMA Pediatr*, v. 167, p. 282-8.
- Gildengers, A. G., K. H. Chung, S. H. Huang, A. Begley, H. J. Aizenstein, and S. Y. Tsai, 2014, Neuroprogressive effects of lifetime illness duration in older adults with bipolar disorder: *Bipolar Disord*, v. 16, p. 617-23.
- Giuliani, N. R., V. D. Calhoun, G. D. Pearlson, A. Francis, and R. W. Buchanan, 2005, Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia: *Schizophr Res*, v. 74, p. 135-47.
- Good, C. D., I. S. Johnsrude, J. Ashburner, R. N. Henson, K. J. Friston, and R. S. Frackowiak, 2001, A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains: *Neuroimage*, v. 14, p. 21-36.
- Good, C. D., R. I. Scahill, N. C. Fox, J. Ashburner, K. J. Friston, D. Chan, W. R. Crum, M. N. Rossor, and R. S. Frackowiak, 2002, Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias: *Neuroimage*, v. 17, p. 29-46.
- Greven, C. U., J. Bralten, M. Mennes, L. O'Dwyer, K. J. van Hulzen, N. Rommelse, L. J. Schwenen, P. J. Hoekstra, C. A. Hartman, D. Heslenfeld, J. Oosterlaan, S. V. Faraone, B. Franke, M. P. Zwiers, A. Arias-Vasquez, and J. K. Buitelaar, 2015, Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings: *JAMA Psychiatry*, v. 72, p. 490-9.
- Grevet, E. H., C. H. Bau, C. A. Salgado, A. Ficher, M. M. Victor, C. Garcia, N. O. de Sousa, L. Nerung, and P. Belmonte-De-Abreu, 2005, [Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E]: *Arq Neuropsiquiatr*, v. 63, p. 307-10.
- Hajek, T., M. Bauer, C. Simhandl, J. Rybakowski, C. O'Donovan, A. Pfennig, B. Konig, A. Suwalska, K. Yucel, R. Uher, L. T. Young, G. MacQueen, and M. Alda, 2014, Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response: *Psychol Med*, v. 44, p. 507-17.
- Hajek, T., J. Cullis, T. Novak, M. Kopecek, R. Blagdon, L. Propper, P. Stopkova, A. Duffy, C. Hoschl, R. Uher, T. Paus, L. T. Young, and M. Alda, 2013, Brain structural signature of familial predisposition for bipolar disorder: replicable evidence for involvement of the right inferior frontal gyrus: *Biol Psychiatry*, v. 73, p. 144-52.
- Halmoy, A., H. Halletland, M. Dramsdahl, P. Bergsholm, O. B. Fasmer, and J. Haavik, 2010, Bipolar symptoms in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a cross-sectional study of 510 clinically diagnosed patients and 417 population-based controls: *J Clin Psychiatry*, v. 71, p. 48-57.
- Hamilton, M., 1960, A rating scale for depression: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 23, p. 56-62.
- Hanford, L. C., A. Nazarov, G. B. Hall, and R. B. Sassi, 2016a, Cortical thickness in bipolar disorder: a systematic review: *Bipolar Disord*, v. 18, p. 4-18.

- Hanford, L. C., R. B. Sassi, L. Minuzzi, and G. B. Hall, 2016b, Cortical thickness in symptomatic and asymptomatic bipolar offspring: *Psychiatry Res*, v. 251, p. 26-33.
- Hartberg, C. B., K. N. Jorgensen, U. K. Haukvik, L. T. Westlye, I. Melle, O. A. Andreassen, and I. Agartz, 2015, Lithium treatment and hippocampal subfields and amygdala volumes in bipolar disorder: *Bipolar Disord*, v. 17, p. 496-506.
- Haufe, S., F. Meinecke, K. Gorgen, S. Dahne, J. D. Haynes, B. Blankertz, and F. Biessmann, 2014, On the interpretation of weight vectors of linear models in multivariate neuroimaging: *Neuroimage*, v. 87, p. 96-110.
- Hearst, M., B. Schölkopf, S. Dumais, E. Osuna, and J. Platt, 1998, Trends and controversies - support vector machines. , *IEEE Intelligent Systems* p. 18-28.
- Hegarty, C. E., L. C. Foland-Ross, K. L. Narr, C. A. Sugar, J. J. McGough, P. M. Thompson, and L. L. Altshuler, 2012, ADHD comorbidity can matter when assessing cortical thickness abnormalities in patients with bipolar disorder: *Bipolar Disord*, v. 14, p. 843-55.
- Holdsworth, S. J., and R. Bammer, 2008, Magnetic resonance imaging techniques: fMRI, DWI, and PWI: *Semin Neurol*, v. 28, p. 395-406.
- Hozer, F., and J. Houenou, 2016, Can neuroimaging disentangle bipolar disorder?: *J Affect Disord*, v. 195, p. 199-214.
- Iglesias, J. E., and M. R. Sabuncu, 2015, Multi-atlas segmentation of biomedical images: A survey: *Med Image Anal*, v. 24, p. 205-19.
- Jones, D. K., 2008, Studying connections in the living human brain with diffusion MRI: *Cortex*, v. 44, p. 936-52.
- Kapczinski, N. S., B. Mwangi, R. M. Cassidy, D. Librenza-Garcia, M. B. Bermudez, M. Kauer-Sant'anna, F. Kapczinski, and I. C. Passos, 2016, Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder: *Expert Rev Neurother*, p. 1-9.
- Kapur, T., W. E. Grimson, W. M. Wells, 3rd, and R. Kikinis, 1996, Segmentation of brain tissue from magnetic resonance images: *Med Image Anal*, v. 1, p. 109-27.
- Karaahmet, E., N. Konuk, A. Dalkilic, O. Saracli, N. Atasoy, M. A. Kurcer, and L. Atik, 2013, The comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder in bipolar disorder patients: *Compr Psychiatry*, v. 54, p. 549-55.
- Kennedy, K. M., K. I. Erickson, K. M. Rodrigue, M. W. Voss, S. J. Colcombe, A. F. Kramer, J. D. Acker, and N. Raz, 2009, Age-related differences in regional brain volumes: a comparison of optimized voxel-based morphometry to manual volumetry: *Neurobiol Aging*, v. 30, p. 1657-76.
- Kent, L., and N. Craddock, 2003, Is there a relationship between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder?, *J Affect Disord*, v. 73: Netherlands, p. 211-21.
- Kessler, R. C., L. Adler, R. Barkley, J. Biederman, C. K. Conners, O. Demler, S. V. Faraone, L. L. Greenhill, M. J. Howes, K. Secnik, T. Spencer, T. B. Ustun, E. E. Walters, and A. M. Zaslavsky, 2006, The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication, *Am J Psychiatry*, v. 163: United States, p. 716-23.
- Kieling, C., R. R. Kieling, L. A. Rohde, P. J. Frick, T. Moffitt, J. T. Nigg, R. Tannock, and F. X. Castellanos, 2010, The age at onset of attention deficit hyperactivity disorder: *Am J Psychiatry*, v. 167, p. 14-6.

- Kieseppa, T., R. Mantyla, A. Tuulio-Henriksson, K. Luoma, O. Mantere, M. Ketokivi, M. Holma, P. Jylha, T. Melartin, K. Suominen, M. Vuorilehto, and E. Isometsa, 2014, White matter hyperintensities and cognitive performance in adult patients with bipolar I, bipolar II, and major depressive disorders: *Eur Psychiatry*, v. 29, p. 226-32.
- Kim, Y. J., M. J. Cho, S. Park, J. P. Hong, J. H. Sohn, J. N. Bae, H. J. Jeon, S. M. Chang, H. W. Lee, and J. I. Park, 2013, The 12-item general health questionnaire as an effective mental health screening tool for general korean adult population: *Psychiatry Investig*, v. 10, p. 352-8.
- Klassen, L. J., M. A. Katzman, and P. Chokka, 2010, Adult ADHD and its comorbidities, with a focus on bipolar disorder, *J Affect Disord*, v. 124: Netherlands, p. 1-8.
- Klawiter, E. C., R. E. Schmidt, K. Trinkaus, H. F. Liang, M. D. Budde, R. T. Naismith, S. K. Song, A. H. Cross, and T. L. Benzinger, 2011, Radial diffusivity predicts demyelination in ex vivo multiple sclerosis spinal cords: *Neuroimage*, v. 55, p. 1454-60.
- Kloppel, S., A. Abdulkadir, C. R. Jack, Jr., N. Koutsouleris, J. Mourao-Miranda, and P. Vemuri, 2012, Diagnostic neuroimaging across diseases: *Neuroimage*, v. 61, p. 457-63.
- Kloppel, S., C. M. Stonnington, C. Chu, B. Draganski, R. I. Scahill, J. D. Rohrer, N. C. Fox, C. R. Jack, Jr., J. Ashburner, and R. S. Frackowiak, 2008, Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease: *Brain*, v. 131, p. 681-9.
- Knochel, C., M. Stablein, D. Prvulovic, D. Ghinea, S. Wenzler, J. Pantel, G. Alves, D. E. Linden, O. Harrison, A. Carvalho, A. Reif, and V. Oertel-Knochel, 2016, Shared and distinct gray matter abnormalities in schizophrenia, schizophrenia relatives and bipolar disorder in association with cognitive impairment: *Schizophr Res*, v. 171, p. 140-8.
- Konrad, A., T. F. Dielentheis, D. El Masri, M. Bayerl, C. Fehr, T. Gesierich, G. Vucurevic, P. Stoeter, and G. Winterer, 2010, Disturbed structural connectivity is related to inattention and impulsivity in adult attention deficit hyperactivity disorder, *Eur J Neurosci*, v. 31: France, p. 912-9.
- Koutsouleris, N., C. Davatzikos, S. Borgwardt, C. Gaser, R. Bottlender, T. Frodl, P. Falkai, A. Riecher-Rossler, H. J. Moller, M. Reiser, C. Pantelis, and E. Meisenzahl, 2014, Accelerated brain aging in schizophrenia and beyond: a neuroanatomical marker of psychiatric disorders: *Schizophr Bull*, v. 40, p. 1140-53.
- Koutsouleris, N., E. M. Meisenzahl, S. Borgwardt, A. Riecher-Rossler, T. Frodl, J. Kambeitz, Y. Kohler, P. Falkai, H. J. Moller, M. Reiser, and C. Davatzikos, 2015, Individualized differential diagnosis of schizophrenia and mood disorders using neuroanatomical biomarkers: *Brain*, v. 138, p. 2059-73.
- Kwong, K. K., J. W. Belliveau, D. A. Chesler, I. E. Goldberg, R. M. Weisskoff, B. P. Poncelet, D. N. Kennedy, B. E. Hoppel, M. S. Cohen, R. Turner, and et al., 1992, Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation: *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 89, p. 5675-9.
- Lao, Z., D. Shen, Z. Xue, B. Karacali, S. M. Resnick, and C. Davatzikos, 2004, Morphological classification of brains via high-dimensional shape transformations and machine learning methods: *Neuroimage*, v. 21, p. 46-57.
- Lawrence, K. E., J. G. Levitt, S. K. Loo, R. Ly, V. Yee, J. O'Neill, J. Alger, and K. L. Narr, 2013, White matter microstructure in subjects with attention-deficit/hyperactivity

