DANIELLE SOARES BIO

**A associação entre traumas na infância,
funcionamento cognitivo e morfologia cerebral
em pacientes com transtorno bipolar tipo I**

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

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno

Coorientador: Prof. Dr. Marcio Gehardt Soeiro de
Souza

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

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Bio, Danielle Soares

A associação entre traumas na infância,
funcionamento cognitivo e morfologia cerebral em
pacientes com transtorno bipolar tipo I / Danielle
Soares Bio. -- São Paulo, 2018.

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

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Ricardo Alberto Moreno.

Coorientador: Marcio Gehardt Soeiro de Souza.

Descritores: 1.Transtorno bipolar 2.Maus-tratos
infantis 3.Neuropsicologia 4.Cognição social
5.Manifestações neurocomportamentais 6.Morfologia
cerebral 7.Traumas na infância 8.Espectroscopia de
ressonância magnética

USP/FM/DBD-476/18

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico este trabalho a meus pais por serem os maiores exemplos de luta e dedicação que eu poderia ter, a meu marido pela cumplicidade, amor, apoio, incentivo e força e a meus filhos por suportarem os momentos de cansaço e ausência.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno**, orientador desta tese, pelo apoio e confiança em meu trabalho e por me incentivar a trilhar os caminhos da pesquisa científica.

Ao **Prof. Dr. Marcio Gehardt Soeiro de Souza**, pela parceria de tantos anos, por acreditar em minha competência e me incentivar a sempre buscar novos desafios.

À **Equipe do Programa Transtornos Afetivos - GRUDA**, em especial, à psicóloga Denise Petresco David e ao psiquiatra Giovani Missio que colaboraram para que a coleta dos dados fosse possível.

A meus pais, **Daniel e Cecília**, por seu amor incondicional, por todo o esforço que fizeram para que eu pudesse estudar e por todo o incentivo para que eu alcançasse os objetivos mais distantes. Obrigada por se orgulharem de mim, me apoiarem em todas as minhas escolhas e darem todo o suporte que preciso todos os dias.

A minha irmã, **Cibelle**, por ser mais que uma irmã, uma companheira na jornada da vida, uma incentivadora e amiga.

A minha avó, **Maria Luiza**, por toda a torcida, por sentir tanto orgulho de seus netos e bisnetos e por todas as orações, sobretudo nos momentos de grande ansiedade e incertezas.

A meu marido, **Daniel**, que me incentiva a seguir em frente mesmo quando tenho vontade de desistir, que me tranquiliza e me faz pensar as dificuldades por ângulos diferentes, que sempre foi compreensivo com minhas ausências e impaciências, que se interessa por meus interesses e que me ajuda com seus conhecimentos tecnológicos.

A meus filhos, **Júlia e Lucas**, que nasceram durante o período de execução deste doutorado e precisaram dividir o tempo das brincadeiras com meus estudos, ensinando-me que com organização tudo é possível e que não existe amor mais puro e verdadeiro que o dos filhos.

A todos **meus amigos**, por sua compreensão e apoio nos momentos de maior estresse e sobrecarga.

À **FAPESP**, pelo apoio financeiro a esta tese, na forma de bolsa de doutorado (processo número: 2014/03233-9), no período entre 01 de junho de 2014 e 15 de setembro de 2017.

“A viagem da descoberta consiste não em achar novas paisagens, mas em ver com novos olhos”.

(Marcel Proust 1871 - 1922)

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertação, tese e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso e Valéria Vilhena. 3ªed. 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 Abreviaturas e Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Maus-tratos na infância e suas consequências	5
1.2	Influência dos maus-tratos na infância no desenvolvimento cerebral.....	13
1.3	Influência dos maus-tratos na infância no funcionamento cognitivo.....	20
1.4	Influência dos maus-tratos na infância na morfologia cerebral	25
1.5	Maus-tratos na infância e suas consequências no TB	32
1.6	Influência dos maus-tratos na infância no funcionamento cognitivo de portadores de TB	34
1.7	Influência dos maus-tratos na infância na morfologia cerebral de portadores de TB	39
2	JUSTIFICATIVA.....	46
3	OBJETIVO.....	50
4	HIPÓTESES.....	52
5	MATERIAL E MÉTODO.....	55
5.1.	Procedimentos	57
5.2.	Aspectos Éticos	59
5.3.	Instrumentos de Avaliação	59
5.4.	Caracterização da Amostra.....	73
6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	75
7	RESULTADOS	79
7.1	Caracterização dos maus-tratos na infância no TB e suas consequências	81
7.2	Influência dos maus-tratos na infância no funcionamento cognitivo de portadores de TB	89
7.3	Influência dos maus-tratos na infância na morfometria cerebral de portadores de TB	93

7.4	Associação entre maus-tratos na infância, funcionamento cognitivo e morfometria cerebral	107
8	DISCUSSÃO	121
8.1	Maus-tratos na infância no portador de TB e suas consequência	122
8.2	Influência dos maus-tratos na infância no funcionamento cognitivo de portadores de TB	126
8.3	Influência dos maus-tratos na infância na morfometria cerebral de portadores de TB	132
8.4	Associação entre maus-tratos na infância, funcionamento cognitivo e morfometria cerebral no TB	136
9	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	142
10	CONCLUSÕES	146
11	REFERÊNCIAS	150

LISTAS

ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA -	Análise de Variância
APA -	Associação Psiquiátrica Americana
CB -	Cubos
COWAT -	Teste de Fluência Verbal
CTQ -	Questionário sobre traumas na Infância - <i>Childhood Trauma Questionnaire</i>
DD -	ordem direta do Subtestes Dígitos do WAIS-III
DI -	ordem inversa do Subtestes Dígitos do WAIS-III
DP -	Desvio-Padrão
DSM-IV -	Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais - Quarta Edição
FCR -	Figura Complexa de Rey
FE -	Funções Executivas
FEEST	<i>Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Tests</i>
GLM -	Modelo Linear Geral
HAM-D -	Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton
IC de 95% -	intervalo de confiança de 95%
IPq-HC-FMUSP -	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
MRI -	Ressonância Magnética
MTI -	Maus-tratos na Infância
NL -	Subtestes Número/Letra do WAIS-III
OMS -	Organização Mundial de Saúde
OR -	Razão de Chances

REF -	Reconhecimento de Emoções Faciais
RM -	Subtestes Raciocínio Matricial do WASI
SBM -	<i>Surface-based Morphometry</i> ou Morfometria de Superfície
SCWT -	<i>Stroop Color – Word Test</i>
SCWT-I -	primeiro cartão do <i>Stroop Color – Word Test</i>
SCWT-II -	segundo cartão do <i>Stroop Color – Word Test</i>
SCWT-III -	terceiro cartão do <i>Stroop Color – Word Test</i>
SEM	Subtestes Semelhanças do WASI
TB -	Transtorno Bipolar
TDM -	Transtorno Depressivo Maior
TMT	<i>Trail Making Test</i>
TMT-A	<i>Trail Making Test</i> - parte A
TMT-B	<i>Trail Making Test</i> - parte B
USA -	Estados Unidos da América
VBM -	<i>Voxel-based Morphometry</i> ou Morfometria Baseada em Voxel
VOC	Subtestes Vocabulário do WASI
WASI -	Escala Wechsler Abreviada de Inteligência
WAIS-III -	Escala de inteligência Wechsler para adultos
WCST -	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WCST-A -	total de acertos do <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WCST-C -	total de categorias do <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WCST-E -	total de erros do <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WCST-ENP -	total de erros não perseverativos do <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WCST-EP -	total de erros perseverativos do <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WCST-PS -	total de perdas de set do <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WCST-RP -	total de respostas perseverativas do <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
YMRS -	<i>Yong Mania Rating Scale</i>

TABELAS

Tabela 1 -	Caracterização da Amostra	83
Tabela 2 -	Associação entre TB e exposição aos maus-tratos na infância de acordo com a gravidade	86
Tabela 3 -	Comparação dos resultados das medidas de funcionamento cognitivo entre os três grupos	90
Tabela 4 -	Comparação dos resultados das medidas de cognição social entre os três grupos.....	91
Tabela 5 -	Impacto do tipo de maus-tratos sofrido na infância no funcionamento cognitivo dos pacientes com TB	93
Tabela 6 -	Comparação da morfometria cerebral (volume em mm ³) entre os três grupos	95
Tabela 7 -	Comparação da morfometria cerebral (área em mm ²) entre os três grupos	97
Tabela 8 -	Comparação da morfometria cerebral (espessura em mm) entre os três grupos.....	100
Tabela 9 -	Comparação da área cortical do Hemisfério Direito entre os grupos TB sem MTI e TB com MTI - clusters com diferenças estatisticamente significativas	104
Tabela 10 -	Impacto do tipo de maus-tratos sofrido na infância na morfologia cerebral dos pacientes com TB.....	106
Tabela 11 -	Correlação entre maus-tratos sofridos na infância, funcionamento cognitivo e morfologia cerebral (volume) nos pacientes com TB e nos controles	108
Tabela 12 -	Correlação entre maus-tratos sofridos na infância, funcionamento cognitivo e morfologia cerebral (área) nos pacientes com TB e nos controles	114
Tabela 13 -	Correlação entre maus-tratos sofridos na infância, funcionamento cognitivo e morfologia cerebral (espessura) nos pacientes com TB e nos controles	120

FIGURAS

Figura 1 -	Resultados sobre adversidades na infância do <i>São Paulo Megacity Mental Health Survey</i> adaptada de Côelho et al. (2018)	10
Figura 2 -	Psicobiologia da Negligência na Infância, adaptado de De Bellis (2005)	17
Figura 3 -	Circuitos cerebrais envolvidos na fisiopatologia do TB, adaptado de Strakowski et al. (2005)	40
Figura 4 -	Atlas cortical ‘Desikan-Killiany’ adaptado de Desikan et al. (2009)	72
Figura 5 -	Comparação da área cortical do Hemisfério Direito entre os grupos TB sem MTI e TB com MTI	103

RESUMO

Bio DS. *A associação entre traumas na infância, funcionamento cognitivo e morfologia cerebral em pacientes com transtorno bipolar tipo I* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: O transtorno bipolar (TB) é um problema crônico, de evolução cíclica, altamente prevalente na população geral e está associado a importante incapacitação dos pacientes e a déficits cognitivos e funcionais, constituindo, assim, um importante problema de saúde pública. A etiologia do TB parece ser multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos e ambientais; estudos apontam que a predisposição para manifestação de episódios pode advir da exposição a maus-tratos na infância (MTI), que comprometem o desenvolvimento emocional, cerebral e cognitivo das crianças e estão presentes em 30% a 60% dos portadores de TB. No TB, os MTI vem sendo associados com idade de início mais precoce, pior evolução clínica, maior incidência de comorbidades, apesar da literatura ser escassa e não conclusiva, tem sido associado também a alterações do funcionamento cognitivo e da morfologia cerebral. **Objetivo:** Investigar se o perfil cognitivo e a morfometria cerebral de portadores de TBI eutímicos diferencia-se com a exposição ou não a maus-tratos sofridos na infância. **Método:** 75 portadores de TBI eutímicos, com idades entre 18 e 45 anos, atendidos no ambulatório do Programa de Transtornos Afetivos (GRUDA) IPq-HC-FMUSP, sendo 32 sem história de MTI e 43 com história de MTI, de acordo com o ponto de corte do *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ) e 46 voluntários sadios do ponto de vista físico e mental, com idades entre 18 e 45 anos, sem história de MTI de acordo com o CTQ e sem parentes de primeiro grau com transtornos psiquiátricos foram submetidos a uma bateria de testes neuropsicológicos que avaliou as funções atencionais, mnêmicas, executivas e cognição social e a um estudo de imagem por ressonância magnética. **Resultados:** Os resultados apontaram para uma diferença de desempenho cognitivo entre os grupos em uma das medidas de flexibilidade mental ($p=0,04$), em uma de raciocínio matricial ($p=0,035$) e na capacidade de reconhecimento de emoções faciais de tristeza (REF, $p=0,022$). Em relação à morfometria cerebral, pôde-se observar que o volume do Núcleo Caudado apresentou diferença estatisticamente significativa entre os três grupos, tanto no hemisfério direito ($p=0,002$) como no esquerdo ($0,008$). No hemisfério esquerdo, a área do Órbita Frontal Medial ($p=0,0466$), a área do Pré-cuneo ($p=0,0193$) e a área do Parietal Superior ($p=0,0063$) apresentaram diferenças estatisticamente significativas. No hemisfério direito, a área do Órbita Frontal Medial ($p=0,0200$), a área do Pré-cuneo ($p=0,0337$), a área do Parietal Superior ($p=0,0007$), a espessura da Parte Triangular do Córtex Frontal ($p=0,0013$), a espessura do Pré-central ($p=0,0307$) e a espessura do Frontal Superior ($p=0,0425$) apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Por fim, a partir de uma análise exploratória, pôde-se observar que no grupo de portadores de TB com MTI os resultados apontam para possíveis associações entre regiões cerebrais e desempenhos cognitivos, sendo elas: volume do Hipocampo Direito e o TMT-B ($p_{interação}= 0,002$, $r = -0,40$, $pr=0,013$), área do Giro Superior Frontal Direito e o SCWT-I ($p_{interação}= 0,0008$, $r = -0,36$, $pr=0,0185$), área do Órbita Frontal Medial Esquerdo e o FCR-cópia ($p_{interação}= 0,004$, $r = 0,49$, $pr=0,014$), espessura do Órbita Frontal Medial Direito e COWAT-total ($p_{interação}= 0,004$, $r = 0,46$, $pr=0,003$), espessura do Frontal Medial Rostral Esquerdo