- disorder and their siblings: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, v. 52, p. 431-440.e4.
- Lim, J. S., Y. H. Park, J. W. Jang, S. Y. Park, and S. Kim, 2014, Differential white matter connectivity in early mild cognitive impairment according to CSF biomarkers: *PLoS One*, v. 9, p. e91400.
- Lima, M. S., B. G. Soares, G. Paoliello, R. Machado Vieira, C. M. Martins, J. I. Mota Neto, Y. Ferrao, D. A. Schirmer, and F. M. Volpe, 2007, The Portuguese version of the Clinical Global Impression-Schizophrenia Scale: validation study: *Rev Bras Psiquiatr*, v. 29, p. 246-9.
- Makris, N., J. Biederman, M. C. Monuteaux, and L. J. Seidman, 2009, Towards conceptualizing a neural systems-based anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder: *Dev Neurosci*, v. 31, p. 36-49.
- Makris, N., L. Liang, J. Biederman, E. M. Valera, A. B. Brown, C. Petty, T. J. Spencer, S. V. Faraone, and L. J. Seidman, 2015, Toward Defining the Neural Substrates of ADHD: A Controlled Structural MRI Study in Medication-Naive Adults: *J Atten Disord*, v. 19, p. 944-53.
- Makris, N., L. J. Seidman, A. Brown, E. M. Valera, J. R. Kaiser, C. R. Petty, L. Liang, M. Aleardi, D. Boriell, C. S. Henderson, M. Giddens, S. V. Faraone, T. J. Spencer, and J. Biederman, 2012, Further understanding of the comorbidity between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and bipolar disorder in adults: an MRI study of cortical thickness: *Psychiatry Res*, v. 202, p. 1-11.
- Matsuo, K., M. Kopecek, M. A. Nicoletti, J. P. Hatch, Y. Watanabe, F. G. Nery, G. Zunta-Soares, and J. C. Soares, 2012, New structural brain imaging endophenotype in bipolar disorder: *Mol Psychiatry*, v. 17, p. 412-20.
- Matte, B., L. A. Rohde, J. B. Turner, P. W. Fisher, S. Shen, C. H. Bau, J. T. Nigg, and E. H. Grevet, 2015, Reliability and Validity of Proposed DSM-5 ADHD Symptoms in a Clinical Sample of Adults: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, v. 27, p. 228-36.
- McCarthy, S., L. Wilton, M. L. Murray, P. Hodgkins, P. Asherson, and I. C. Wong, 2012, The epidemiology of pharmacologically treated attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children, adolescents and adults in UK primary care: *BMC Pediatr*, v. 12, p. 78.
- McDonald, C., J. Zanelli, S. Rabe-Hesketh, I. Ellison-Wright, P. Sham, S. Kalidindi, R. M. Murray, and N. Kennedy, 2004, Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder: *Biol Psychiatry*, v. 56, p. 411-7.
- McIntyre, R. S., S. H. Kennedy, J. K. Soczynska, H. T. Nguyen, T. S. Bilkey, H. O. Woldeyohannes, J. A. Nathanson, S. Joshi, J. S. Cheng, K. M. Benson, and D. J. Muzina, 2010, Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with bipolar disorder or major depressive disorder: results from the international mood disorders collaborative project: *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, v. 12.
- Menezes, P. R., S. Johnson, G. Thornicroft, J. Marshall, D. Prosser, P. Bebbington, and E. Kuipers, 1996, Drug and alcohol problems among individuals with severe mental illness in south London: *Br J Psychiatry*, v. 168, p. 612-9.
- Merikangas, K. R., R. Jin, J. P. He, R. C. Kessler, S. Lee, N. A. Sampson, M. C. Viana, L. H. Andrade, C. Hu, E. G. Karam, M. Ladea, M. E. Medina-Mora, Y. Ono, J. Posada-Villa, R. Sagar, J. E. Wells, and Z. Zarkov, 2011, Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative: *Arch Gen Psychiatry*, v. 68, p. 241-51.

- Metz, C. E., 2006, Receiver operating characteristic analysis: a tool for the quantitative evaluation of observer performance and imaging systems: *J Am Coll Radiol*, v. 3, p. 413-22.
- Moffitt, T. E., R. Houts, P. Asherson, D. W. Belsky, D. L. Corcoran, M. Hammerle, H. Harrington, S. Hogan, M. H. Meier, G. V. Polanczyk, R. Poulton, S. Ramrakha, K. Sugden, B. Williams, L. A. Rohde, and A. Caspi, 2015, Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study: *Am J Psychiatry*, p. appiajp201514101266.
- Mukherjee, P., S. W. Chung, J. I. Berman, C. P. Hess, and R. G. Henry, 2008, Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: technical considerations: *AJNR Am J Neuroradiol*, v. 29, p. 843-52.
- Mwangi, B., M. J. Wu, B. Cao, I. C. Passos, L. Lavagnino, Z. Keser, G. B. Zunta-Soares, K. M. Hasan, F. Kapczinski, and J. C. Soares, 2016, Individualized Prediction and Clinical Staging of Bipolar Disorders using Neuroanatomical Biomarkers: *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, v. 1, p. 186-194.
- Nagel, B. J., D. Bathula, M. Herting, C. Schmitt, C. D. Kroenke, D. Fair, and J. T. Nigg, 2011, Altered white matter microstructure in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, v. 50, p. 283-92.
- Nakao, T., J. Radua, K. Rubia, and D. Mataix-Cols, 2011, Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication: *Am J Psychiatry*, v. 168, p. 1154-63.
- Narvaez, J. C., C. P. Zeni, R. P. Coelho, F. Wagner, G. F. Pheula, C. R. Ketzer, C. M. Trentini, S. Tramontina, and L. A. Rohde, 2014, Does comorbid bipolar disorder increase neuropsychological impairment in children and adolescents with ADHD?: *Rev Bras Psiquiatr*, v. 36, p. 53-9.
- National Collaborating Centre for Mental, H., 2009, National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults: Leicester (UK), British Psychological Society (UK) The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists.
- Nery, F. G., A. D. Gigante, J. A. Amaral, F. B. Fernandes, M. Berutti, K. M. Almeida, G. Carneiro Cde, F. L. Duran, M. G. Otaduy, C. C. Leite, G. Busatto, and B. Lafer, 2015, Gray matter volumes in patients with bipolar disorder and their first-degree relatives: *Psychiatry Res*, v. 234, p. 188-93.
- Nery, F. G., E. S. Monkul, and B. Lafer, 2013, Gray matter abnormalities as brain structural vulnerability factors for bipolar disorder: A review of neuroimaging studies of individuals at high genetic risk for bipolar disorder: *Aust N Z J Psychiatry*, v. 47, p. 1124-35.
- Nery, F. G., M. Norris, J. C. Eliassen, W. A. Weber, T. J. Blom, J. A. Welge, D. A. Barzman, J. R. Strawn, C. M. Adler, S. M. Strakowski, and M. P. DelBello, 2016, White matter volumes in youth offspring of bipolar parents: *J Affect Disord*, v. 209, p. 246-253.
- Nierenberg, A. A., S. Miyahara, T. Spencer, S. R. Wisniewski, M. W. Otto, N. Simon, M. H. Pollack, M. J. Ostacher, L. Yan, R. Siegel, and G. S. Sachs, 2005, Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants, *Biol Psychiatry*, v. 57: United States, p. 1467-73.

- Nir, T. M., N. Jahanshad, J. E. Villalon-Reina, A. W. Toga, C. R. Jack, M. W. Weiner, and P. M. Thompson, 2013, Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer's disease, MCI, and normal aging: *Neuroimage Clin*, v. 3, p. 180-95.
- Nortje, G., D. J. Stein, J. Radua, D. Mataix-Cols, and N. Horn, 2013, Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder: *J Affect Disord*, v. 150, p. 192-200.
- O'Donoghue, S., L. Holleran, D. M. Cannon, and C. McDonald, 2016, Anatomical dysconnectivity in bipolar disorder compared with schizophrenia: A selective review of structural network analyses using diffusion MRI: *J Affect Disord*, v. 209, p. 217-228.
- Oishi, K., A. Faria, H. Jiang, X. Li, K. Akhter, J. Zhang, J. T. Hsu, M. I. Miller, P. C. van Zijl, M. Albert, C. G. Lyketsos, R. Woods, A. W. Toga, G. B. Pike, P. Rosa-Neto, A. Evans, J. Mazziotta, and S. Mori, 2009, Atlas-based whole brain white matter analysis using large deformation diffeomorphic metric mapping: application to normal elderly and Alzheimer's disease participants: *Neuroimage*, v. 46, p. 486-99.
- Oldfield, R. C., 1971, The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory: *Neuropsychologia*, v. 9, p. 97-113.
- Onnink, A. M., M. P. Zwiers, M. Hoogman, J. C. Mostert, C. C. Kan, J. Buitelaar, and B. Franke, 2014, Brain alterations in adult ADHD: effects of gender, treatment and comorbid depression: *Eur Neuropsychopharmacol*, v. 24, p. 397-409.
- Orru, G., W. Pettersson-Yeo, A. F. Marquand, G. Sartori, and A. Mechelli, 2012, Using Support Vector Machine to identify imaging biomarkers of neurological and psychiatric disease: a critical review, *Neurosci Biobehav Rev*, v. 36: United States, 2012 Elsevier Ltd, p. 1140-52.
- Otten, M., and M. Meeter, 2015, Hippocampal structure and function in individuals with bipolar disorder: a systematic review: *J Affect Disord*, v. 174, p. 113-25.
- Ou, Y., A. Sotiras, N. Paragios, and C. Davatzikos, 2011, DRAMMS: Deformable registration via attribute matching and mutual-saliency weighting: *Med Image Anal*, v. 15, p. 622-39.
- Ozerdem, A., D. Ceylan, and G. Can, 2016, Neurobiology of Risk for Bipolar Disorder: *Curr Treat Options Psychiatry*, v. 3, p. 315-329.
- Paillere Martinot, M. L., H. Lemaitre, E. Artiges, R. Miranda, R. Goodman, J. Penttila, M. Struve, T. Fadai, V. Kappel, L. Poustka, P. Conrod, T. Banaschewski, A. Barbot, G. J. Barker, C. Buchel, H. Flor, J. Gallinat, H. Garavan, A. Heinz, B. Ittermann, C. Lawrence, E. Loth, K. Mann, T. Paus, Z. Pausova, M. Rietschel, T. W. Robbins, M. N. Smolka, G. Schumann, and J. L. Martinot, 2014, White-matter microstructure and gray-matter volumes in adolescents with subthreshold bipolar symptoms: *Mol Psychiatry*, v. 19, p. 462-70.
- Paris, J., V. Bhat, and B. Thombs, 2015, Is Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Being Overdiagnosed?: *Can J Psychiatry*, v. 60, p. 324-8.
- Park, I. H., J. Ku, H. Lee, S. Y. Kim, S. I. Kim, K. J. Yoon, and J. J. Kim, 2011, Disrupted theory of mind network processing in response to idea of reference evocation in schizophrenia: *Acta Psychiatr Scand*, v. 123, p. 43-54.
- Pavuluri, M. N., S. Yang, K. Kamineni, A. M. Passarotti, G. Srinivasan, E. M. Harral, J. A. Sweeney, and X. J. Zhou, 2009, Diffusion tensor imaging study of white matter fiber tracts in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: *Biol Psychiatry*, v. 65, p. 586-93.