e WCST-erros ($p_{\text{interação}} = 0,007$, $r = -0,42$, $pr=0,007$). **Conclusões:** Apesar da limitação do tamanho amostral e do número de comparações estatísticas realizadas, este é o primeiro estudo a avaliar a associação entre MTI, funcionamento cognitivo e morfometria cerebral. Os resultados foram sugestivos de que a magnitude das correlações entre as características morfométricas e cognitivas podem ser moduladas pela exposição a MTI e pelo *status* de caso (portador de TB).

Descritores: transtorno bipolar; maus-tratos infantis; neuropsicologia; cognição social; manifestações neurocomportamentais; morfologia cerebral; traumas na infância; ressonância magnética estrutural.

ABSTRACT

Bio DS. *The association between childhood traumas, cognitive functioning and cerebral morphology in patients with type I bipolar disorder* [thesis]. São Paulo, “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Introduction: Bipolar disorder (BD) is a chronic, cyclically-evolving problem that is highly prevalent in the general population and is associated with significant disability of the patients and cognitive and functional deficits, thus constituting an important public health problem. The etiology of BD seems to be multifactorial, resulting from the interaction between genetic and environmental factors, and studies show that the predisposition to the manifestation of episodes of BD may result from exposure to childhood maltreatment (CM), which compromises the emotional, cerebral and cognitive development and seems to be present in between 30 and 60% of BD patients. In BD, CM have been associated with earlier onset age, worse clinical course, higher incidence of comorbidities and, although the literature is scarce and not conclusive, it has also been associated with changes in cognitive function and brain morphology. **Objective:** To investigate whether the cognitive profile and the brain morphometry of patients with euthymic BD differ between those exposed or non-exposed to CM. **Method:** 75 euthymic BD patients, aged between 18 and 45 years, attended at the ambulatory of the Affective Disorders Program (GRUDA) IPq-HC-FMUSP, 32 of which had no history of CM and 43 with a positive history of CM according to the cut-off of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) and 46 physically and mentally healthy volunteers, aged 18-45 years, with no history of CM according to the CTQ and no first-degree relatives with psychiatric disorders were submitted to a battery of neuropsychological tests that evaluated attentional, mnemonic, executive, and social cognition functions and a study of magnetic resonance imaging. **Results:** The results point to a difference in cognitive performance between groups in one of the measures of mental flexibility ($p = 0.04$), in one of matrix reasoning ($p = 0.035$) and in the ability to recognize facial emotions of sadness FER, $p = 0.022$). Regarding cerebral morphometry, it can be observed that the volume of the Caudate Nucleus showed a statistically significant difference between the three groups, both in the right hemisphere ($p = 0.002$) and in the left hemisphere ($p = 0.008$). In the left hemisphere, the area of Medial Orbital Frontal ($p = 0.0466$), the area of Precuneus ($p = 0.0193$) and the area of Superior Parietal ($p = 0.0063$) presented statistically significant differences. In the right hemisphere, the area of Medial Orbital Frontal ($p = 0.0200$), the area of Precuneus ($p = 0.0337$), the area of Superior Parietal ($p = 0.0007$), the thickness of Pars Triangularis ($p = 0.0013$), the thickness of Precentral ($p = 0.0307$) and the thickness of Superior Frontal ($p = 0.0425$) presented statistically significant differences. Finally, from this exploratory analysis, it is possible to observe that in the group of BD with CM the results point to possible associations between brain regions and cognitive performance, specifically: Right Hippocampus Volume and TMT-B ($p_{interaction} = 0.002$, $r = -0.40$, $pr = 0.013$), Right Superior Frontal Area and SCWT-I ($p_{interaction} = 0.0008$, $r = -0.36$, $pr = 0.0185$), Left Medial Orbital Frontal area and FCR-copy ($p_{interaction} = 0.004$, $r = 0.49$, $pr = 0.014$), Right Medial Orbital Frontal Thickness and COWAT-total ($p_{interaction} = 0.004$, $r = 0.46$, $pr = 0.003$), Left Rostral Medial Frontal Thickness and WCST-errors ($p_{interaction} = 0.007$, $r = -0.42$, $pr = 0.007$). **Conclusions:**

Despite the limitation of the sample size and the number of statistical comparisons performed, this is the first study to evaluate the association between CM, cognitive functioning and brain morphometry. The results are suggestive of the magnitude of the correlations between the characteristics morphometric and cognitive variables can be modulated by exposure to CM and by case status (BD patients).

Descriptors: bipolar disorder; childhood maltreatment; neuropsychology; social cognition; neurobehavioral manifestations; brain morphology; childhood trauma, structural magnetic resonance.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) é um problema crônico, de evolução cíclica, altamente prevalente na população geral, que acomete em torno de 5% dos adultos ao longo da vida e está associado a importante incapacitação dos pacientes, a déficits cognitivos e funcionais, a elevadas taxas de morbidade e mortalidade, a altos custos no tratamento e a grande sofrimento para o paciente e seus familiares, constituindo, assim, um importante problema de saúde pública (Goodwin; Jamison, 2007).

Apesar dos crescentes avanços no diagnóstico e no conhecimento do TB, seu mecanismo fisiopatológico ainda não está completamente claro. Até o presente momento, sabe-se que para o desenvolvimento do TB existe uma predisposição geneticamente determinada associada a fatores estressores – como condições de nascimento, uso de drogas, ambiente, nutrição e alterações no funcionamento celular (Caspi; Moffitt, 2006). A literatura fala a favor da origem biológica e hereditária visto que, enquanto na população geral a prevalência da forma clássica da doença (TBI) fica entre 1% e 2%, a chance de um familiar de primeiro grau de um paciente apresentar a doença é cerca de 9%. As chances de os familiares desenvolverem transtorno depressivo (TDM) também é três vezes maior que na população geral (Barnett; Smoller, 2009). Crianças filhas de pais portadores de TB apresentam risco até quatro vezes maior para desenvolver transtornos psiquiátricos e problemas de ajustamento, incluindo dificuldades sociais e acadêmicas (Singh et al., 2007). Nesta mesma direção, Kieseppä et al. (2004), no maior estudo a respeito de TB realizado com gêmeos até o momento, demonstraram uma alta taxa de herdabilidade da doença

entre 79% e 93%. E apontaram que a taxa de concordância é 43% em gêmeos univitelinos e 6% em gêmeos bivitelinos, falando a favor não só da genética, mas também da influência do ambiente e de outros fatores para que se desenvolva o TB em uma prole geneticamente predisposta, ou seja, supõe-se que a etiologia do TB seja multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos e ambientais (Kieseppä et al., 2004).

Nos últimos anos, observa-se uma retomada do interesse pela relevância do ambiente social, especialmente, do cuidado disfuncional na primeira infância, na etiologia dos sintomas psiquiátricos. Conforme Wamboldt e Reiss (2006), pais biológicos com doenças psiquiátricas que cuidam de sua própria prole aumentam o risco de sintomas psiquiátricos em seus filhos, tanto por transmitirem sua carga genética como pela dificuldade maior em lhes proporcionarem um ambiente familiar adequado.

No intuito de caracterizar o ambiente no qual os pacientes com TB criam seus filhos, nosso grupo, Programa Transtornos Afetivos (GRUDA - IPq-HC-FMUSP), estudou mães com TB e mães sem transtorno mental. Assim, observou-se que as mães com TB eram menos propensas a ter uma união estável ou a viver com o pai biológico de seus filhos do que as mães-controles. Além disso, os filhos de mulheres com TB foram expostos a mais abusos físicos e/ou psicológicos que os filhos das mães-controles (Moreno et al., 2012).

Estudos sobre fatores de risco para manifestação de TB confirmaram que a predisposição para manifestação de episódios do espectro bipolar pode advir da exposição da criança a maus-tratos, abusos múltiplos, violência doméstica e altos níveis de hostilidade oriundos de significativa manifestação psicológica e

comportamental dos cuidadores (Alloy et al., 2006; Leverich; Post, 2006; Maguire et al., 2008). Isto porque as formas mais amplas de disfunção familiar incluindo negligência física e emocional persistente, conflito familiar e condições de disciplina dura e inconsistente comprometem o desenvolvimento emocional e cognitivo das crianças (Repetti et al., 2002; Lupien et al., 2009).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2006), maus-tratos na infância (MTI) é todo o abuso ou negligência que envolve crianças menores de 18 anos de idade. Inclui todos os tipos de maus-tratos físicos e/ou emocionais, abuso sexual, negligência ou exploração comercial, resultando em dano real ou potencial à saúde, sobrevivência, desenvolvimento ou dignidade da criança no contexto de uma relação de responsabilidade, confiança ou poder.

Em pacientes com TB, a prevalência descrita de MTI é superior à da população geral, estando presente entre 30% e 60% dos pacientes (Etain et al., 2008, Watson et al., 2014). Aas et al. (2016), em artigo de revisão, afirmam que todos os subtipos de MTI parecem estar associados ao TB e são fatores de risco para seu desenvolvimento. No entanto, alguns estudos apontam para o abuso emocional e a negligência emocional como sendo mais presentes nesta população e mais significativamente associados com o TB (Etain et al., 2008, Watson et al., 2014). E, ainda, em pacientes que sofreram MTI (abusos e negligências), o TB vem sendo associado com idade de início mais precoce, pior evolução clínica, maior número de tentativas de suicídio, ciclagem rápida, maior número de episódios e maior incidência de abuso de álcool e substâncias (Daruy-Filho et al., 2011; Aas et al., 2016).

Segundo Aas et al. (2016), os MTI levam a alterações na regulação do afeto, no controle dos impulsos e no funcionamento cognitivo que podem diminuir a capacidade de lidar com estressores posteriores. Os MTI interagem com diversos genes pertencentes a várias vias biológicas diferentes [eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), transmissão serotoninérgica, neuroplasticidade, imunidade, sinalização de cálcio e ritmos circadianos] para diminuir a idade no início do distúrbio ou aumentar o risco de suicídio. Fatores epigenéticos também podem estar envolvidos nas consequências neurobiológicas dos MTI no TB. Sequelas biológicas, como inflamação crônica, distúrbios do sono ou encurtamento dos telômeros, são mediadores potenciais dos efeitos negativos dos MTI no TB.

1.1 MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E SUAS CONSEQUÊNCIAS

O primeiro ponto importante para os estudos sobre MTI é a definição de quais experiências vividas durante o período da infância são consideradas exposição a maus-tratos. Isto porque, de acordo com a definição adotada, a seleção dos participantes e os resultados das pesquisas podem variar significativamente.

Nesta linha, Deslandes (1994) define maus-tratos pela existência de um sujeito em condições superiores (idade, força, posição social ou econômica, inteligência, autoridade) que comete um dano físico, psicológico ou sexual, contrariamente à vontade da vítima ou por consentimento obtido a partir de indução ou sedução enganosa. Heim et al. (2004) definem MTI como a presença de experiências adversas em um determinado período de desenvolvimento do ser humano.

Conforme explicitado anteriormente, a definição mais amplamente adotada é a da OMS, que afirma que maus-tratos infantis são os abusos e negligências que ocorrem em crianças menores de 18 anos de idade. Inclui todos os tipos de maus-tratos físicos e/ou emocionais, abuso sexual, negligência e exploração comercial ou outra, que resulte em dano real ou potencial à saúde, sobrevivência, desenvolvimento ou dignidade da criança no contexto de uma relação de responsabilidade, confiança ou poder (OMS, 2016).

O Relatório Mundial sobre Violência e Saúde (Krug et al., 2002) distingue quatro tipos de maus-tratos infantis:

- Abuso físico: uso intencional de força física contra uma criança que resulta em - ou tem alta probabilidade de resultar em - danos à saúde, sobrevivência, desenvolvimento ou dignidade da criança. Isso inclui bater, chutar, chacoalhar, morder, estrangular, escaldar, queimar, envenenar e sufocar. Muitas vezes, a violência física contra as crianças infligida em casa tem como objetivo punir;
- Abuso sexual: o envolvimento de uma criança em atividade sexual que ela não compreende completamente, é incapaz de dar consentimento informado, ou para o qual a criança não está preparada ou, então, que viola as leis da sociedade. As crianças podem ser abusadas sexualmente por adultos e outras crianças que - em virtude de sua idade ou estágio de desenvolvimento - estejam em posição de responsabilidade, confiança ou poder sobre a vítima;
- Abuso emocional e psicológico: incidentes isolados, bem como um padrão de falha ao longo do tempo por parte de um dos pais ou cuidador, para fornecer um ambiente de desenvolvimento adequado e de apoio. Nesta

categoria, atos podem ter alta probabilidade de danificar a saúde física ou mental da criança, ou seu desenvolvimento físico, mental, espiritual, moral ou social. O abuso desse tipo inclui a restrição de movimento, padrões de menosprezo (culpar, ameaçar, assustar, discriminar ou ridicularizar) e outras formas não físicas de rejeição ou tratamento hostil; e

- Negligência: incidentes isolados, bem como um padrão de falha ao longo do tempo por parte dos pais ou de outro membro da família em prover o desenvolvimento e o bem-estar da criança em uma ou mais das seguintes áreas: saúde; educação; desenvolvimento emocional; nutrição; abrigo e condições de vida seguras.

No presente estudo, foi adotada a divisão dos maus-tratos vividos na infância em cinco dimensões, de acordo com a definição de Bernstein et al. (2003). Estas dimensões foram contempladas no questionário clínico conhecido como *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ) – que foi traduzido e validado para a língua portuguesa, como Questionário sobre Traumas na Infância (QUESI) por Grassi-Oliveira et al. (2006):

- Abuso emocional: agressões verbais ou qualquer comportamento humilhante ou degradante dirigido a uma criança por um adulto ou uma pessoa mais velha;
- Abuso físico: agressões físicas causadas a uma criança por um adulto ou pessoa mais velha com potencial de causar ferimento;
- Abuso sexual: contato ou conduta sexual entre pessoa menor de 18 anos e um adulto ou pessoa mais velha;

- Negligência emocional: falha dos cuidadores em suprir as necessidades emocionais e psicológicas básicas de uma criança, inclusive amor, pertencimento, cuidado e apoio; e
- Negligência física: falha dos cuidadores em suprir cuidados físicos básicos de uma criança, inclusive alimentação, abrigo, vestimenta, segurança e cuidados de saúde.

Os MTI são um problema global com graves consequências ao longo da vida. No entanto, os MTI são complexos e difíceis de estudar e, por isso, as estimativas atuais variam amplamente dependendo do país, da definição adotada e do método de pesquisa utilizado. No entanto, a prevalência estimada de MTI entre as sociedades ocidentais é entre 10% e 15% (Lutz; Turecki, 2014).

De acordo com o segundo *Canadian Incidence Study of Reported Child Abuse and Neglect* – CIS (Estudo Canadense sobre Incidência Relatada de Abuso e Negligência na Infância), entre 1998 e 2003, a incidência de MTI aumentou em 125% – de 9,64 para 21,71 casos documentados para cada mil crianças (Trocmé et al., 2005).

Conforme a OMS (2016), estudos internacionais revelam que um quarto de todos os adultos relata ter sido abusado fisicamente quando crianças, e uma em cada cinco mulheres e um em cada 13 homens relatam ter sido abusados sexualmente quando crianças. Todos os anos, estima-se que haja 41.000 mortes por homicídio em crianças com menos de 15 anos de idade, este número subestima a verdadeira extensão do problema, uma vez que uma proporção significativa de óbitos por MTI é incorretamente atribuída a quedas, queimaduras, afogamentos e outras causas.

Conforme o estudo de metanálise realizado por Viola et al. (2016), o Brasil é o país com as maiores estimativas de maus-tratos contra crianças no mundo. Neste estudo, foram pesquisados dados de abuso sexual, físico e emocional e negligência física e emocional publicados em cerca de 30 países e observou-se que a Europa e a Ásia estavam associadas a estimativas mais baixas de CTQ, e a América do Sul apresentava as mais altas entre os continentes. Especificamente, estudos da China, Holanda e Reino Unido mostraram as menores estimativas de maus-tratos. Além disso, os países com alta renda apresentaram estimativas mais baixas de negligência física no CTQ em comparação com os de baixa ou média renda, e o produto interno bruto dos países foi negativamente associado com estimativas de negligência física na infância. Vale lembrar que este estudo foi publicado na *Child Abuse and Neglect*, publicação oficial da *International Society for the Prevention of Child Abuse and Neglect*, vinculada à Organização das Nações Unidas (ONU) e à OMS.

Outro estudo que merece ser citado é o *São Paulo Megacity Mental Health Survey*, um estudo populacional que foi realizado na região metropolitana de São Paulo (região que inclui a cidade de São Paulo e outras 38 cidades, tendo por volta de 20 milhões de habitantes), avaliou 5.037 moradores não institucionalizados com 18 anos ou mais. Para a avaliação de maus-tratos vividos na infância, eles utilizaram a seção sobre as adversidades da infância do instrumento *The World Mental Health Survey version of the Composite International Diagnostic Interview* (WMH-CIDI). As adversidades na infância foram divididas em quatro grupos, de acordo com o tipo de experiência: (a) desajuste dos pais (doença mental dos pais, abuso de substância pelos pais, criminalidade dos pais e violência familiar); (b) maus tratos ou abuso / negligência (abuso físico, abuso sexual, negligência); (c) perda parental biológica e

não biológica (morte dos pais, divórcio dos pais e outras perdas dos pais) e (d) outras adversidades na infância (doença física com risco de vida e adversidade econômica). Os resultados obtidos por este estudo (Figura 1) apontam que 53,6% da população total estudada apresentou algum tipo de experiência adversa na infância (Coêlho et al., 2018).

Figura 1 - Resultados sobre adversidades na infância do São Paulo Megacity Mental Health Survey adaptada de Coêlho et al. (2018)

Prevalência de adversidades				
	Total	Mulheres	Homens	
<i>Adversidades na Infância</i>	%(SE)	%(SE)	%(SE)	p
I. Abuso/negligência				
Abuso físico	16.0(1.1)	17.4(1.5)	14.4(1.6)	0.327
Negligência	11.3(0.9)	14.1(1.3)	8.1(1.1)	<0.0001
Abuso sexual	0.7(0.2)	1.2(0.3)	0.1(0.1)	<0.0001
II. Perda interpessoal				
Morte parental	16.1(1.0)	16.8(1.1)	15.3(1.7)	0.102
Divórcio parental	9.5(0.7)	10.8(0.9)	8.0(1.2)	0.444
Outra perda parental	8.4(0.9)	11.0(1.3)	5.5(0.6)	<0.0001
III. Psicopatologia familiar				
Violência familiar	12.1(0.8)	15.5(1.3)	8.4(1.0)	<0.0001
Transtorno psiquiátrico parental	11.8(0.9)	14.4(1.3)	9.0(1.0)	<0.0001
Uso de substâncias parental	9.7(0.9)	11.6(1.3)	7.7(1.3)	0.090
Comportamento criminoso parental	3.6(0.4)	4.3(0.6)	2.7(0.7)	0.831
IV.Outras adversidades				
Doença física	1.4(0.4)	0.8(0.2)	2.1(0.6)	0.267
Adversidade Econômica	1.0(0.2)	0.9(0.2)	1.0(0.3)	0.467
Qualquer adversidade	53.6(1.8)	59.0(1.7)	47.6(3.2)	<0.0001

Prevalência ponderada e distribuição das adversidades infantis na amostra total e por gênero (N=5037).

O Relatório de 2017 do UNICEF - *A Familiar Face: Violence in the lives of children and adolescents* (Um Rosto Familiar: A violência na vida de crianças e adolescentes) - traz uma análise detalhada sobre as mais diversas formas de violência sofridas por crianças em todas as regiões do planeta, e a América Latina e o Caribe têm os mais altos índices de homicídios. A cada 7 minutos, em algum lugar do mundo, uma criança ou um adolescente, entre 10 e 19 anos, é morto, seja vítima de homicídio ou de alguma forma de conflito armado ou violência coletiva. Somente em 2015, a violência vitimou mais de 82 mil meninos e meninas nessa faixa etária – 24,5 mil dessas mortes aconteceram nas regiões da América Latina e do Caribe. O relatório faz uma análise detalhada das mais diversas formas de violência que crianças e adolescentes sofrem em todo o mundo: violência disciplinar e violência doméstica na primeira infância; violência na escola (incluindo bullying); violência sexual; e mortes violentas de crianças e adolescentes. Além desta análise sobre homicídios e mortes por violência coletiva, o relatório também traz informações sobre outras formas de violência sofrida por crianças e adolescentes:

- Violência contra crianças pequenas em suas casas: três quartos das crianças entre 2 e 4 anos do mundo – cerca de 300 milhões – sofrem agressão psicológica e/ou punição física, tendo como autores seus cuidadores; em todo o mundo, uma em cada quatro crianças menores de 5 anos – 177 milhões – vive com uma mãe, vítima de violência doméstica; e
- Violência sexual contra meninas e meninos: em todo o mundo, cerca de 15 milhões de adolescentes meninas, entre 15 e 19 anos, foram vítimas de relações sexuais ou outros atos sexuais forçados; apenas 1% das adolescentes que sofreram violência sexual disseram que buscaram ajuda

profissional; nos 28 países com dados disponíveis, em média 90% disseram que o perpetrador do primeiro incidente era um conhecido.

Os MTI causam sofrimento a crianças e às famílias e podem ter consequências a longo prazo. Maus-tratos causam estresse associado a prejuízo no desenvolvimento do sistema nervoso e imunológico. Consequentemente, quando adultos, as crianças vítimas de MTI correm um risco maior de problemas de saúde comportamental, física e mental, tais como: perpetrar ou ser vítima de violência, depressão, tabagismo, obesidade, comportamentos sexuais de alto risco, gravidez indesejada, abuso de álcool e drogas (OMS, 2016).