- Pereira, F., T. Mitchell, and M. Botvinick, 2009, Machine learning classifiers and fMRI: a tutorial overview: *Neuroimage*, v. 45, p. S199-209.
- Phillips, M. L., C. D. Ladouceur, and W. C. Drevets, 2008, A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder, *Mol Psychiatry*, v. 13: England, p. 829, 833-57.
- Phillips, M. L., and H. A. Swartz, 2014, A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research: *Am J Psychiatry*, v. 171, p. 829-43.
- Pingault, J. B., R. E. Tremblay, F. Vitaro, R. Carbonneau, C. Genolini, B. Falissard, and S. M. Cote, 2011, Childhood trajectories of inattention and hyperactivity and prediction of educational attainment in early adulthood: a 16-year longitudinal population-based study: *Am J Psychiatry*, v. 168, p. 1164-70.
- Polanczyk, G., and P. Jensen, 2008, Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update: *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, v. 17, p. 245-60, vii.
- Polanczyk, G., R. Laranjeira, M. Zaleski, I. Pinsky, R. Caetano, and L. A. Rohde, 2010, ADHD in a representative sample of the Brazilian population: estimated prevalence and comparative adequacy of criteria between adolescents and adults according to the item response theory: *Int J Methods Psychiatr Res*, v. 19, p. 177-84.
- Polanczyk, G., and L. A. Rohde, 2007, Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan, *Curr Opin Psychiatry*, v. 20: United States, p. 386-92.
- Polanczyk, G. V., G. A. Salum, L. S. Sugaya, A. Caye, and L. A. Rohde, 2015, Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents: *J Child Psychol Psychiatry*, v. 56, p. 345-65.
- Polanczyk, G. V., E. G. Willcutt, G. A. Salum, C. Kieling, and L. A. Rohde, 2014, ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis: *Int J Epidemiol*, v. 43, p. 434-42.
- Polders, D. L., A. Leemans, J. Hendrikse, M. J. Donahue, P. R. Luijten, and J. M. Hoogduin, 2011, Signal to noise ratio and uncertainty in diffusion tensor imaging at 1.5, 3.0, and 7.0 Tesla: *J Magn Reson Imaging*, v. 33, p. 1456-63.
- Press, W. H., Teukolsky, S.A., Vetterling, T.W., Flannery, B.P., 2007. *Numerical Recipes 3rd Edition: the art of scientific computing*. 3.ed. New York, NY, USA: Cambridge University Press.
- Proal, E., P. T. Reiss, R. G. Klein, S. Mannuzza, K. Gotimer, M. A. Ramos-Olazagasti, J. P. Lerch, Y. He, A. Zijdenbos, C. Kelly, M. P. Milham, and F. X. Castellanos, 2011, Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood, *Arch Gen Psychiatry*, v. 68: United States, p. 1122-34.
- Rajendran, K., J. W. Trampush, D. Rindskopf, D. J. Marks, S. O'Neill, and J. M. Halperin, 2013, Association between variation in neuropsychological development and trajectory of ADHD severity in early childhood: *Am J Psychiatry*, v. 170, p. 1205-11.
- Ramos-Quiroga, J. A., V. Nasillo, F. Fernandez-Aranda, and M. Casas, 2014, Addressing the lack of studies in attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: *Expert Rev Neurother*, v. 14, p. 553-67.

- Retico, A., A. Giuliano, R. Tancredi, A. Cosenza, F. Apicella, A. Narzisi, L. Biagi, M. Tosetti, F. Muratori, and S. Calderoni, 2016, The effect of gender on the neuroanatomy of children with autism spectrum disorders: a support vector machine case-control study: *Mol Autism*, v. 7, p. 5.
- Rive, M. M., R. Redlich, L. Schmaal, A. F. Marquand, U. Dannlowski, D. Grotegerd, D. J. Veltman, A. H. Schene, and H. G. Ruhe, 2016, Distinguishing medication-free subjects with unipolar disorder from subjects with bipolar disorder: state matters: *Bipolar Disord*, v. 18, p. 612-623.
- Roybal, D. J., N. Barnea-Goraly, R. Kelley, L. Bararpour, M. E. Howe, A. L. Reiss, and K. D. Chang, 2015, Widespread white matter tract aberrations in youth with familial risk for bipolar disorder: *Psychiatry Res*, v. 232, p. 184-92.
- Rubia, K., A. Alegria, and H. Brinson, 2014a, Imaging the ADHD brain: disorder-specificity, medication effects and clinical translation: *Expert Rev Neurother*, v. 14, p. 519-38.
- Rubia, K., A. A. Alegria, and H. Brinson, 2014b, Brain abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder: a review: *Rev Neurol*, v. 58 Suppl 1, p. S3-16.
- Rutter, M., A. Caspi, D. Fergusson, L. J. Horwood, R. Goodman, B. Maughan, T. E. Moffitt, H. Meltzer, and J. Carroll, 2004, Sex differences in developmental reading disability: new findings from 4 epidemiological studies: *Jama*, v. 291, p. 2007-12.
- Sandoval, H., J. C. Soares, B. Mwangi, S. Asonye, L. A. Alvarado, J. Zavala, M. E. Ramirez, M. Sanches, L. R. Enge, and M. A. Escamilla, 2016, Confirmation of MRI anatomical measurements as endophenotypic markers for bipolar disorder in a new sample from the NIMH Genetics of Bipolar Disorder in Latino Populations study: *Psychiatry Res*, v. 247, p. 34-41.
- Saricicek, A., N. Yalin, C. Hidiroglu, B. Cavusoglu, C. Tas, D. Ceylan, N. Zorlu, E. Ada, Z. Tunca, and A. Ozerdem, 2015, Neuroanatomical correlates of genetic risk for bipolar disorder: A voxel-based morphometry study in bipolar type I patients and healthy first degree relatives: *J Affect Disord*, v. 186, p. 110-8.
- Sato, J. R., G. M. de Araujo Filho, T. B. de Araujo, R. A. Bressan, P. P. de Oliveira, and A. P. Jackowski, 2012, Can neuroimaging be used as a support to diagnosis of borderline personality disorder? An approach based on computational neuroanatomy and machine learning: *J Psychiatr Res*, v. 46, p. 1126-32.
- Sato, J. R., R. de Oliveira-Souza, C. E. Thomaz, R. Basilio, I. E. Bramati, E. Amaro, Jr., F. Tovar-Moll, R. D. Hare, and J. Moll, 2011, Identification of psychopathic individuals using pattern classification of MRI images: *Soc Neurosci*, v. 6, p. 627-39.
- Saunders, J. B., O. G. Aasland, T. F. Babor, J. R. de la Fuente, and M. Grant, 1993, Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II: *Addiction*, v. 88, p. 791-804.
- Sayal, K., T. Ford, and R. Goodman, 2010, Trends in recognition of and service use for attention-deficit hyperactivity disorder in Britain, 1999-2004: *Psychiatr Serv*, v. 61, p. 803-10.
- Schimmelmann, B. G., A. Hinney, A. Scherag, C. Putter, S. Pechlivanis, S. Cichon, K. H. Jockel, S. Schreiber, H. E. Wichmann, O. Albayrak, M. Dauvermann, K. Konrad, C. Wilhelm, B. Herpertz-Dahlmann, G. Lehmkuhl, J. Sinzig, T. J. Renner, M. Romanos,

- A. Warnke, K. P. Lesch, A. Reif, and J. Hebebrand, 2013, Bipolar disorder risk alleles in children with ADHD: *J Neural Transm*, v. 120, p. 1611-7.
- Schnack, H. G., M. Nieuwenhuis, N. E. van Haren, L. Abramovic, T. W. Scheewe, R. M. Brouwer, H. E. Hulshoff Pol, and R. S. Kahn, 2014, Can structural MRI aid in clinical classification? A machine learning study in two independent samples of patients with schizophrenia, bipolar disorder and healthy subjects: *Neuroimage*, v. 84, p. 299-306.
- Seidman, L. J., J. Biederman, L. Liang, E. M. Valera, M. C. Monuteaux, A. Brown, J. Kaiser, T. Spencer, S. V. Faraone, and N. Makris, 2011, Gray matter alterations in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by voxel based morphometry, *Biol Psychiatry*, v. 69: United States, 2011 Society of Biological Psychiatry. Published by Elsevier Inc, p. 857-66.
- Seidman, L. J., E. M. Valera, N. Makris, M. C. Monuteaux, D. L. Boriell, K. Kelkar, D. N. Kennedy, V. S. Caviness, G. Bush, M. Aleardi, S. V. Faraone, and J. Biederman, 2006, Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging: *Biol Psychiatry*, v. 60, p. 1071-80.
- Selvaraj, S., D. Arnone, D. Job, A. Stanfield, T. F. Farrow, A. C. Nugent, H. Scherk, O. Gruber, X. Chen, P. S. Sachdev, D. P. Dickstein, G. S. Malhi, T. H. Ha, K. Ha, M. L. Phillips, and A. M. McIntosh, 2012, Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies: *Bipolar Disord*, v. 14, p. 135-45.
- Serpa, M. H., Y. Ou, M. S. Schaufelberger, J. Doshi, L. K. Ferreira, R. Machado-Vieira, P. R. Menezes, M. Scazufca, C. Davatzikos, G. F. Busatto, and M. V. Zanetti, 2014, Neuroanatomical classification in a population-based sample of psychotic major depression and bipolar I disorder with 1 year of diagnostic stability: *Biomed Res Int*, v. 2014, p. 706157.
- Shaw, P., K. Eckstrand, W. Sharp, J. Blumenthal, J. P. Lerch, D. Greenstein, L. Clasen, A. Evans, J. Giedd, and J. L. Rapoport, 2007, Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation, *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 104: United States, p. 19649-54.
- Shaw, P., M. Gilliam, M. Liverpool, C. Weddle, M. Malek, W. Sharp, D. Greenstein, A. Evans, J. Rapoport, and J. Giedd, 2011, Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder, *Am J Psychiatry*, v. 168: United States, p. 143-51.
- Shaw, P., M. Malek, B. Watson, D. Greenstein, P. de Rossi, and W. Sharp, 2013, Trajectories of cerebral cortical development in childhood and adolescence and adult attention-deficit/hyperactivity disorder: *Biol Psychiatry*, v. 74, p. 599-606.
- Shaw, P., M. Malek, B. Watson, W. Sharp, A. Evans, and D. Greenstein, 2012, Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder: *Biol Psychiatry*, v. 72, p. 191-7.
- Shaw, P., G. Sudre, A. Wharton, D. Weingart, W. Sharp, and J. Sarlls, 2015, White matter microstructure and the variable adult outcome of childhood attention deficit hyperactivity disorder: *Neuropsychopharmacology*, v. 40, p. 746-54.
- Shen, D., and C. Davatzikos, 2003, Very high-resolution morphometry using mass-preserving deformations and HAMMER elastic registration: *Neuroimage*, v. 18, p. 28-41.

- Silk, T. J., A. Vance, N. Rinehart, J. L. Bradshaw, and R. Cunnington, 2009, Structural development of the basal ganglia in attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study: *Psychiatry Res*, v. 172, p. 220-5.
- Silva, K. L., D. L. Rovaris, P. O. Guimaraes-da-Silva, M. M. Victor, C. A. Salgado, E. S. Vitola, V. Contini, G. Bertuzzi, F. A. Picon, R. G. Karam, P. Belmonte-de-Abreu, L. A. Rohde, E. H. Grevet, and C. H. Bau, 2014, Could comorbid bipolar disorder account for a significant share of executive function deficits in adults with attention-deficit hyperactivity disorder?: *Bipolar Disord*, v. 16, p. 270-6.
- Simon, V., P. Czobor, S. Balint, A. Meszaros, and I. Bitter, 2009, Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis, *Br J Psychiatry*, v. 194: England, p. 204-11.
- Skirrow, C., G. M. Hosang, A. E. Farmer, and P. Asherson, 2012, An update on the debated association between ADHD and bipolar disorder across the lifespan: *J Affect Disord*, v. 141, p. 143-59.
- Smola, A., P. Bartelett, B. Schölkopf, and D. Schuurmans, 2000, Introduction to large margin classifiers, *Advances in Large Margin Classifier*, p. 1-28.
- Soncin, S., D. C. Brien, B. C. Coe, A. Marin, and D. P. Munoz, 2016, Contrasting emotion processing and executive functioning in attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder: *Behav Neurosci*, v. 130, p. 531-43.
- Sprooten, E., J. E. Sussmann, A. Clugston, A. Peel, J. McKirdy, T. W. Moorhead, S. Anderson, A. J. Shand, S. Giles, M. E. Bastin, J. Hall, E. C. Johnstone, S. M. Lawrie, and A. M. McIntosh, 2011, White matter integrity in individuals at high genetic risk of bipolar disorder: *Biol Psychiatry*, v. 70, p. 350-6.
- Stephenson, C. P., E. Karanges, and I. S. McGregor, 2013, Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000 to 2011: *Aust N Z J Psychiatry*, v. 47, p. 74-87.
- Strakowski, S. M., C. M. Adler, J. Almeida, L. L. Altshuler, H. P. Blumberg, K. D. Chang, M. P. DelBello, S. Frangou, A. McIntosh, M. L. Phillips, J. E. Sussman, and J. D. Townsend, 2012, The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model: *Bipolar Disord*, v. 14, p. 313-25.
- Sugranyes, G., E. de la Serna, S. Romero, V. Sanchez-Gistau, A. Calvo, D. Moreno, I. Baeza, C. M. Diaz-Caneja, T. Sanchez-Gutierrez, J. Janssen, N. Bargallo, and J. Castro-Fornieles, 2015, Gray Matter Volume Decrease Distinguishes Schizophrenia From Bipolar Offspring During Childhood and Adolescence: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, v. 54, p. 677-84.e2.
- Symms, M., H. R. Jager, K. Schmierer, and T. A. Yousry, 2004, A review of structural magnetic resonance neuroimaging: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 75, p. 1235-44.
- Tamm, L., N. Barnea-Goraly, and A. L. Reiss, 2012, Diffusion tensor imaging reveals white matter abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: *Psychiatry Res*, v. 202, p. 150-4.
- Tanenbaum, L. N., 2006, Clinical 3T MR imaging: mastering the challenges: *Magn Reson Imaging Clin N Am*, v. 14, p. 1-15.
- Tekin Erguzel, T., C. Tas, and M. Cebi, 2015, A wrapper-based approach for feature selection and classification of major depressive disorder-bipolar disorders: *Comput Biol Med*, v. 64, p. 127-37.

- Thapar, A., and M. Cooper, 2016, Attention deficit hyperactivity disorder: *Lancet*, v. 387, p. 1240-50.
- Thomas, R., S. Sanders, J. Doust, E. Beller, and P. Glasziou, 2015, Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis: *Pediatrics*, v. 135, p. e994-1001.
- Tighe, S. K., S. A. Reading, P. Rivkin, B. Caffo, B. Schweizer, G. Pearlson, J. B. Potash, J. R. Depaulo, and S. S. Bassett, 2012, Total white matter hyperintensity volume in bipolar disorder patients and their healthy relatives: *Bipolar Disord*, v. 14, p. 888-93.
- Townsend, J. D., C. A. Sugar, P. D. Walshaw, R. E. Vasquez, L. C. Foland-Ross, T. D. Moody, S. Y. Bookheimer, J. J. McGough, and L. L. Altshuler, 2013, Frontostriatal neuroimaging findings differ in patients with bipolar disorder who have or do not have ADHD comorbidity: *J Affect Disord*, v. 147, p. 389-96.
- Valera, E. M., S. V. Faraone, K. E. Murray, and L. J. Seidman, 2007, Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: *Biol Psychiatry*, v. 61, p. 1361-9.
- van der Schot, A. C., R. Vonk, R. G. Brans, N. E. van Haren, P. C. Koolschijn, V. Nuboer, H. G. Schnack, G. C. van Baal, D. I. Boomsma, W. A. Nolen, H. E. Hulshoff Pol, and R. S. Kahn, 2009, Influence of genes and environment on brain volumes in twin pairs concordant and discordant for bipolar disorder, *Arch Gen Psychiatry*, v. 66: United States, p. 142-51.
- van Ewijk, H., D. J. Heslenfeld, M. P. Zwiers, J. K. Buitelaar, and J. Oosterlaan, 2012, Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis: *Neurosci Biobehav Rev*, v. 36, p. 1093-106.
- van Ewijk, H., D. J. Heslenfeld, M. P. Zwiers, S. V. Faraone, M. Luman, C. A. Hartman, P. J. Hoekstra, B. Franke, J. K. Buitelaar, and J. Oosterlaan, 2014, Different mechanisms of white matter abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, v. 53, p. 790-9 e3.
- van Hulzen, K. J., C. J. Scholz, B. Franke, S. Ripke, M. Klein, A. McQuillin, E. J. Sonuga-Barke, J. R. Kelsoe, M. Landen, O. A. Andreassen, K. P. Lesch, H. Weber, S. V. Faraone, A. Arias-Vasquez, and A. Reif, 2016, Genetic Overlap Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder: Evidence From Genome-wide Association Study Meta-analysis: *Biol Psychiatry*.
- van Lieshout, M., M. Luman, J. Buitelaar, N. N. Rommelse, and J. Oosterlaan, 2013, Does neurocognitive functioning predict future or persistence of ADHD? A systematic review: *Clin Psychol Rev*, v. 33, p. 539-60.
- Vederine, F. E., M. Wessa, M. Leboyer, and J. Houenou, 2011, A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, v. 35, p. 1820-6.
- Vita, A., L. De Peri, and E. Sacchetti, 2009, 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, p. 807-14.
- Wang, X., Y. Jiao, T. Tang, H. Wang, and Z. Lu, 2013, Altered regional homogeneity patterns in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: *Eur J Radiol*, v. 82, p. 1552-7.