Nesta mesma direção, a literatura descreve o aumento do risco para transtornos psiquiátricos (depressão, TB, transtorno por uso de substâncias, transtorno de pânico, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de estresse pós-traumático, fobia social, esquizofrenia, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e comportamento antissocial) e para ideação suicida e a tentativas de suicídio (a idade de início e frequência de tentativas também parecem sofrer influência dos MTI, com maior gravidade) em indivíduos expostos a MTI (Molnar et al., 2001; Dube et al., 2001; Dube et al., 2003a; Dube et al., 2003b; Chapman et al., 2004; Dube et al., 2005; Dube et al., 2006; Anda et al., 2006; Anda et al., 2007; Edwards et al., 2007; Scott et al., 2012; Norman et al., 2012). Assim como, consequências na saúde física desses indivíduos (dor pélvica, cefaleia, sintomas gastrointestinais, fibromialgia, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e doenças imunológicas) (Dong et al., 2004; Anda et al., 2008; Dube et al., 2009; Nunes et al., 2012).

Além dos custos sociais e de saúde associados a ele, os maus-tratos infantis têm enorme impacto econômico. Os custos econômicos incluem: custos médicos

diretos, perda de rendimentos e impostos em razão de morte prematura, educação especial, atendimento psicológico, serviços de proteção, assistência social, serviços preventivos e criminalidade de adultos e subsequente encarceramento relacionado a MTI. Poucos estudos tentaram incluir em suas estimativas os custos de cuidados de saúde de longo prazo aos indivíduos. Os resultados existentes, portanto, subestimam os verdadeiros custos econômicos dos MTI. Um estudo realizado nos Estados Unidos da América (USA), que revisou uma série de fontes, calculou que os custos diretos e indiretos resultantes de MTI totalizam US\$94 bilhões - 1% do produto interno bruto do país (PIB). A hospitalização representou US\$3,0 bilhões, os custos do tratamento de saúde mental foram de US\$425 milhões e os custos do bem-estar infantil chegaram a US \$14,4 bilhões. A criminalidade adulta relacionada ao abuso infantil foi estimada em um montante anual de US\$55,4 bilhões (Gelles; Perlman, 2012).

1.2 INFLUÊNCIA DOS MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA NO DESENVOLVIMENTO CEREBRAL

Nos últimos anos, tem havido um crescente número de pesquisas sobre o desenvolvimento inicial do cérebro, incluindo os efeitos dos maus-tratos no cérebro em desenvolvimento durante a infância. Estas pesquisas têm indicado que o desenvolvimento do cérebro pode ser fisiologicamente alterado por estresse prolongado, grave ou imprevisível durante os primeiros anos de uma criança. Tal alteração no desenvolvimento do cérebro pode, por sua vez, afetar negativamente o desenvolvimento físico, cognitivo, emocional e social da criança.

Os estudos indicam que a genética predispõe as pessoas a se desenvolverem de determinadas maneiras, mas são as experiências, incluindo as interações com outras pessoas, que têm impacto significativo em como estas predisposições serão expressas. Desta forma, ambos os fatores (genético e ambiental) são essenciais para um ótimo desenvolvimento do cérebro humano (Shonkoff; Phillips, 2000).

As primeiras áreas do cérebro a se desenvolverem completamente são o tronco cerebral e o mesencéfalo; que são responsáveis pelas funções corporais necessárias à vida, chamadas funções autônomas. Ao nascimento, estas porções inferiores do sistema nervoso estão muito bem desenvolvidas, mas, as regiões superiores (o sistema límbico e o córtex cerebral) ainda são bastante primitivas. As regiões cerebrais responsáveis pelas funções superiores envolvidas na regulação das emoções, da linguagem e do pensamento abstrato crescem rapidamente nos primeiros 3 anos de vida (Zero to three, 2012).

Na verdade, o desenvolvimento do cérebro é o processo de criar, fortalecer e descartar conexões entre os neurônios. O desenvolvimento de sinapses ocorre em uma taxa surpreendente durante os primeiros anos de uma criança em resposta às suas experiências. Em seu pico, o córtex cerebral de uma criança saudável pode criar 2 milhões de sinapses por segundo (Zero to three, 2012). Aos 2 anos, as crianças têm, aproximadamente, 100 trilhões de sinapses, muito mais do que irão precisar na vida adulta. Com base nas experiências da criança, algumas sinapses são fortalecidas e permanecem intactas, mas muitas são gradualmente descartadas. Este processo de poda neuronal é uma parte normal do desenvolvimento (Shonkoff; Phillips, 2000). Quando as crianças chegam à adolescência, cerca de metade de suas sinapses foram

descartadas, alcançando o número que elas terão pela maior parte do resto de suas vidas.

Outro processo importante que ocorre no cérebro em desenvolvimento é a mielinização. As crianças pequenas processam as informações lentamente porque suas células cerebrais não têm a mielina necessária para a transmissão rápida e clara do impulso nervoso (Zero to three, 2012). Além disso, as experiências de uma criança afetam a taxa e o crescimento da mielinização, que continuam até a idade adulta (Shonkoff; Phillips, 2000).

Aos 3 anos de idade, o cérebro de um bebê atingiu quase 90% de seu tamanho adulto. O crescimento em cada região do cérebro depende em grande parte de receber estimulação, que incita a atividade naquela região. Este estímulo fornece a base para o aprendizado.

Logo antes da puberdade, o cérebro adolescente experimenta um pico de crescimento que ocorre sobretudo no lobo frontal, que é a área que governa as funções executivas¹ (FE). As FE desenvolvem-se intensamente entre os 6 e 8 anos, atingindo seu ápice de maturação neurológica por volta dos 20 anos de idade (Fuentes et al., 2008). Este prolongado processo de amadurecimento permite que a interação da criança com seu meio molde as redes neuronais que sustentam o funcionamento executivo.

¹ O termo FE é definido no dicionário da *International Neuropsychological Society* como "as habilidades cognitivas necessárias para realizar comportamentos complexos dirigidos para determinado objetivo e a capacidade adaptativa às diversas demandas e mudanças ambientais" (Loring, 1999, p. 64). Em geral, FE referem-se às habilidades cognitivas envolvidas no planejamento, iniciação, seguimento e monitoramento de comportamentos complexos dirigidos a um fim. Na avaliação neuropsicológica, a denominação FE é utilizada para designar uma ampla variedade de funções cognitivas que implicam: atenção, concentração, seletividade de estímulos, capacidade de abstração, planejamento, flexibilidade de controle mental, autocontrole e memória operacional (Loring, 1999; Spreen; Strauss, 1998).

Durante a adolescência, o cérebro passa por um processo de poda neuronal, aumento na substância branca e mudanças nos sistemas de neurotransmissores (Konrad et al., 2013). À medida que o adolescente cresce até a idade adulta, o cérebro desenvolve mais mielina para isolar as fibras nervosas e acelerar o processamento neural, e esta mielinização ocorre por último no lobo frontal. Na adolescência, acontece ainda o crescimento e a transformação do sistema límbico, responsável pelas emoções.

As adaptações contínuas do cérebro em desenvolvimento são o resultado da genética e da experiência. É por meio desses processos de criação, fortalecimento e descarte de sinapses e aumento da mielinização que o cérebro se adapta ao ambiente único. Desta forma, todas as crianças precisam de estímulo e nutrição adequados para um desenvolvimento físico e cognitivo saudável.

Fica claro, assim, que as crianças submetidas a maus-tratos terão consequência importantes no processo de desenvolvimento do cérebro e, conseqüentemente, em seu desenvolvimento físico e cognitivo.

De Bellis (2005), em um estudo a respeito da psicobiologia da negligência na infância, afirma que a negligência infantil é a forma mais prevalente de MTI e está associada a consequências negativas no desenvolvimento psicológico e educacional, que podem ser causadas por um desenvolvimento cerebral alterado. O autor propõe um modelo para explicar como a negligência influencia outros fatores na regulação do sistema biológico do estresse e, conseqüentemente, o desenvolvimento cerebral (ver Figura 2). O autor afirma ainda que o grau de experiência traumática percebido pela criança depende de sua idade no momento da negligência e da duração da negligência. Ele acredita que faltam pesquisas que levem a compreensão sobre a

complexa interação entre a constituição genética do indivíduo, o ambiente psicossocial único e que proponham períodos críticos de vulnerabilidade e resiliência a experiências de maus-tratos, e como esses fatores podem influenciar mudanças nos sistemas biológicos do estresse, no desenvolvimento cerebral adverso e nas consequências graves associadas a MTI.

Figura 2 - Psicobiologia da Negligência na Infância, adaptado de De Bellis (2005)

Um artigo publicado pela *Children's Bureau (ACYF, ACF) of the U.S. Department of Health and Human Services*, em 2015, faz uma revisão sobre como o estresse tóxico, incluindo MTI, pode ter efeitos negativos no funcionamento comportamental, social e emocional (Child Welfare Information Gateway, 2015):

- Resposta de medo persistente. O estresse crônico ou o trauma repetido pode resultar em várias reações biológicas, incluindo um estado de medo persistente. As crianças com uma resposta persistente ao medo podem perder sua capacidade de diferenciar entre perigo e segurança, e podem identificar uma ameaça em uma situação não ameaçadora;
- Aumento dos sintomas de internalização. Os MTI podem levar a mudanças estruturais e químicas nas áreas do cérebro envolvidas na regulação das emoções e do estresse. Por exemplo, os maus-tratos podem afetar a conectividade entre a amígdala e o hipocampo, o que pode então iniciar o desenvolvimento de ansiedade e depressão no final da adolescência. Além disso, abuso emocional precoce ou privação grave podem alterar permanentemente a capacidade do cérebro de usar a serotonina, um neurotransmissor que ajuda a produzir sentimentos de bem-estar e estabilidade emocional;
- Marcos de desenvolvimento atrasados. Embora muitas vezes a negligência seja vista como uma falha em satisfazer as necessidades físicas de comida, abrigo e segurança de uma criança, a negligência também pode ser uma falha em atender às necessidades cognitivas, emocionais ou sociais de uma criança. Para que as crianças dominem tarefas de desenvolvimento nessas áreas, elas precisam de oportunidades e incentivo de seus cuidadores. Crianças negligenciadas, geralmente, não mostram o rápido crescimento que normalmente ocorre no desenvolvimento da linguagem entre 18 e 24 meses. Tais tipos de atrasos podem se estender a todos os tipos de desenvolvimento

normal para crianças negligenciadas, incluindo seu desenvolvimento cognitivo-comportamental, socioemocional e físico;

- Resposta enfraquecida ao feedback positivo. Crianças que foram submetidas a maus-tratos podem ser menos responsivas a estímulos positivos do que aquelas que não sofreram MTI. Um estudo de adultos jovens, que foram expostos a MTI, constatou que eles classificaram recompensas monetárias menos positivamente do que seus pares e demonstraram uma resposta mais fraca dos gânglios da base, área do cérebro responsável pelo processamento da recompensa;
- Níveis de cortisol: Muitas crianças vítimas de maus-tratos tanto em ambientes institucionais como familiares, especialmente, aquelas que sofreram negligência grave, tendem a ter níveis de cortisol matutino mais baixos do que o normal, com maiores níveis de liberação ao longo do dia (tipicamente, as crianças têm um aumento acentuado no cortisol pela manhã, seguido de uma diminuição constante ao longo do dia). Por outro lado, as crianças em lares adotivos que sofreram maus-tratos emocionais graves, tiveram níveis de cortisol matutino mais elevados do que o normal. Níveis anormais de cortisol podem ter muitos efeitos negativos: quando mais baixos, podem levar à diminuição dos recursos energéticos, o que poderia afetar o aprendizado e a socialização, distúrbios externalizantes e aumento da vulnerabilidade a doenças autoimunes; quando mais altos, podem prejudicar processos cognitivos, subjugar reações inflamatórias e imunológicas ou aumentar o risco de distúrbios afetivos.