- Wardlaw, J. M., W. Brindle, A. M. Casado, K. Shuler, M. Henderson, B. Thomas, J. Macfarlane, S. Munoz Maniega, K. Lymer, Z. Morris, C. Pernet, W. Nailon, T. Ahearn, A. N. Mumuni, C. Mugruza, J. McLean, G. Chakirova, Y. T. Tao, J. Simpson, A. C. Stanfield, H. Johnston, J. Parikh, N. A. Royle, J. De Wilde, M. E. Bastin, N. Weir, A. Farrall, and M. C. Valdes Hernandez, 2012, A systematic review of the utility of 1.5 versus 3 Tesla magnetic resonance brain imaging in clinical practice and research: *Eur Radiol*, v. 22, p. 2295-303.
- Williamson, D., and C. Johnston, 2015, Gender differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A narrative review: *Clin Psychol Rev*, v. 40, p. 15-27.
- Wingo, A. P., and S. N. Ghaemi, 2007, A systematic review of rates and diagnostic validity of comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder: *J Clin Psychiatry*, v. 68, p. 1776-84.
- Wolfers, T., J. K. Buitelaar, C. Beckmann, B. Franke, and A. F. Marquand, 2015, From estimating activation locality to predicting disorder: A review of pattern recognition for neuroimaging-based psychiatric diagnostics: *Neurosci Biobehav Rev*.
- Wu, G., M. Kim, G. Sanroma, Q. Wang, B. C. Munsell, and D. Shen, 2015, Hierarchical multi-atlas label fusion with multi-scale feature representation and label-specific patch partition: *Neuroimage*, v. 106, p. 34-46.
- Wu MJ, Mwangi B, Bauer IE, Passos IC, Sanches M, Zunta-Soares GB, Meyer TD, Hasan KM, Soares JC. Identification and individualized prediction of clinical phenotypes in bipolar disorders using neurocognitive data, neuroimaging scans and machine learning. *Neuroimage*. 2017 Jan 15;145(Pt B):254-264.
- Yoncheva, Y. N., K. Somandepalli, P. T. Reiss, C. Kelly, A. Di Martino, M. Lazar, J. Zhou, M. P. Milham, and F. X. Castellanos, 2016, Mode of Anisotropy Reveals Global Diffusion Alterations in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, v. 55, p. 137-45.
- Yoshimasu, K., W. J. Barbaresi, R. C. Colligan, R. G. Voigt, J. M. Killian, A. L. Weaver, and S. K. Katusic, 2016, Adults With Persistent ADHD: Gender and Psychiatric Comorbidities-A Population-Based Longitudinal Study: *J Atten Disord*.
- Young, R. C., J. T. Biggs, V. E. Ziegler, and D. A. Meyer, 1978, A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity: *Br J Psychiatry*, v. 133, p. 429-35.
- Yu, J. S., A. Y. Xue, E. E. Redei, and N. Bagheri, 2016, A support vector machine model provides an accurate transcript-level-based diagnostic for major depressive disorder: *Transl Psychiatry*, v. 6, p. e931.
- Zanetti, M. V., M. S. Schaufelberger, J. Doshi, Y. Ou, L. K. Ferreira, P. R. Menezes, M. Scazufca, C. Davatzikos, and G. F. Busatto, 2013, Neuroanatomical pattern classification in a population-based sample of first-episode schizophrenia: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, v. 43, p. 116-25.
- Zhan, L., B. A. Mueller, N. Jahanshad, Y. Jin, C. Lenglet, E. Yacoub, G. Sapiro, K. Ugurbil, N. Harel, A. W. Toga, K. O. Lim, and P. M. Thompson, 2013, Magnetic resonance field strength effects on diffusion measures and brain connectivity networks: *Brain Connect*, v. 3, p. 72-86.

Apêndice I - Tabela com todas as medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH (n=58) e CS (n=58)

Características usadas	AUC, média (DP)	Acurácia (%), média (DP)	Sensibilidade (%), média (DP)	Especificidade (%), média (DP)	Valor Preditivo Positivo (%), média (DP)	Valor Preditivo Negativo (%), média (SD)	Taxa de Falso Positivo (%), média (DP)	Taxa de Falso Negativo (%), média (DP)	FDR (%), média (SD)	Valor de p ^a
T1 Primária	0,523 (0,05)	51,3 (0,04)	44,5 (0,06)	58,1 (0,06)	51,6 (0,05)	51,2 (0,04)	41,8 (0,06)	55,5 (0,06)	48,4 (0,05)	0,36
T1 Ampliada	0,42 (0,04)	45,4 (0,04)	34,3 (0,07)	56,5 (0,07)	44 (0,05)	46,2 (0,03)	43,5 (0,07)	65,7 (0,07)	56,0 (0,05)	0,75
DTI Primária	0,687 (0,01)	65,5 (0,01)	54,9 (0,02)	76 (0,02)	69,7 (0,02)	62,8 (0,01)	24 (0,03)	45,1 (0,02)	30,3 (0,02)	0,004
DTI Ampliada	0,679 (0,01)	63,8 (0,01)	54,9 (0,02)	72,6 (0,02)	66,8 (0,02)	61,7 (0,01)	27,4 (0,02)	45,1 (0,02)	33,2 (0,02)	0,009
T1 Primária + DTI Primária	0,711 (0,01)	64,9 (0,02)	55,8 (0,02)	73,9 (0,02)	68,2 (0,02)	62,6 (0,02)	26,1 (0,02)	44,2 (0,02)	31,8 (0,02)	0,007
T1 Ampliada + DTI Primária	0,663 (0,02)	66,2 (0,02)	56,3 (0,3)	76,1 (0,03)	70,3 (0,03)	63,5 (0,02)	23,9 (0,03)	43,7 (0,03)	29,8 (0,03)	0,003
T1 Primária + DTI Ampliada	0,684 (0,01)	64,0 (0,02)	54,9 (0,02)	73 (0,02)	67,1 (0,2)	61,8 (0,01)	27 (0,02)	45,1 (0,02)	32,9 (0,02)	0,007
T1 Ampliada + DTI Primária	0,671 (0,02)	64,4 (0,02)	55 (0,02)	73,8 (0,03)	67,8 (0,03)	61,2 (0,02)	26,2 (0,03)	45 (0,02)	32,2 (0,03)	0,007

^aSignificância estatística para a acurácia

TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; CS: controles saudáveis; AUC: área sob a curva; DP: desvio padrão; FDR: *False Discovery Rate*; T1 Primária = regiões de interesse (ROIs) para volumes de substância cinzenta e substância branca; T1 Ampliada = ROIs volumétricos com características adicionais: tamanho, forma, intensidade e textura; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial; DTI Ampliada: ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial + características adicionais: intensidade e textura;

Apêndice II - Tabela com todas as medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH (n=52) e CS (n=44) restritos aos homens

Características usadas	AUC, média (DP)	Acurácia (%), média (DP)	Sensibilidade (%), média (DP)	Especificidade (%), média (DP)	Valor Preditivo Positivo (%), média (DP)	Valor Preditivo Negativo (%), média (SD)	Taxa de Falso Positivo (%), média (DP)	Taxa de Falso Negativo (%), média (DP)	FDR (%), média (SD)	Valor de p ^a
T1 Primária	0,60 (0,03)	58,2 (0,03)	35,3 (0,06)	77,5 (0,04)	57 (0,05)	58,6 (0,04)	22,5 (0,06)	64,7 (0,05)	43 (0,05)	0,09
T1 Ampliada	0,60 (0,03)	57,3 (0,03)	29,3 (0,06)	81 (0,04)	56,6 (0,06)	57,6 (0,02)	19 (0,044)	70,8 (0,06)	43,4 (0,06)	0,11
DTI Primária	0,71 (0,01)	72,4 (0,02)	57,2 (0,01)	85,3 (0,03)	76,9 (0,03)	70,2 (0,01)	14,7 (0,03)	42,8 (0,01)	23,1 (0,03)	0,0002
DTI Ampliada	0,72 (0,01)	70,5 (0,01)	54,3 (0,02)	84,2 (0,02)	74,6 (0,03)	68,5 (0,01)	15,8 (0,02)	45,7 (0,02)	25,4 (0,03)	0,0005
T1 Primária + DTI Primária	0,74 (0,01)	74 (0,02)	58,3 (0,02)	87,3 (0,03)	79,6 (0,04)	71,2 (0,01)	12,8 (0,03)	41,7 (0,02)	20,4 (0,04)	0,0001
T1 Ampliada + DTI Primária	0,74 (0,01)	71,1 (0,02)	54,7 (0,03)	82,6 (0,03)	73,7 (0,03)	69,6 (0,01)	17,4 (0,03)	42,6 (0,03)	26,3 (0,03)	0,0003
T1 Primária + DTI Ampliada	0,72 (0,01)	70,9 (0,02)	55 (0,02)	84,4 (0,02)	74,9 (0,03)	68,9 (0,01)	15,6 (0,02)	45 (0,02)	25 (0,03)	0,0002
T1 Ampliada + DTI Primária	0,73 (0,01)	71,4 (0,02)	56,3 (0,02)	84,2 (0,02)	75,2 (0,03)	69,5 (0,01)	15,8 (0,02)	43,7 (0,020)	24,8 (0,03)	0,0003

^a **Significância estatística para a acurácia**

TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; CS: controles saudáveis; DP: desvio padrão; FDR: *False Discovery Rate*; T1 Primária = regiões de interesse (ROIs) para volumes de substância cinzenta e substância branca; T1 Ampliada = ROIs volumétricos com características adicionais: tamanho, forma, intensidade e textura; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial; DTI Ampliada: ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial + características adicionais: intensidade e textura; AUC = área sob a curva.

Apêndice III - Tabela com todas as medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TB (n=30) e CS (n=30)

Características usadas	AUC, média (DP)	Acurácia (%), média (DP)	Sensibilidade (%), média (DP)	Especificidade (%), média (DP)	Valor Preditivo Positivo (%), média (DP)	Valor Preditivo Negativo (%), média (SD)	Taxa de Falso Positivo (%), média (DP)	Taxa de Falso Negativo (%), média (DP)	FDR (%), média (SD)	Valor de p ^a
T1 Primária	0,39 (0,05)	0,43 (0,05)	37,6 (0,06)	49,2 (0,08)	41,9 (0,05)	43,5 (0,04)	50,8 (0,08)	63,4 (0,06)	58,1 (0,05)	0,77
T1 Ampliada	0,58 (0,04)	0,57 (0,05)	67,9 (0,06)	45,6 (0,08)	55,7 (0,04)	58,6 (0,06)	54,4 (0,08)	32,1 (0,06)	44,3 (0,04)	0,21
DTI Primária	0,57 (0,04)	0,57 (0,04)	69,1 (0,05)	45,3 (0,08)	56 (0,04)	59,3 (0,06)	54,7 (0,08)	30,9 (0,05)	44 (0,04)	0,18
DTI Ampliada	0,64 (0,04)	0,60 (0,05)	74,9 (0,05)	45,2 (0,09)	57,9 (0,04)	64,1 (0,06)	54,8 (0,09)	025,1 (0,05)	42,1 (0,04)	0,10
T1 Primária + DTI Primária	0,52 (0,05)	0,53 (0,05)	61 (0,07)	44,2 (0,06)	52,2 (0,04)	53,2 (0,06)	55,8 (0,06)	39 (0,07)	47,8 (0,04)	0,34
T1 Ampliada + DTI Primária	0,58 (0,04)	0,58(0,04)	68,3 (0,06)	47,4 (0,07)	56,6 (0,04)	59,9 (0,05)	52,6 (0,07)	321,7(0,06)	43,4 (0,04)	16
T1 Primária + DTI Ampliada	0,64 (0,04)	0,61 (0,04)	74,1 (0,04)	47 (0,08)	58,5 (0,04)	64,3 (0,05)	53 (0,08)	25,9 (0,04)	41,5 (0,04)	0,09
T1 Ampliada + DTI Primária	0,62 (0,04)	0,57 (0,04)	74,5 (0,05)	40,4 (0,06)	55,6 (0,03)	61,2 (0,05)	69,6 (0,06)	25,5 (0,05)	44,4 (0,04)	0,18

^a **Significância estatística para a acurácia**

TB: transtorno bipolar; CS: controles saudáveis; AUC: área sob a curva; DP: desvio padrão; FDR: *False Discovery Rate*; T1 Primária = regiões de interesse (ROIs) para volumes de substância cinzenta e substância branca; T1 Ampliada = ROIs volumétricos com características adicionais: tamanho, forma, intensidade e textura; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial; DTI Ampliada: ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial + características adicionais: intensidade e textura.