1.3 INFLUÊNCIA DOS MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA NO FUNCIONAMENTO COGNITIVO

Para entender o impacto dos MTI no funcionamento cognitivo, uma estratégia é observar o desenvolvimento de crianças que cresceram em instituições. Um achado importante desses estudos é que as crianças que foram privadas de cuidados parentais e criadas em instituições exibem um desenvolvimento globalmente diminuído (Van IJzendoorn et al., 2007). Além disso, há evidências de que as crianças que são retiradas de um ambiente adverso depois de passar por negligência e/ou abuso demonstram melhora do desenvolvimento (Gohlke et al., 2004) e há indícios de que, após a adoção, a interação entre cuidadores e crianças é um importante preditor do aumento da altura e do peso de crianças institucionalizada, mas não de desempenho cognitivo (Johnson et al., 2010).

Há evidências de que uma história de privação de cuidados parentais ou de MTI em crianças institucionalizadas está relacionada com menor desempenho cognitivo global (especialmente em Quociente de Inteligência - QI) e acadêmico (Cicchetti, 2004; Navalta et al., 2006; Beckett et al., 2010). Em crianças não institucionalizadas, as experiências adversas estão associadas com déficits de cognição geral (Koenen et al., 2003), de atenção, de raciocínio abstrato, de FE (Mezzacappa et al., 2001; Beers; DeBellis, 2002) e de reconhecimento, expressão e compreensão das emoções (Cummings et al., 1994; Hennessy et al., 1994; Koizumi; Takagishi, 2014; Young; Widom, 2014).

A capacidade de reconhecer faces e expressões emocionais é um dos aspectos da cognição social - habilidade de identificação, manipulação e adequação do

comportamento, de acordo com informações socialmente relevantes detectadas e processadas em determinado contexto do ambiente (Adolphs, 2001) - e tem valor adaptativo, sendo que a correta “leitura” das emoções no contexto social fornece pistas sobre as condições presentes e, assim, indica as direções que o comportamento de um indivíduo deve seguir a fim de ser socialmente apropriado e, conseqüentemente, ter uma maior probabilidade de sucesso nas interações sociais (Erickson; Schulkin, 2003).

O desenvolvimento da capacidade normal de processamento de emoções faciais é, em grande parte, dependente de experiências normais com as emoções nas interações sociais diárias. Estudos sugerem que pais do grupo de crianças que foram expostas a maus-tratos mostram menos emoções positivas (Bugental et al., 1990) e mais emoções negativas (Herrenkol et al., 1991), além de terem maior tendência a isolar-se e às suas famílias, deixando seus filhos expostos a poucos modelos não parentais de comunicação emocional (Salzinger et al., 1993). Os estudos que avaliam os diferentes tipos de maus-tratos têm sugerido que os pais fisicamente abusivos interagem com seus filhos com mais frequência do que os pais negligentes, mas são mais negativos e têm taxas mais elevadas de agressão verbal e física direta para com seus filhos. Os pais negligentes são menos expressivos e menos engajados com seus filhos e proporcionam menor troca de informações afetivas (Crittenden, 1981; Bousha; Twentyman, 1984).

Como consequência a estas experiências parentais inadequadas, as crianças maltratadas estão mais propensas a formar categorias atípicas quando categorizam os diferentes tipos de emoções expressas em rostos, o que pode prejudicar seu desenvolvimento de habilidades relacionadas ao reconhecimento emocional (During;

McMahon, 1991). Outros estudos indicam que crianças maltratadas podem ser mais susceptíveis a responder a pistas emocionais de raiva ou agressividade (Dodge et al., 1995; Pollak et al., 1997) que as crianças do grupo controle.

Além disso, crianças maltratadas podem associar certas expressões de emoção com experiências traumáticas que, por sua vez, podem influenciar o significado que estes jovens atribuem a essas expressões (Pollak et al., 1998). As pesquisas mostram que as vítimas de maus-tratos processam demonstrações de emoção facial, especialmente as negativas, de forma anormal (Pollak et al., 2000), ou seja, as crianças maltratadas apresentam maior sensibilidade a expressões faciais negativas, incluindo uma tendência para classificar as emoções como negativas quando categorizam expressões faciais emocionais (Pollak; Kistler, 2002), apresentando uma atenção seletiva para faces ameaçadoras (Pollak; Tolley-Schell, 2003) e, ainda, identificam rostos como ameaçadores com menos informação sensorial do que os controles (Pollak; Sinha, 2002).

De acordo com o *Child Welfare Information* (2015), o estresse tóxico pode alterar o desenvolvimento do cérebro de maneira que dificulte a interação com os outros. Crianças ou jovens com estresse tóxico podem achar mais desafiador enfrentar situações sociais e adaptar-se a contextos sociais em mudança, podendo perceber ameaças em situações de segurança com mais frequência reagindo de acordo e podem ter mais dificuldade em interagir com os outros.

Alguns artigos foram publicados a partir da base de dados do *The Philadelphia Neurodevelopmental Cohort* (N = 9.498) que é uma investigação de fenótipos clínicos e neurocomportamentais em uma população da comunidade de jovens (8-21 anos) dos EUA (56% caucasianos, 33% afroamericanos, 11% outros). Os

participantes desta coorte foram recrutados através da rede de hospitais de cuidados de saúde pediátricos (não psiquiátricos), entre 2009 e 2011. Barzilay et al. (2018a) observaram nesta amostra que, na tarefa de identificação de emoções, indivíduos do sexo masculino com alta exposição a estresse traumático superaram os sujeitos do sexo masculino não expostos; a exposição não afetou o desempenho em mulheres. Na tarefa de diferenciação da intensidade da emoção, os sujeitos do sexo feminino com alta exposição a eventos traumáticos estressantes apresentaram desempenho pior que os do sexo feminino não expostos, não havendo diferença entre os indivíduos do sexo masculino entre os grupos de exposição. Barzilay et al. (2018b) reportaram que a taxa de exposição a eventos traumáticos estressantes desta amostra foi alta (nenhum, N = 5.204; um, N = 2.182; dois, N = 1.092; três ou mais, N = 830). A maior carga de estresse foi associada ao aumento da psicopatologia em todos os domínios clínicos avaliados: humor/ansiedade, espectro de psicose, comportamentos externalizantes e medo. As associações permaneceram significantes controlando o TEPT e a depressão ao longo da vida. A exposição à alta carga de estresse foi fortemente associada à ideação suicida e ao uso de Cannabis. Entre os jovens que sofreram eventos traumáticos estressantes, a história de trauma agressivo associou-se à maior psicopatologia e, no sexo masculino, vulnerabilidade à psicose e sintomas externalizantes. A carga de estresse foi associada negativamente ao desempenho no funcionamento executivo, no raciocínio complexo e na cognição social.

Nooner et al. (2018) estudaram a diferença de gênero no funcionamento neurocognitivo de crianças maltratadas e encontraram que meninos maltratados tiveram um desempenho pior nas medidas de inteligência, atenção, linguagem, memória, FE e desempenho acadêmico em leitura e matemática do que os meninos

que não sofreram maus-tratos. Meninos que foram expostos a maus-tratos não tiveram um desempenho pior nessas medidas cognitivas ou nas medidas comportamentais do que as meninas que sofreram maus-tratos, exceto por uma medida de memória. As meninas com história de maus-tratos tiveram um desempenho pior nas medidas de inteligência, linguagem, memória, FE e desempenho acadêmico do que as meninas não expostas a maus-tratos.

Na população geral adulta e em vários grupos de pacientes psiquiátricos, a exposição a MTI parece estar associada a alterações cognitivas principalmente em tarefas de funcionamento intelectual e acadêmico, de memória e de memória operacional (Raine et al., 2001; Bremner et al., 2004; Navalta et al., 2006).

Nesta direção, Majer et al. (2010) observaram que o abuso emocional foi associado com desempenho prejudicado da memória operacional espacial e a negligência física correlacionada com a memória operacional espacial prejudicada e a memória de reconhecimento de padrões. Zou et al. (2013) encontraram déficits de memória de trabalho espacial, particularmente, os escores de estratégia de memória de trabalho espacial, associados a MTI. Nikulina e Windom (2013) mostraram que os MTI e, especificamente, a negligência têm um impacto significativo a longo prazo em aspectos importantes do funcionamento neuropsicológico do adulto (pior FE e raciocínio não verbal). Cowell et al. (2015) examinaram o efeito de MTI sobre o funcionamento cognitivo e encontraram que as crianças maltratadas tiveram um desempenho pior no controle inibitório e nas tarefas de memória de trabalho do que as crianças não maltratadas. Segundo o *Child Welfare Information Gateway* (2015), os danos estruturais e neuroquímicos causados pelos maus-tratos podem criar déficits em todas as áreas do FE (incluindo memória de trabalho, controle inibitório e

flexibilidade cognitiva). As alterações cerebrais causadas por uma resposta tóxica ao estresse podem resultar em menor desempenho acadêmico, comprometimento intelectual, diminuição do QI e capacidade enfraquecida de manter a atenção. Dodaj et al. (2017) sugeriram que o abuso psicológico e o testemunho da violência familiar mostraram-se preditores estatisticamente significativos de déficits na capacidade total de memória de trabalho, recordação verbal e capacidade de atenção.

Desta forma, fica claro que as experiências traumáticas durante a infância, como abuso e negligência, podem desencadear mudanças cognitivas específicas que podem ser refletidas na idade adulta.

1.4 INFLUÊNCIA DOS MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA NA MORFOLOGIA CEREBRAL

Outra estratégia para compreender o impacto dos MTI no desenvolvimento cerebral é a utilização da ressonância magnética (MRI) nos estudos com humanos e animais que foram submetidos a abusos ou negligências. Estes estudos sugerem que a exposição ao trauma emocional grave durante a infância pode causar alterações nas estruturas cerebrais (Bremner, 1999; Bremner, 2006). O abuso e a negligência na infância promovem mudanças de longo prazo na reatividade ao estresse e no desenvolvimento cerebral (Heim et al., 1997; Kaufman et al., 2000). Sanchez et al. (1998) foram os primeiros a demonstrar que o estresse precoce, na forma de separação materna, está associado com uma redução do corpo caloso em primatas não-humanos. A redução do corpo caloso, do hipocampo e das regiões do lobo

temporal também foi observada em macacos machos que foram submetidos a estresse durante os cuidados infantis (Jackowski et al., 2011).

As estruturas límbicas são importantes alvos para o estudo do estresse precoce em humanos (Buss et al., 2007). O hipocampo é criticamente envolvido no funcionamento cognitivo, além de ter um papel na regulação do eixo HPA. Assim, os achados apontam que as experiências negativas precoces estão ligadas à diminuição do volume do hipocampo (Stein et al., 1997; Vythilingam et al., 2002) e diminuição da ativação do hipocampo durante o desempenho da memória (Carrion et al., 2010). Além disto, o estresse precoce pode alterar a sinaptogênese, a proliferação dendrítica e a poda neuronal, mas esses efeitos podem não se manifestar até a adolescência ou o início da idade adulta. Um estudo demonstrou que as diferenças na densidade sináptica no hipocampo, como consequência da sinaptogênese atenuada, surgem apenas após a puberdade em ratos expostos a estresse precoce (Carrion et al., 2007).

Estudos de MRI com crianças que sofreram maus-tratos e que desenvolveram transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) vêm mostrando uma redução no corpo caloso (De Bellis et al., 1999; De Bellis et al., 2002). E ainda, a maior parte dos achados biológicos em adultos com TEPT são compatíveis com os da resposta ao estresse crônico, como a redução do volume do hipocampo (Bremner et al., 1997; Bremner; Narayan, 1998; Bremner, 2002; Bremner, 2003; Villarreal et al., 2004; Cicchetti, 2004).