Apêndice IV - Tabela com todas as medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH (n=24) e TB (n=24)

Características usadas	AUC, média (DP)	Acurácia (%), média (DP)	Sensibilidade (%), média (DP)	Especificidade (%), média (DP)	Valor Preditivo Positivo (%), média (DP)	Valor Preditivo Negativo (%), média (SD)	Taxa de Falso Positivo (%), média (DP)	Taxa de Falso Negativo (%), média (DP)	FDR (%), média (SD)	Valor de p ^a
T1 Primária	0,68 (0,05)	65,6 (0,05)	59,4 (0,08)	71,9 (0,08)	68,2 (0,07)	64,1 (0,05)	28,1 (0,08)	40,6 (0,08)	31,8 (0,07)	0,06
T1 Ampliada	0,78 (0,05)	70,2 (0,05)	77,6 (0,07)	62,8 (0,09)	67,9 (0,06)	74 (0,07)	37,3 (0,09)	22,4 (0,07)	32,1 (0,06)	0,01
DTI Primária	0,34 (0,05)	36,4 (0,05)	26 (0,06)	46,8 (0,08)	32,7 (0,06)	38,6 (0,04)	53,2 (0,08)	74 (0,06)	67,3 (0,06)	1,00
DTI Ampliada	0,36 (0,05)	38,2 (0,05)	23,5 (0,09)	53 (0,07)	32,4 (0,09)	40,9 (0,04)	47 (0,07)	76,5 (0,09)	67,6 (0,09)	0,98
T1 Primária + DTI Primária	0,42 (0,05)	42,2 (0,05)	33,8 (0,07)	50,7 (0,07)	40,5 (0,06)	43,3 (0,04)	49,3 (0,07)	66,3 (0,07)	59,5 (0,06)	0,79
T1 Ampliada + DTI Primária	0,75 (0,05)	69,2 (0,05)	67,4 (0,08)	70,9 (0,08)	70,1 (0,06)	68,8 (0,06)	29,1 (0,08)	32,6 (0,08)	29,9 (0,06)	0,02
T1 Primária + DTI Ampliada	0,37 (0,05)	38,9 (0,05)	24,4 (0,07)	53,5 (0,08)	33,9 (0,07)	41,3 (0,04)	46,5 (0,08)	75,6 (0,07)	66,1 (0,07)	0,96
T1 Ampliada + DTI Primária	0,57 (0,05)	55,6 (0,06)	44,5 (0,09)	66,8 (0,06)	57,0 (0,07)	54,8 (0,05)	33,2 (0,06)	55,5 (0,09)	43 (0,07)	0,25

^a **Significância estatística para a acurácia**

TB: transtorno bipolar; CS: controles saudáveis; DP: desvio padrão; AUC: área sob a curva; FDR: *False Discovery Rate*; T1 Primária = regiões de interesse (ROIs) para volumes de substância cinzenta e substância branca; T1 Ampliada = ROIs volumétricos com características adicionais: tamanho, forma, intensidade e textura; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial; DTI Ampliada: ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial + características adicionais: intensidade e textura.

Apêndice V - Tabela com todas as medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH+TB (n=16) e CS (n=16)

Características usadas	AUC, média (DP)	Acurácia (%), média (DP)	Sensibilidade (%), média (DP)	Especificidade (%), média (DP)	Valor Preditivo Positivo (%), média (DP)	Valor Preditivo Negativo (%), média (SD)	Taxa de Falso Positivo (%), média (DP)	Taxa de Falso Negativo (%), média (DP)	FDR (%), média (SD)	Valor de p ^a
T1 Primária	0,89 (0,05)	80,5 (0,05)	73,2 (0,10)	87,8 (0,08)	86,5 (0,08)	77,2 (0,07)	12,2 (0,08)	26,8 (0,10)	13,5 (0,08)	0,0009
T1 Ampliada	0,71 (0,05)	65,8 (0,06)	72,7 (0,08)	58,9 (0,11)	64,4 (0,06)	68,5 (0,07)	41,1 (0,11)	27,3 (0,08)	35,6 (0,06)	0,09
DTI Primária	0,58 (0,09)	56,9 (0,08)	55,3 (0,18)	58,5 (0,11)	57,2 (0,09)	56,8 (0,08)	41,5 (0,11)	44,7 (0,11)	42,8 (0,09)	0,25
DTI Ampliada	0,42 (0,09)	43,3 (0,08)	37,3 (0,12)	49,4 (0,12)	42,1 (0,09)	43,9 (0,07)	50,6 (0,12)	62,8 (0,12)	57,9 (0,09)	0,69
T1 Primária + DTI Primária	0,43 (0,09)	43,8 (0,08)	39,6 (0,13)	47,9 (0,13)	42,8 (0,09)	44,2 (0,08)	52,1 (0,13)	60,4 (0,13)	57,2 (0,09)	0,67
T1 Ampliada + DTI Primária	0,53 (0,05)	55 (0,05)	61,4 (0,08)	48,6 (0,08)	54,5 (0,05)	55,8 (0,06)	51,4 (0,08)	38,6 (0,08)	45,5 (0,05)	0,30
T1 Primária + DTI Ampliada	0,38 (0,10)	40,8 (0,08)	35,4 (0,13)	46,2 (0,13)	39,2 (0,11)	41,5 (0,08)	53,8 (0,13)	64,6 (0,13)	60,8 (0,11)	0,80
T1 Ampliada + DTI Primária	0,37 (0,07)	42,6 (0,06)	41,8 (0,09)	43,3 (0,08)	42,3 (0,07)	42,7 (0,07)	56,7 (0,08)	58,2 (0,09)	57,7 (0,07)	0,72

^a **Significância estatística para a acurácia.**

TB: transtorno bipolar; CS: controles saudáveis; AUC: área sob a curva; DP: desvio padrão; FDR: *False Discovery Rate*; T1 Primária = regiões de interesse (ROIs) para volumes de substância cinzenta e substância branca; T1 Ampliada = ROIs volumétricos com características adicionais: tamanho, forma, intensidade e textura; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial; DTI Ampliada: ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial + características adicionais: intensidade e textura.

Apêndice VI - Tabela com todas as medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH+TB (n=16) e TDAH (n=16)

Características usadas	AUC, média (DP)	Acurácia (%), média (DP)	Sensibilidade (%), média (DP)	Especificidade (%), média (DP)	Valor Preditivo Positivo (%), média (DP)	Valor Preditivo Negativo (%), média (SD)	Taxa de Falso Positivo (%), média (DP)	Taxa de Falso Negativo (%), média (DP)	FDR (%), média (SD)	Valor de p ^a
T1 Primária	0,48 (0,06)	49,8 (0,06)	58,8 (0,09)	40,9 (0,07)	49,7 (0,05)	50 (0,08)	59,1 (0,07)	41,3 (0,09)	50,3 (0,05)	0,46
T1 Ampliada	0,74 (0,05)	70,4 (0,05)	80,9 (0,07)	59,9 (0,08)	67,1 (0,075)	76,2 (0,07)	40,1 (0,08)	19,1 (0,07)	32,9 (0,05)	0,04
DTI Primária	0,60 (0,05)	57,6 (0,05)	58,4 (0,07)	56,9 (0,10)	57,9 (0,06)	57,6 (0,05)	43,1 (0,10)	41,6 (0,07)	42,1 (0,06)	0,22
DTI Ampliada	0,61 (0,05)	57,1 (0,06)	58,5 (0,10)	55,7 (0,09)	57 (0,06)	57,6 (0,06)	44,3 (0,09)	41,5 (0,10)	43 (0,06)	0,24
T1 Primária + DTI Primária	0,65 (0,05)	62,8 (0,05)	67,4 (0,08)	58,2 (0,10)	62,1 (0,05)	64,2 (0,06)	41,8 (0,10)	32,6 (0,08)	37,9 (0,05)	0,11
T1 Ampliada + DTI Primária	0,75 (0,05)	69,9 (0,04)	82,8 (0,06)	57 (0,08)	66 (0,04)	77 (0,06)	43 (0,08)	17,3 (0,06)	34 (0,04)	0,04
T1 Primária + DTI Ampliada	0,62 (0,05)	58,3 (0,05)	60,9 (0,08)	55,7 (0,08)	58 (0,05)	58,9 (0,06)	44,3 (0,10)	39,1 (0,08)	42 (0,05)	0,21
T1 Ampliada + DTI Primária	0,69 (0,04)	61,2 (0,04)	74,8 (0,06)	47,6 (0,09)	59 (0,05)	65,2 (0,07)	52,4 (0,09)	25,3 (0,06)	41 (0,05)	0,15

^a **Significância estatística para a acurácia.**

TB: transtorno bipolar; CS: controles saudáveis; AUC: área sob a curva; DP: desvio padrão; FDR: *False Discovery Rate*; T1 Primária = regiões de interesse (ROIs) para volumes de substância cinzenta e substância branca; T1 Ampliada = ROIs volumétricos com características adicionais: tamanho, forma, intensidade e textura; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial; DTI Ampliada: ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial + características adicionais: intensidade e textura.

Apêndice VII - Tabela com todas as medidas de desempenho diagnóstico do classificador não-linear por SVM na discriminação individual entre os subgrupos TDAH+TB (n=16) e TB (n=16)

Características usadas	AUC, média (DP)	Acurácia (%), média (DP)	Sensibilidade (%), média (DP)	Especificidade (%), média (DP)	Valor Preditivo Positivo (%), média (DP)	Valor Preditivo Negativo (%), média (SD)	Taxa de Falso Positivo (%), média (DP)	Taxa de Falso Negativo (%), média (DP)	FDR (%), média (SD)	Valor de p ^a
T1 Primária	0,75 (0,06)	74,7 (0,06)	72,1 (0,09)	77,3 (0,10)	76,7 (0,08)	73,9 (0,06)	22,8 (0,10)	27,9 (0,09)	23,3 (0,08)	0,01
T1 Ampliada	0,73 (0,06)	73,1 (0,06)	77,3 (0,09)	68,9 (0,08)	71,5 (0,06)	75,7 (0,07)	31,1 (0,08)	22,8 (0,09)	28,5 (0,06)	0,02
DTI Primária	0,56 (0,04)	56 (0,04)	43,9 (0,07)	68,1 (0,06)	57,9 (0,05)	54,9 (0,04)	31,9 (0,06)	56,1 (0,07)	42,1 (0,05)	0,28
DTI Ampliada	0,55 (0,05)	54,5 (0,05)	40,2 (0,07)	68,8 (0,06)	56,2 (0,07)	53,6 (0,04)	31,2 (0,06)	59,8 (0,07)	43,8 (0,07)	0,32
T1 Primária + DTI Primária	0,59 (0,05)	58,7 (0,05)	45,0 (0,07)	72,4 (0,06)	62,1 (0,06)	56,9 (0,04)	27,6 (0,06)	55,0 (0,07)	37,9 (0,06)	0,20
T1 Ampliada + DTI Primária	0,68 (0,06)	67,5 (0,06)	72,3 (0,11)	62,8 (0,07)	66,0 (0,05)	70,3 (0,09)	37,2 (0,07)	27,8 (0,11)	34,0 (0,05)	0,06
T1 Primária + DTI Ampliada	0,56 (0,04)	55,7 (0,04)	41,7 (0,06)	69,6 (0,05)	57,8 (0,05)	54,5 (0,03)	30,4 (0,05)	58,3 (0,06)	42,2 (0,05)	0,28
T1 Ampliada + DTI Primária	0,59 (0,06)	59,3 (0,06)	52,6 (0,10)	66,1 (0,06)	60,6 (0,06)	58,6 (0,06)	33,9 (0,06)	47,4 (0,10)	39,4 (0,06)	0,18

^a **Significância estatística para a acurácia.**

TB: transtorno bipolar; CS: controles saudáveis; AUC: área sob a curva; DP: desvio padrão; FDR: *False Discovery Rate*; T1 Primária = regiões de interesse (ROIs) para volumes de substância cinzenta e substância branca; T1 Ampliada = ROIs volumétricos com características adicionais: tamanho, forma, intensidade e textura; DTI Primária = ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial; DTI Ampliada: ROIs de anisotropia fracional, trace, difusividade radial e difusividade axial + características adicionais: intensidade e textura.

Apêndice VIII – Mapas espaciais discriminatórios mostrando o padrão de regiões de SC usadas pelo classificador linear por SVM para discriminar os subgrupos TDAH (n=58) dos CS (n=58). As regiões de SC foram identificadas selecionando os valores do vetor de peso a $p < 0,05$ (não corrigido para comparações múltiplas). A cor vermelha (pesos positivos) indica maiores valores para os TDAH em relação aos CS. A cor azul (pesos negativos) indica maiores valores para os CS em relação aos pacientes com TDAH. TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; CS: controles saudáveis; SC: volume de substância cinzenta; SVM: *support vector machine*.

Apêndice IX – Mapas espaciais discriminatórios mostrando o padrão de regiões de SB usadas pelo classificador linear por SVM para discriminar os subgrupos TDAH (n=58) dos CS (n=58). As regiões de SB foram identificadas selecionando os valores do vetor de peso a $p < 0,05$ (não corrigido para comparações múltiplas). A cor vermelha (pesos positivos) indica maiores valores para os TDAH em relação aos CS. A cor azul (pesos negativos) indica maiores valores para os CS em relação aos pacientes com TDAH. TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; CS: controles saudáveis; SB: volume de substância branca; SVM: *support vector machine*.

Apêndice X – Tabela com as regiões volumétricas cerebrais que apresentaram o melhor poder de discriminação entre os subgrupos TDAH (n=58) e CS (n=58) na classificação por SVM linear

		Hemisfério	Coordenadas MNI (x y z [*])			Tamanho do cluster (mm ³)
SC TDAH > CS						
Lobo frontal	Giro precentral	Direito	14.37	-32.39	49.87	1168
	Giro frontal superior	Direito	28.12	10.84	66.95	632
		Esquerdo	-64.1	3.77	24.69	1480
	Giro frontal médio	Esquerdo	-34.79	21.3	31.81	392
	Polo frontal	Direito	21.97	70.39	-4.83	536
		Esquerdo	-11.12	70.79	13.45	168
	Córtex motor suplementar	Direito	11.94	9.72	48.5	288
	Córtex orbito-frontal	Esquerdo	-9.17	31.5	-32.83	48
Lobo parietal	Giro angular	Direito	34.25	-73.12	44.4	464
		Esquerdo	-36.04	-65.15	55.17	768
	Giro pós-central	Direito	66.77	-19.5	47.5	256
		Esquerdo	-34.5	-37.5	69.5	32
	Lóbulo parietal superior	Direito	22.94	-55.34	31.78	200
		Esquerdo	-42.96	-70.76	36.81	312
Lobo temporal	Plano temporal	Esquerdo	-46.68	-31.41	11.41	88
	Polo temporal	Direito	43.41	14.23	-49.5	176
	Giro temporal superior	Direito	48.5	-1.5	-17.5	88
	Giro temporal médio	Esquerdo	-67.96	-40	2.22	1048
	Giro temporal inferior	Direito	45.43	-13.43	-34.02	216
	Giro fusiforme	Direito	41	-14	-45	32
Lobo occipital	Córtex calcarino	Esquerdo	-19.77	-77.77	11.73	260
	Giro occipital médio	Direito	55.5	-74	32	32
		Esquerdo	-55.75	-82.75	12.75	128
	Polo occipital	Direito	5.93	-90.93	17.07	56
	Cuneo	Direito	9.83	-79.83	23.17	48

Cerebelo		Direito	24.42	-50.92	-26.22	4720
		Esquerdo	-20.37	-55.66	-22.51	4841
Ínsula anterior		Esquerdo	-33.26	23.5	1.95	232
Tálamo		Esquerdo	-0.88	-11.5	5.27	616
Giro do cíngulo		Esquerdo	-13.5	34	9	32
SC TDAH < CS						
Lobo frontal	Giro frontal superior	Direito	2.54	63.26	29.86	568
		Esquerdo	-6.55	57.48	-1.32	2512
	Giro frontal médio	Direito	40.39	39.65	22.13	1369
		Esquerdo	-46.9	19.1	50.9	40
	Giro frontal inferior	Esquerdo	-41.69	14.54	18.06	216
	Córtex motor suplementar	Direito	10.5	-9	57.42	352
	Giro orbital posterior	Direito	33.36	41.07	-17.5	112
	Medial orbital gyrus	Direito	11.25	13.25	-19.25	64
	Polo frontal	Esquerdo	-42.03	40.11	-9.59	521
	Giro precentral	Direito	21.3	-26.2	60.65	416
Lobo parietal	Lóbulo parietal superior	Direito	24.81	-56.09	65.5	888
		Esquerdo	-23.3	-58.32	68.08	4032
	Giro angular	Direito	38.5	-54.67	35.67	96
		Esquerdo	-54.9	-56.89	45.87	1192
	Precuneo	Direito	0.27	-66.42	29.58	104
Lobo temporal	Polo temporal	Direito	29.14	7.21	-32.5	3696
	Giro temporal superior	Direito	57.96	-39.82	9.71	1792
		Esquerdo	-35.4	2.95	-21.05	2216
	Giro temporal médio	Direito	55.07	-60.93	17.21	224
		Esquerdo	-60.44	-21.65	-19.02	264
	Giro fusiforme	Direito	48.32	-60.32	-8.79	136
	Giro parhipocampal	Direito	25.77	-20.7	-31.9	120
		Esquerdo	-23.61	1.28	-32.94	144
	Amígdala	Direito	28	-5	-20	32
Lobo occipital	Giro fusiforme	Esquerdo	-25.55	-83.44	-13.33	1362
	Opérculo central	Direito	48.56	-0.44	2.38	136

		Esquerdo	-58.94	-17.04	15.66	1304
	Giro occipital inferior	Direito	47.69	-84.99	4.16	472
	Giro occipital médio	Esquerdo	-43.22	-74.72	23.28	144
	Polo occipital	Direito	18.32	-103.5	23.05	160
Giro do cíngulo		Direito	22.91	-49.54	7.4	2620
		Esquerdo	0.12	13.97	32.41	1624
Hipotálamo		Esquerdo	-1.27	0.12	-17.09	1104
Cerebelo		Esquerdo	-35.47	-46.06	-59.31	849
Ínsula anterior		Direito	34.55	22.6	4.5	168
WM						
ADHD > HC						
Lobo frontal	Polo frontal	Direito	22.5	45.36	-4.07	56
		Esquerdo	-15.65	45.89	-12.31	2847
	Giro frontal superior	Direito	23.15	18.38	52.85	248
	Giro frontal medial	Direito	12.2	61.79	5.78	1264
		Esquerdo	-11.72	61.83	11.5	144
	Giro frontal médio	Esquerdo	-37.36	28.64	31.64	56
	Giro frontal inferior	Direito	53.9	23.1	3.9	80
		Esquerdo	-25.99	11.31	-22.34	968
	Giro precentral	Esquerdo	-2.57	-29.38	77.02	304
Lobo parietal	Lóbulo parietal superior	Esquerdo	-30.93	-59.65	50.49	2360
	Lóbulo parietal inferior	Direito	50.3	-29.83	42.28	440
	Precuneo	Direito	33.95	-74.39	37.8	2208
	Giro poscentral	Direito	10.18	-41.74	65.02	400
		Esquerdo	-26.5	-38.17	63.33	96
	Giro angular	Esquerdo	-41.34	-73.37	36.03	1377
Lobo temporal	Amígdala	Direito	29.12	3.74	-16.25	4368
	Giro parhipocampal	Esquerdo	-27.82	-20.38	-27.66	608
	Polo temporal	Esquerdo	-44.53	8.22	-41.66	512
	Giro temporal superior	Esquerdo	-61.69	-25.17	8.64	456
	Giro temporal médio	Direito	52.34	8.17	-37.03	576
		Esquerdo	-63.3	-39.3	-0.03	120
	Giro temporal inferior	Esquerdo	-47.83	-65.35	-5.5	296
Lobo occipital	Polo occipital	Direito	23.94	-97.58	4.31	4080