Nesta direção, Hane e Fox (2006) verificaram que a variação da qualidade de cuidados parentais entre mãe-bebê relaciona-se com diferentes padrões de assimetria frontal no eletroencefalograma das crianças. As experiências traumáticas também foram associadas com alterações de volume em córtex cerebral e sistema límbico

(especialmente amígdala e hipocampo) (De Bellis; Kuchibhatla, 2006; Vermetten et al., 2006; Woon; Hedges, 2008).

Vários estudos de MRI vêm investigando as anormalidades do volume cerebral associadas à MTI, sugerindo que as áreas límbico-temporal-frontais podem ser as mais comprometidas. Estes estudos investigaram mudanças nas regiões cerebrais de interesse selecionadas a priori (Cohen et al., 2006; Mehta et al., 2009; Tottenham et al., 2010; Morandotti et al., 2013; Bucker et al., 2014) ou empregaram métodos que permitem uma avaliação automatizada de todo o cérebro, como a morfometria baseada em voxel (*Voxel-based morphometry* - VBM) (Van Harmelen et al., 2010; Tomoda et al., 2011; Tomoda et al., 2012; Sheffield et al., 2013; Chaney et al., 2014). A primeira metanálise de estudos de VBM sobre MTI examinou indivíduos com muitos diagnósticos psiquiátricos de 12 estudos de MRI diferentes, todos expostos à MTI. Seus achados revelaram anormalidades no volume de substância cinzenta em indivíduos que foram expostos a MTI em comparação com controles saudáveis; estas anormalidades da substância cinzenta estavam localizadas em uma rede de regiões cerebrais consideradas críticas para regular respostas ao estresse e modular o comportamento emocional, incluindo o córtex pré-frontal (PFC), córtex temporal lateral, ínsula e regiões temporo-límbico (Lim et al., 2014). Em outra metanálise, Paquola et al. (2016) mostraram que as coortes que sofreram MTI exibiram volumes hipocámpais e da amígdala menores bilateralmente. Os achados mais robustos foram redução de substância cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral direito e no hipocampo direito entre adultos com história de MTI. Análises de subgrupos e metarregressões mostraram que os resultados foram mediados por idade, sexo, saúde psiquiátrica da coorte e definição de MTI do estudo.

Eles fornecem evidências de substância cinzenta anormal em regiões cerebrais pré-frontais-límbicas de adultos com histórico de MTI.

Um artigo publicado pela *Children's Bureau (ACYF, ACF) of the U.S. Department of Health and Human Services*, em 2015, faz uma revisão sobre como o estresse tóxico, incluindo MTI, pode ter efeitos negativos nos cérebros das crianças (Child Welfare Information Gateway, 2015):

- Hipocampo: adultos que foram expostos a MTI podem ter volume reduzido no hipocampo, o que é fundamental ao aprendizado e à memória. O estresse tóxico também pode reduzir a capacidade do hipocampo de trazer os níveis de cortisol de volta ao normal, após um evento estressante;
- Corpo Caloso: Crianças e adolescentes maltratados tendem a ter volume diminuído do corpo caloso, que é a maior estrutura de substância branca no cérebro e é responsável pela comunicação inter-hemisférica e outros processos (por exemplo, excitação, emoção, habilidades cognitivas superiores);
- Cerebelo: Crianças e adolescentes vítimas de maus-tratos tendem a ter volume diminuído do cerebelo, que colabora na coordenação do comportamento motor e do funcionamento executivo;
- Córtex pré-frontal: alguns estudos em adolescentes e adultos que foram severamente negligenciados quando crianças indicam que eles têm um córtex pré-frontal menor, o que é crítico para o comportamento, cognição e regulação emocional, mas outros estudos não mostram diferenças. Crianças abusadas fisicamente também podem ter volume reduzido no córtex

orbitofrontal, uma parte do córtex pré-frontal que é central à emoção e à regulação social; e

- Amígdala: Embora a maioria dos estudos tenha constatado que o volume da amígdala não é afetado por maus-tratos, abuso e negligência podem causar hiperatividade nessa área do cérebro, o que ajuda a determinar se um estímulo é ameaçador e desencadear respostas emocionais.

Em geral, os estudos acima mencionados, concentraram-se em medidas do volume cortical usando VBM. No entanto, mais recentemente, foram desenvolvidos métodos para avaliar o córtex cerebral decompondo a espessura de sua área (Fischl et al., 1999), até então avaliados em conjunto nos estudos volumétricos de substância cinzenta. Um destes métodos é a *surface-based morphometry* ou morfometria de superfície (SBM) que permite medir a espessura cortical e a área de superfície cortical, além do volume cortical. Como o volume cortical é o produto da espessura cortical e da área de superfície cortical, apenas a avaliação de volume cortical pode obscurecer as diferenças individuais. Mais importante ainda, tal distinção subsidia-se em achados de grande herdabilidade de espessura cortical e de áreas separadamente (Kremen et al., 2010; Blokland et al., 2012), isto porque, espessura cortical e área de superfície cortical carregam características distintas que são guiadas por diferentes processos genéticos (Panizzon et al., 2009; Winkler et al., 2010; Eyer et al., 2012) e celulares (Chenn; Walsh, 2002). Ainda, o volume cortical correlaciona-se mais com a espessura cortical do que com a área cortical (Winkler et al., 2010). A área de superfície cortical reflete o número e o espaçamento de colunas corticais e espessura cortical refere-se à densidade neuronal (Rakic, 2009; La Fougère et al., 2011). Portanto, os estudos por meio de SBM podem fornecer informações adicionais sobre

a origem de anormalidades corticais, previamente, mostradas em adultos expostos a MTI, inclusive pensando que a espessura cortical e a área de superfície cortical podem se desenvolver de modo diferente ao longo da infância e adolescência, é possível que a idade e a intensidade de exposição aos maus-tratos possa levar a anormalidades corticais distintas e ainda não relatadas nos estudos que levam em consideração apenas o volume cortical.

Alguns estudos a respeito de MTI vêm utilizando o estudo da espessura cortical e da área de superfície cortical. Kelly et al. (2013) estudaram uma amostra comunitária de crianças com experiências documentadas de abuso ($n = 22$) e um grupo de pares não-maltratados cuidadosamente combinados ($n = 21$). Os resultados apontaram para espessura cortical reduzida no grupo maltratado em comparação com o grupo não maltratado em um cluster que incorporou o cíngulo anterior, o giro frontal superior e o córtex órbito frontal. Além disso, observaram área de superfície cortical reduzida no Medial Temporal esquerdo e no Giro Lingual. Déficits locais de giroificação dentro do grupo maltratado estavam localizados dentro de dois grupos, o giro lingual e a ínsula estendendo-se na parte opercular do córtex pré-frontal.

Busso et al. (2017) realizaram avaliações de saúde mental de 51 adolescentes (13-20 anos), 19 dos quais foram expostos a abuso físico ou sexual. Os participantes foram avaliados quanto à exposição a abuso, participaram de exame de MRI e uma entrevista estruturada de diagnóstico, e 2 anos depois foram acompanhados para avaliar a psicopatologia. Os resultados indicaram que o abuso foi associado à redução da espessura cortical nas regiões pré-frontal e temporal medial e lateral do lobo temporal. A espessura do giro para-hipocampal esquerdo e direito predisse sintomas de comportamento antissocial e a espessura do giro medial temporal previu

sintomas de transtorno de ansiedade generalizada. A espessura do giro para-hipocampal esquerdo mediou a associação longitudinal de abuso com o comportamento antissocial.

Lim et al. (2018) estudaram 22 adolescentes com idades entre 13 e 20 anos, expostos a abuso na infância e nunca medicados, 19 controles psiquiátricos pareados por diagnósticos psiquiátricos e 27 controles saudáveis. Os resultados apontam que em relação aos controles saudáveis, o grupo de MTI mostrou volume cortical significativamente reduzido nos giros lingual esquerdo, pericalcarino, pré-cuneo e parietal superior, e espessura cortical reduzida nas regiões pré-central, pós-central e paracentral esquerda, que também se correlacionaram com maior gravidade do MTI. Eles também tinham volume cortical aumentado nos giros temporais inferior e médio esquerdo em relação aos controles saudáveis. Anormalidades nas regiões pré-cuneo, temporal e pré-central foram específicas do abuso em relação aos controles psiquiátricos, embora em um nível mais leniente. Os grupos não diferiram estatisticamente em relação à área de superfície cortical.

Desta forma, fica claro que a exposição da criança a maus-tratos tem impacto no desenvolvimento cerebral e este impacto pode ser mensurado a partir dos estudos sobre alterações da morfometria cerebral avaliadas pela MRI e dos estudos sobre o funcionamento cognitivo avaliado por meio de testes neuropsicológicos. Apesar da falta de consenso nos estudos realizados até o presente momento, pode-se afirmar que as diferenças estruturais observadas apontam para as regiões cerebrais que estão envolvidas com as funções cognitivas descritas como alteradas nos estudos com indivíduos expostos a MTI (corpo caloso, hipocampo, lobo temporal e áreas frontais).

1.5 MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E SUAS CONSEQUÊNCIAS NO TB

Nos últimos 15 anos, houve um crescente interesse da comunidade científica em estudar os MTI e suas consequências no TB. Primeiramente, os maus-tratos eram estudados em TDM e em depressão pós-parto, sobretudo, avaliando o impacto dos sintomas de mães depressivas em sua prole. Posteriormente, vieram os estudos sobre as relações familiares em pacientes com TB, em especial, o conceito de emoção expressa e, apenas mais recentemente, os estudos sobre MTI, baseados em sua grande maioria no CTQ.

Os principais achados sobre as consequências dos MTI no TB apontam sobretudo para o pior desfecho clínico nos pacientes com TB expostos a MTI, conforme descritos a seguir. Além disso, apontam também para indícios de impacto de maus-tratos vividos na infância no funcionamento cognitivo e na morfometria cerebral dos pacientes com TB, que serão melhor abordados nos tópicos seguintes (1.6 e 1.7).

Dualibe e Osório (2017) em um artigo de revisão e metanálise demonstraram uma alta prevalência de trauma emocional precoce no TB, consistindo sobretudo de negligência/abuso emocional (aproximadamente 40%), em particular quando comparados a indivíduos saudáveis. A revisão também identificou evidências substanciais sobre a associação entre a presença de trauma emocional precoce e piores desfechos, tais como: início precoce da doença, ciclagem rápida, comorbidades clínicas ou psiquiátricas (transtornos de ansiedade/estresse), suicídio, presença de episódios/sintomas psicóticos e uso de cannabis.

Agnew-Blais e Danese (2016), em outro artigo de revisão sistemática e metanálise sobre esse tema, encontraram que pacientes com TB e história de MTI tiveram maior gravidade de mania, depressão e psicose, maior risco de comorbidade com transtorno de estresse pós-traumático, de ansiedade e de abuso de substâncias, idade de início do TB mais precoce, maior risco de ciclagem rápida, maior número de episódios maníacos e depressivos e maior risco de tentativa de suicídio em comparação com aqueles com TB sem MTI. Desta forma, pode-se concluir que a exposição a MTI prediz características clínicas desfavoráveis e pior curso da doença em pacientes com TB.

Sala et. al. (2014), como parte do Estudo Epidemiológico Nacional sobre Álcool e Condições Relacionadas, estudaram 1.600 adultos que preencheram os critérios DSM-IV para TB-I (n = 1172) e TB-II (n = 428). Cerca de metade dos indivíduos com TB tinha história de, pelo menos, um tipo de MTI. No geral, houve uma clara relação entre o número de MTI e a gravidade do TB em vários domínios, incluindo características clínicas, probabilidade de tratamento, prevalência de comorbidade psiquiátrica ao longo da vida, incidência de transtornos de ansiedade, transtornos por uso de substâncias, dependência de nicotina e nível de funcionamento psicossocial. O número de tipos de MTI conferiu diferenças de desenvolvimento no curso do TB, com pior evolução e desfecho.

O TB está associado à morbidade e mortalidade substanciais (Kupfer, 2005); por exemplo, pessoas com TB morrem até 14 anos mais jovens que a população geral (Chang CK et al., 2011). A mortalidade prematura entre indivíduos com essa doença não pode ser explicada apenas pelo suicídio (Hoang et al., 2011), mas foi atribuída às altas taxas de doenças médicas nesse grupo (Crump et al., 2013). As taxas de uma

grande variedade de doenças médicas (por exemplo, diabetes, acidente vascular cerebral, doenças da tireoide e doenças cardiovasculares) foram relatadas como significativamente elevadas entre pessoas com TB em comparação com a população geral (Perron et al., 2009; Forty et al., 2014). Indivíduos com TB que relataram ter sofrido maus-tratos durante a infância, especialmente abuso, tinham maior risco de sofrer de doenças médicas e necessitar de maior atenção clínica (Hosang et al., 2017) que controles saudáveis e que portadores de TB sem história de exposição a MTI. Além disso, Aubert et al. (2016) encontraram que a presença de história de abuso emocional na infância pode estar na base de problemas de sono em muitos portadores de TB.

Neste sentido, fica claro que no TB, da mesma forma que na população geral, a exposição a MTI está associada a maior incidência de doenças físicas, emocionais e psiquiátricas (comorbidades). Desta forma, a identificação precoce e o tratamento da MTI são necessários para melhorar o curso e o resultado de indivíduos com TB.

1.6 INFLUÊNCIA DOS MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA NO FUNCIONAMENTO COGNITIVO DE PORTADORES DE TB

Partindo dos estudos que apontam a associação entre a presença de histórico de MTI e prejuízos no funcionamento cognitivo (Cowell et al., 2015; Dodaj et al., 2017; Barzilay et al., 2018b), torna-se relevante avaliar esta associação em portadores de TB, visto que nesta população a incidência de MTI e de déficits cognitivos é superior aos índices populacionais (Garno et al., 2005; Bourne et al., 2013).

Primeiramente, é importante retomar que os déficits neuropsicológicos estão bem descritos no TB. Em artigo de revisão sistemática, Latalova et al. (2011) concluíram que os pacientes com TB apresentam déficits cognitivos em todas as fases da doença, inclusive na fase de remissão, especialmente nos seguintes domínios: atenção sustentada, memória verbal, velocidade psicomotora e FE.

Em um estudo em parceria com o nosso grupo (Bourne et al., 2013), foram sintetizados os dados a respeito dos déficits cognitivos em 1.276 bipolares eutímicos e 1.609 controles saudáveis com o objetivo de avaliar o efeito das medicações e da severidade da doença no funcionamento cognitivo. No grupo com TB, foram observados déficits nas 11 medidas cognitivas avaliadas (medidas que avaliavam sobretudo aprendizagem e memória verbal, atenção, memória operacional e flexibilidade mental), mesmo após controlar para idade, QI e sexo. Os sintomas de humor residuais não explicaram os tamanhos de efeito encontrados e os prejuízos não eram influenciados pelo tratamento medicamentoso atual.

De maneira geral, estes déficits cognitivos mais marcantes dos pacientes TB eutímicos (atenção, velocidade de processamento, aprendizagem verbal, memória e FE) estão correlacionados à menor taxa de recuperação dos sintomas nos períodos entre os episódios, pior prognóstico, prejuízo no ajustamento psicossocial e prejuízo no funcionamento global (Malhi et al., 2007; Torres et al., 2007; Arts et al., 2008; Bora et al., 2009). As dificuldades na adaptação psicossocial destes pacientes podem, em parte, ser explicadas pelos prejuízos cognitivos encontrados que são sugestivos de disfunção em circuitos fronto-estriatais específicos (Rocca; Lafer, 2006).

Um projeto conduzido pela Sociedade Internacional para Transtornos Bipolares (*“The International Society for Bipolar Disorders - Battery for Assessment of*

Neurocognition - ISBD-BANC)” e que envolveu um comitê de pesquisadores com experiência internacional nos aspectos cognitivos do TB teve como objetivo identificar tarefas cognitivas que mostrassem a maior magnitude de comprometimento no TB. Para isso, eles revisaram a literatura sobre estudos que avaliam o funcionamento cognitivo (incluindo a cognição social) no TB e concluíram que as principais esferas cognitivas que devem ser avaliadas são: velocidade de processamento psicomotor, vigilância e atenção, aprendizagem e memória verbal, aprendizagem e memória visual, memória operacional e funções executivas (Yatham et al., 2010).

Considerando que o TB está associado a déficits cognitivos que prejudicam o funcionamento social (Malhi et al., 2007), outro ponto importante a ser abordado é a cognição social. Estudos reportam baixo desempenho de pacientes com TB em testes de reconhecimento de emoções faciais (REF). Rocca et al. (2009), em artigo de revisão da literatura, demonstraram que portadores de TB em eutímia apresentam prejuízo no reconhecimento de nojo e medo, em mania apresentam dificuldades para reconhecer medo e tristeza e em depressão mostram prejuízos na capacidade de reconhecer felicidade. Derntl et al. (2009) mostraram desempenho reduzido em TBI e não em TBII em relação aos controles no REF, sendo que reconheceram a emoção tristeza como sendo medo, a emoção medo como sendo nojo ou surpresa e a emoção raiva como sendo medo. Schaefer et al. (2010) mostraram que, tanto TBI em depressão como TBII em depressão, apresentam sensibilidade prejudicada na percepção de todas as emoções, em comparação com o grupo controle. Hoertnagl et al. (2011) mostraram que portadores de TBI eutímicos apresentam prejuízos no REF de felicidade e nojo quando comparados a controles.

Neste sentido, em um estudo realizado por nosso grupo, GRUDA – Ipq-HC-FUMS, verificou-se a capacidade de reconhecimento de emoções em faces de pacientes TBI e a correlação com o FE. Os resultados apontaram que o grupo de pacientes em mania tem desempenho inferior ao do grupo controle, no reconhecimento de medo, felicidade e surpresa. O grupo de pacientes eutímicos mostrou desempenho significativamente inferior no reconhecimento de medo quando comparado aos controles e, o grupo de deprimidos, não diferiu do grupo controle. E, ainda, quanto mais preservado era o FE dos indivíduos, melhor era a capacidade de reconhecimento das emoções faciais (David et al., 2014).

Partindo dos dados apresentados que mostram que pacientes portadores de TB apresentam dificuldades no funcionamento cognitivo e altas taxas de abuso e/ou negligência na infância e que indivíduos submetidos a MTI apresentam dificuldades emocionais e cognitivas, Savitz et al. (2008) observaram que as pontuações de abuso sexual, abuso emocional e negligência emocional foram associadas a pior desempenho cognitivo em pacientes do espectro bipolar. E, ainda, após controlar para MTI, o grupo de pacientes com TB I apresentaram pior desempenho que os parentes não afetados em testes de memória visual e de memória e reconhecimento verbal. Em contraste, os indivíduos com TB II e transtorno do espectro bipolar não diferiram significativamente dos parentes não afetados.

Nesta mesma direção, Aas et al. (2012) investigaram a associação entre os maus-tratos e a cognição em pacientes com espectro da esquizofrenia e de TB. A principal conclusão do estudo é que os MTI estão associados com deficiência em vários domínios cognitivos em ambos os grupos de pacientes. Entretanto, essa associação não parece ser específica, mas, sim, mediada por reduções no QI geral.

Bücker et al. (2013), em um estudo com pacientes recentemente recuperados do primeiro episódio de mania, demonstraram que os pacientes com história de MTI tiveram piores escores em QI, atenção, memória verbal e memória operacional.

Em relação à cognição social, Russo et al. (2015) estudaram a associação entre MTI e reconhecimento de emoções faciais em pacientes com TB e concluíram que os pacientes com história de negligência emocional tiveram desempenho reduzido no reconhecimento de raiva quando comparados aos pacientes sem nenhum MTI.

No estudo de Jiménez et al. (2017), os pacientes dos três grupos cognitivos (“baixo”, “médio” e “alto” desempenho) diferiram em termos de variáveis sociodemográficas, clínicas, de funcionamento e MTI. As pontuações no CTQ, especialmente na subescala de negligência física, também foram associadas a um baixo desempenho cognitivo. O modelo de regressão multinomial indicou que os escores totais do CTQ e o quociente de inteligência estimado (QI) contribuíram significativamente para a diferenciação entre os três grupos cognitivos. Tais resultados confirmaram que os MTI impactam significativamente no desempenho cognitivo durante a vida adulta no TB. Os dados obtidos sugerem que uma história de exposição a MTI poderia atuar como um marcador de comprometimento cognitivo. Um QI estimado mais alto pode atuar como um fator de proteção contra o declínio cognitivo nesse grupo de pacientes.

Na última década, apesar dos pesquisadores terem se dedicado ao estudo da associação entre MTI e a cognição no TB adulto e os achados apontarem para uma associação positiva entre pontuações no CTQ e baixo desempenho cognitivo, os resultados precisam ser replicados para que se possa obter conclusões mais consistentes, visto que em muitos estudos as amostras não eram homogêneas quanto

ao diagnóstico e gravidade do TB, incluindo espectro do TB, TBI, TBII e TB SOE, espectro da esquizofrenia, pacientes crônicos e de primeiro surto de mania, ou incluindo grupo controle saudável sem restringir a história de transtornos psiquiátricos na família ou não incluindo um grupo controle saudável.

1.7 IMPACTO DOS MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA NA MORFOLOGIA CEREBRAL DE PORTADORES DE TB

Nas últimas décadas, estudos de neuroimagem permitiram o exame do cérebro de portadores TB e uma melhor compreensão da neuroanatomia e da neurobiologia do TB. Os estudos sugerem que os sintomas afetivos, cognitivos e neurodegenerativos do TB estejam relacionados a disfunções do circuito neural que envolve o corpo estriado, o tálamo e o córtex pré-frontal, com participação de estruturas límbicas (amígdala, cerebelo e hipocampo) e o verme cerebelar (Strakowski et al., 2005).

Achados de estudos de MRI estrutural sugerem que algumas anormalidades, como aquelas em áreas corticais pré-frontais, corpo estriado e amígdala, ocorrem precocemente no curso da doença e, portanto, potencialmente, antes do início da doença, representando uma predisposição biológica a desenvolver TB. Em contraste, outras anormalidades, como as encontradas no verme cerebelar, ventrículos laterais e outras regiões pré-frontais (por exemplo, inferior esquerda), parecem se desenvolver com episódios afetivos repetidos e podem representar os efeitos da neuroprogressão da doença (Strakowski et al., 2005). Com base nestas evidências obtidas por estudos

de neuroimagem, um modelo neuroanatômico do TB foi proposto por Strakowski et al. (2005) e está representado na Figura 3.

Figura 3 - Circuitos cerebrais envolvidos na fisiopatologia do TB, adaptado de Strakowski et al. (2005)

Os estudos de neuroimagem em pacientes com TB também apontam para anormalidades em regiões importantes para o funcionamento cognitivo adequado, tais como: áreas órbito-frontais-temporais, córtex pré-frontal, cíngulo anterior, tálamo, núcleo caudado e putâmen, amígdala, hipocampo e cerebelo conhecidas por estarem envolvidas na regulação emocional, flexibilidade mental, atenção, aprendizado e memória, antecipação e interpretação de informações complexas entre outras (Frey; Petrides, 2000; Perlstein et al., 2002; Beyer; Krishnan, 2002; Sheline, 2003; Hajek et al, 2005; Pomarol-Clotet et al., 2012; Redlich et al., 2014; Hibar et al., 2016).

Um estudo de metanálise de VBM observou que as anormalidades mais consistentemente envolvidas no TB são redução de massa cinzenta na ínsula anterior, córtex frontal inferior e o córtex cingulado anterior (Bora et al., 2010).