		Esquerdo	-39.5	-95.5	0.5	32
	Giro fusiforme	Esquerdo	-42.84	-73.24	-19.01	752
	Giro occipital médio	Esquerdo	-50.14	-80.41	9.68	392
	Cuneus	Direito	15.23	-86.41	26.14	88
		Esquerdo	-27.17	-85.5	34.17	48
	Lingual gyrus	Direito	17.32	-70.05	2.32	88
		Esquerdo	-3.5	-88.5	-2.5	32
Cerebelo		Direito	48.27	-62.47	-29.45	4600
		Esquerdo	-22.01	-80.94	-41.77	9297
Corpo caloso		Direito	14.5	-49.29	18.29	336
		Esquerdo	-4.4	-38.75	9.78	2816
Sagittal stratum		Esquerdo	-36.71	-26.74	-5.34	1320
Insula		Direito	28.08	-24.4	19.21	248
Thalamus		Esquerdo	-9.94	-4.14	-3.34	200
Anterior limb of internal capsule		Direito	35.06	-26.39	2.28	72
Tronco cerebral		Direito	9.28	-25.28	-50.61	72
		Esquerdo	-0.08	-36.31	-56.68	1400
Corona radiata superior		Direito	15.9	9.7	40.5	40
		Esquerdo	-23.53	1.21	30.19	888
Cíngulo		Direito	19.4	-33.89	42.93	488
		Esquerdo	-20.2	-58.9	7.9	272
Fornix		Direito	1.5	-9.1	16.1	40
<i>WM</i> <i>ADHD < HC</i>						
Lobo frontal	Giro frontal médio	Direito	40.35	42.94	19.36	3297
		Esquerdo	-34.75	48.75	3.25	64
	Giro frontal medial	Direito	4.43	33.3	41.43	120
		Esquerdo	-14.51	18.79	47.07	1352
	Giro frontal inferior	Esquerdo	-46.69	-10.95	18.06	1968
Lobo parietal	Giro poscentral	Direito	55.84	-5.38	18.33	2304
	Lóbulo parietal superior	Esquerdo	-23.39	-56.44	65.02	1128
	Giro supramarginal	Esquerdo	-48.6	-50.53	41.11	944
Lobo temporal	Giro temporal superior	Direito	49.37	20.44	-23.76	248
		Esquerdo	-53.25	-19.12	-4.31	704

Lobo occipital	Polo occipital	Esquerdo	-12.04	-89.77	39.25	384
	Giro fusiforme	Direito	24.95	-54.17	-10.95	264
		Esquerdo	-26.07	-84.07	-10.07	56
Cíngulo		Direito	0.22	22.67	28.22	228
		Esquerdo	-5.35	-57.8	29.3	472
Prosencéfalo basal		Esquerdo	-7.93	3.07	-18.36	56
Corpo caloso		Esquerdo	-26.07	-84.07	-10.07	56
Ramo anterior da cápsula interna		Esquerdo	-17.5	10.5	13.5	32

* x y z = coordenadas de pico.

SC: volume de substância cinzenta; SB: volume da substância branca; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; CS: controles saudáveis; SVM: *support vector machine*.

Apêndice XI – Mapas espaciais discriminatórios mostrando o padrão de regiões de FA usadas pelo classificador linear por SVM para discriminar os subgrupos TDAH (n=58) dos CS (n=58). As regiões de FA foram identificadas selecionando os valores do vetor de peso a $p < 0,05$ (não corrigido para comparações múltiplas). A cor vermelha (pesos positivos) indica maiores valores para os TDAH em relação aos CS. A cor azul (pesos negativos) indica maiores valores para os CS em relação aos pacientes com TDAH. TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; CS: controles saudáveis; FA: anisotropia fracional;; SVM: *support vector machine*.

Apêndice XII – Mapas espaciais discriminatórios mostrando o padrão de regiões de TR usadas pelo classificador linear por SVM para discriminar os subgrupos TDAH (n=58) dos CS (n=58). As regiões de SC foram identificadas selecionando os valores do vetor de peso a $p < 0,05$ (não corrigido para comparações múltiplas). A cor vermelha (pesos positivos) indica maiores valores para os TDAH em relação aos CS. A cor azul (pesos negativos) indica maiores valores para os CS em relação aos pacientes com TDAH. TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; CS: controles saudáveis; TR: trace; SVM: *support vector machine*.

Apêndice XIII– Regiões de DTI que apresentaram a o melhor poder de discriminação entre os subgrupos TDAH (n=52) e CS (n=44) restritos ao gênero masculino na classificação por SVM linear

	Hemisfério	Coordenadas MNI (x y z*)			Tamanho do cluster (mm ³)
<i>FA</i> <i>TDAH > CS</i>					
Trato corticoespinal	Direito	26.19	-9.7	28.84	280
	Esquerdo	-22.22	-18.65	57.63	1080
Fascículo longitudinal superior	Direito	32.83	-28.17	35.44	288
	Esquerdo	-51.76	-47.09	-13.02	576
Fascículo longitudinal inferior	Direito	52.17	4.83	-25.5	48
Radiação talâmica anterior	Direito	17.83	-51.17	46.17	48
	Esquerdo	-5.95	-21.77	16.68	88
Cíngulo	Direito	11.61	-5.17	39.41	600
	Esquerdo	-8.1	-43.7	28.5	40
Pedúnculo cerebelar médio	Esquerdo	-23.5	-55.59	-37.86	176
Tronco cerebral	Esquerdo	-7.94	-22.02	-30.61	632
<i>FA</i> <i>TDAH < CS</i>					
Fascículo longitudinal superior	Direito	54.26	4.57	23.08	672
	Esquerdo	-39.68	-49.96	11.75	1064
Fascículo longitudinal inferior	Direito	52.98	-22.72	3.83	352
	Esquerdo	-46.31	-23.96	0.08	952
Fórceps maior	Esquerdo	-14.16	-80.45	11.49	672
Fórceps menor	Direito	13.5	47.1	17.7	40
Cíngulo	Direito	13.89	27.72	36.06	288
	Esquerdo	-14.32	-47.62	40.79	272
Fascículo fronto-occipital inferior	Esquerdo	-39.21	21.85	14.74	136
Radiação talâmica anterior	Direito	31.17	34.67	20.67	96
	Esquerdo	-27.5	34.5	19.83	48
<i>TR</i> <i>TDAH > CS</i>					

Radiação talâmica anterior	Direito	21.21	34.31	18.9	2144
Corona radiata superior	Esquerdo	-22.07	8.3	36.71	1784
Fórceps maior	Direito	19.58	-82.88	5.95	640
Fórceps menor	Direito	15	59	15.5	32
	Esquerdo	-23.7	39.31	12.74	1288
Trato corticoespinal	Esquerdo	-23.24	-15.78	8.41	1280
Fascículo longitudinal superior	Direito	46.14	-37.54	16.1	272
	Esquerdo	-44.67	-55.5	13.17	304
TR TDAH < CS					
Corpo caloso	Direito	13.26	-38.42	13.14	600
	Esquerdo	-6.83	-26.36	15.85	2304
Fascículo fronto-occipital inferior	Direito	28.15	48.23	-4.81	696
	Esquerdo	-24.83	49.72	-5.5	728
Tronco cerebral	Direito	0.5	-30.75	-36.75	64
	Esquerdo	-2.43	-25.09	-12.37	2184
Radiação talâmica posterior	Esquerdo	-28.71	-69.43	5.21	1472
Radiação talâmica anterior	Direito	19.79	61.21	-0.36	112
	Esquerdo	-27.54	-37.42	4.25	440
Fascículo longitudinal superior	Direito	52.38	-21.48	-19.55	608
	Esquerdo	-49.4	-23.47	32.09	512
Fascículo longitudinal inferior	Direito	30.63	-71.98	38.93	184
Cíngulo	Direito	6.07	14.93	42.5	56
	Esquerdo	-25.54	-39.46	-6.72	184
Pedúnculo cerebelar médio	Esquerdo	-17.7	-71.03	-37.77	120
Trato corticoespinal	Esquerdo	-19.59	-22.86	-6.95	88
Fascículo uncinado	Esquerdo	-25.1	19.5	-16.5	128

* x y z = coordenadas de pico.

FA: anisotrópica fracional; TR: trace; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; CS: controles saudáveis; SVM: *support vector machine*.

Apêndice XIV – Mapas espaciais discriminatórios mostrando o padrão de regiões de SC usadas pelo classificador linear por SVM para discriminar os subgrupos TDAH (n=52) dos CS (n=44) restritos ao gênero masculino. As regiões de SC foram identificadas selecionando os valores do vetor de peso a $p < 0,05$ (não corrigido para comparações múltiplas). A cor vermelha (pesos positivos) indica maiores valores para os TDAH em relação aos CS. A cor azul (pesos negativos) indica maiores valores para os CS em relação aos pacientes com TDAH.

TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; CS: controles saudáveis; SC: volume de substância cinzenta; SVM: *support vector machine*.

Apêndice XV – Mapas espaciais discriminatórios mostrando o padrão de regiões de SB usadas pelo classificador linear por SVM para discriminar os subgrupos TDAH (n=52) dos CS (n=44) restritos ao gênero masculino. As regiões de SB foram identificadas selecionando os valores do vetor de peso a $p < 0,05$ (não corrigido para comparações múltiplas). A cor vermelha (pesos positivos) indica maiores valores para os TDAH em relação aos CS. A cor azul (pesos negativos) indica maiores valores para os CS em relação aos pacientes com TDAH.

TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; CS: controles saudáveis; SB: volume de substância branca; SVM: *support vector machine*.

Apêndice XVI – Mapas espaciais discriminatórios mostrando o padrão de regiões de FA usadas pelo classificador linear por SVM para discriminar os subgrupos TDAH (n=52) dos CS (n=44) restritos ao gênero masculino As regiões de SC foram identificadas selecionando os valores do vetor de peso a $p < 0,05$ (não corrigido para comparações múltiplas). A cor vermelha (pesos positivos) indica maiores valores para os TDAH em relação aos CS. A cor azul (pesos negativos) indica maiores valores para os CS em relação aos pacientes com TDAH.

TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; CS: controles saudáveis; FA: anisotropia fracional; SVM: *support vector machine*.

Apêndice XVII – Mapas espaciais discriminatórios mostrando o padrão de regiões de TR usadas pelo classificador linear por SVM para discriminar os subgrupos TDAH (n=52) dos CS (n=44) restritos ao gênero masculino. As regiões de SC foram identificadas selecionando os valores do vetor de peso a $p < 0,05$ (não corrigido para comparações múltiplas). A cor vermelha (pesos positivos) indica maiores valores para os TDAH em relação aos CS. A cor azul (pesos negativos) indica maiores valores para os CS em relação aos pacientes com TDAH. TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; CS: controles saudáveis; TR: trace; SVM: *support vector machine*.