Diversos estudos documentaram a presença de anormalidades sutis de massa cinzenta em pacientes com TB em relação à controles saudáveis avaliada através de VBM em várias regiões cerebrais, incluindo o córtex pré-frontal (orbito frontal, ventral direito e córtex pré-frontal dorsolateral), córtex temporal, tálamo, córtex cingulado anterior, ínsula, corpo caloso, giro pré-central, amígdala e hipocampo (Matsuo et al., 2009; Radenbach et al., 2010; Azevedo-Marques et al., 2011; Houenou et al., 2011; Selvaraj et al., 2012; Nortje et al., 2013; Nery et al., 2015; Neves et al., 2015).

Ganzola e Duchesne (2017) em um estudo de metanálise retrospectiva de VBM das diferenças em substância cinzenta e branca entre pacientes com TB e controles saudáveis observaram que, em pacientes com TB, existem concentrações reduzidas de substância cinzenta no giro frontal medial esquerdo e no giro inferior/pré-central direito, abrangendo o córtex insular, e maiores concentrações de substância cinzenta no putâmen esquerdo. Além disso, menores concentrações de substância branca foram detectadas no fascículo longitudinal inferior esquerdo, corona radiata superior esquerda e cíngulo posterior esquerdo. Assim, esta metanálise confirmou a deterioração das regiões frontal e insular, como em metanálises anteriores. As reduções de substância cinzenta nessas regiões podem estar relacionadas ao processamento emocional e à tomada de decisão, que são tipicamente prejudicadas no TB. Além disso, encontraram anormalidades nas áreas frontal pré-central e no putâmen que vêm sendo associadas a funções mais básicas, que podem apontar para

déficits cognitivos sensoriais e específicos. Finalmente, as reduções da substância branca envolvem circuitos que podem contribuir para a desregulação emocional no TB.

Em um estudo de nosso grupo, os pacientes com TB tipo I (TBI) eutímicos apresentaram uma correlação negativa entre o volume do hipocampo esquerdo e o reconhecimento de faces de felicidade e uma correlação positiva entre o volume do hipocampo direito e os escores de reconhecimento de felicidade. Por outro lado, no grupo sem patologia psiquiátrica, o maior volume das amígdalas direita e esquerda estava associado com menores escores no reconhecimento de faces de tristeza (Bio et al., 2013).

Vreeker et al. (2017) estudaram a relação dos volumes cerebrais (globais, corticais e subcorticais) com o QI. Além disso, investigaram a relação entre MTI, uso de lítio e antipsicóticos e o QI. Os resultados apontaram que o volume total do cérebro e o QI foram positivamente correlacionados em toda a amostra. Esta correlação não diferiu entre pacientes e controles. Embora os volumes cerebrais tenham mediado parcialmente a relação entre TB e QI, a relação direta entre o diagnóstico e o QI permaneceu significativa. MTI e uso de lítio e medicação antipsicótica não afetaram a relação entre os volumes cerebrais e o QI. No entanto, o uso atual de lítio foi relacionado ao menor QI nos pacientes.

A maior parte dos estudos sobre a morfometria no TB é realizada a partir do estudo do volume cerebral e, como citado anteriormente (item 1.4), o estudo da espessura cortical e da área de superfície, separadamente, trariam informações mais precisas sobre as diferenças encontradas nos cérebros dos portadores de TB.

Nesta direção, o maior estudo até o momento da espessura da massa cinzenta cortical e da área de superfície medida a partir de MRI cerebral revelou que no TB a substância cinzenta cortical é mais fina nas regiões frontal, temporal e parietal de ambos os hemisférios cerebrais em comparação com controles saudáveis. No grupo TB os efeitos foram mais robustos na parte opercular do córtex frontal esquerdo, no giro fusiforme esquerdo e no córtex frontal medial rostral esquerdo. Eles também examinaram os efeitos dos medicamentos comumente prescritos, o início da idade da doença, história de psicose, estado de humor, diferenças de idade e gênero nas regiões corticais. A maior duração da doença (após controlar para idade no momento do exame) foi associada à redução da espessura cortical nas regiões frontal, medial parietal e occipital. Observaram ainda que vários medicamentos comumente prescritos, incluindo o tratamento com lítio, antiepiléptico e antipsicótico, mostraram associações significativas com a espessura da cortical e com a área de superfície, mesmo após contabilizar os pacientes que utilizavam vários medicamentos. Ainda encontraram evidências de redução da área da superfície cortical associada a uma história de psicose, mas não verificaram associações com o estado de humor no momento do exame (Hibar et al., 2018). No entanto, os resultados não foram controlados para exposição a MTI.

Os estudos de morfometria em pacientes com TB que foram expostos a MTI, são esparsos e avaliam apenas o volume cortical. Bucker et al. (2014) investigaram a relação entre MTI e a morfologia do corpo caloso no TB e encontraram que o volume total do corpo caloso é menor nos pacientes com maus-tratos que naqueles sem maus-tratos; esta diferença é mais pronunciada na região anterior do corpo caloso. Souza-Queiroz et al. (2016) encontraram escores totais no CTQ

correlacionados negativamente com o volume da amígdala e, considerando cada um dos domínios separadamente, as negligências (físicas e emocionais) foram as únicas que afetaram os parâmetros neurais.

Poletti et al. (2016) com o objetivo de medir o efeito do diagnóstico e das experiências adversas na infância no volume da massa cinzenta em uma amostra de portadores de TB ou esquizofrenia em comparação com controles saudáveis, estudaram separadamente indivíduos com níveis elevados e baixos de experiências adversas na infância e encontraram que o grupo controle apresentou o maior volume do córtex orbitofrontal, da ínsula e do tálamo, os pacientes com esquizofrenia apresentaram os menores volumes e os pacientes com TB, volumes intermediários. Este padrão persistiu apenas em indivíduos com alto nível de experiências adversas na infância. Não foram observadas diferenças para os indivíduos com baixos níveis de experiências adversas na infância.

Em outro estudo, Duarte et al. (2016) encontraram que a gravidade dos maus-tratos avaliada a partir do CTQ em portadores de TBI está associada a alterações morfológicas no volume de massa cinzenta de redes neurais relevantes às respostas ao estresse e para modular o comportamento emocional. Os portadores de TBI tiveram correlações negativas significativas entre o escore total do CTQ e o volume de massa cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral direito e no tálamo direito; entre abuso físico e volume de massa cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral direito; entre negligência física e volume de massa cinzenta no tálamo bilateralmente; e entre negligência emocional e volume de massa cinzenta no tálamo direito.

Janiri et al. (2017) encontraram que pacientes com TB mostraram uma redução global dos volumes de substância cinzenta em comparação com os controles

saudáveis. No entanto, o MTI modulou o impacto do diagnóstico especificamente na amígdala e no hipocampo. O MTI foi associado a volumes bilaterais diminuídos nos controles saudáveis e aumento dos volumes em pacientes com TB. Estes resultados sugerem que o MTI pode ter um efeito diferente nos controles saudáveis e nos portadores de TB nos volumes de massa cinzenta na amígdala e no hipocampo, que são áreas cerebrais especificamente envolvidas na resposta ao processamento de estresse e emoção.

Em nosso conhecimento, não existem estudos publicados até o momento que avaliem espessura cortical e área de superfície em portadores de TB expostos a MTI; como explicitado anteriormente, essa metodologia seria de extrema importância, visto que a exposição a MTI pode ter impacto distinto na espessura e na área cortical, quando se avalia apenas o volume (produto da área pela espessura) pode-se não identificar tais diferenças na morfometria cerebral. Também faltam estudos que correlacionem os achados do impacto dos MTI na cognição com a morfologia cerebral em portadores de TB.

Desta forma, torna-se relevante estudar se os déficits cognitivos e as alterações na morfologia cerebral observados no TB têm apresentação diferente de acordo com a exposição ou não a MTI. Isto porque o conhecimento das diferentes apresentações torna possível desenhar intervenções psicoeducacionais para portadores de TB sobre a importância dos cuidados com a prole e, ainda, desenhar intervenções cognitivas específicas para portadores que tenham sido expostos a experiências traumáticas precoces e, assim, melhorar o prognóstico, o ajustamento psicossocial e o funcionamento global.

2 JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

No ano de 2004, o Programa Transtornos Afetivos do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (GRUDA – Ipq-HC-FMUSP) deu início a uma nova linha de pesquisa que se dedica a estudar os aspectos relacionados à maternagem no TB. Naquele momento, a decisão ocorreu a partir do crescente interesse do grupo em compreender como o ambiente familiar poderia contribuir com a carga genética para o início da doença.

A pesquisa que inaugurou este interesse foi o projeto de mestrado da Dra. Sandra Petresco que foi concluído com sucesso em 2007 e publicado na Revista Brasileira de Psiquiatria em 2009. O estudo dedicou-se a avaliar a prevalência de psicopatologia em filhos de mulheres portadoras de TB, comparando-as a um grupo de mulheres com outros transtornos psiquiátricos leves ou moderados e a um grupo de mulheres sem nenhum diagnóstico psiquiátrico. A pesquisa foi muito relevante, visto que foi a primeira da América Latina a se dedicar a este tema. Nesse estudo, Petresco et al. (2009) encontraram que os filhos de mães bipolares tiveram duas vezes mais chances de ter um ou mais diagnósticos de Eixo I e 2,8 vezes maior risco de ter transtornos de ansiedade ao longo da vida do que os filhos de mulheres sem transtorno mental, além de maiores escores nas subescalas de problemas de pensamento e sociais, ansiedade/depressão e de internalização.

A partir dos resultados que apontaram que os filhos das mulheres com TB tinham maior prevalência de diagnósticos de eixo I, um outro estudo foi conduzido pela Dra. Doris Moreno e baseou-se em alguns dados que haviam sido coletados na

amostra da Dra. Sandra Petresco. A pesquisa buscou caracterizar os cuidados maternos em indivíduos com diagnóstico de TB em comparação com controles com e sem outros diagnósticos psiquiátricos, visto que o TB é uma doença altamente incapacitante, tipicamente associada a altas taxas de disfunção familiar, mas apesar da literatura na época sugerir que o cuidado materno era um importante fator ambiental no desenvolvimento de distúrbios comportamentais, não estava claro o quanto este cuidado era ou não disfuncional em indivíduos com TB. Os resultados mostraram que: mães com TBI foram menos propensas a estar em uma união estável e viver com o pai biológico dos filhos; tiveram 80% menos chances de fazer uso contínuo de contraceptivos; 97% dos filhos de mães com TBI viveram com suas mães durante episódios; 33,3% dos filhos foram expostos a riscos, como abusos físico, sexual e psicológico, em razão de sintomas maternos (como: bater a ponto de machucar e os outros perceberem; dizer coisas que machucam ou ofendem, como: “você é estúpido”, “preguiçoso”, “feio”; ameaçar contar mentiras sobre ele ou machucar se não fizer algo sexual; tentar tocar ou fazer o filho tocar de maneira sexual, molestar), e isso foi raro nos controles; tentativa de suicídio na presença do filho ocorreu apenas no grupo TB; e altos índices de utilização de seguro social ou aposentadoria. Ambos os grupos apresentaram alto índice de aborto e apenas 50% planejaram a gravidez, o que não caracteriza a mãe portadora de TB, mas são aspectos fundamentais de serem abordados na orientação de pais (Moreno et al., 2012).

Em seguida, a psicóloga Karina de Barros Pellegrinelli iniciou seu estudo de doutorado com o objetivo de verificar se existe relação entre o cuidado recebido durante a infância e o destinado aos filhos de pacientes com TB, além de caracterizar

o cuidado parental bipolar destinado aos filhos e recebido durante a infância com foco em variáveis como: rejeição, superproteção e calor emocional. Os resultados indicaram que há uma influência da memória do calor emocional recebido do pai e da mãe no calor emocional destinado à criança, na memória de superproteção materna e paterna, e na superproteção destinada ao filho, e uma tendência de a superproteção paterna influenciar na superproteção destinada ao filho. Além disso, os pacientes com TB lembraram de ter recebido menos calor emocional de suas mães quando comparados aos do controle saudável (Pellegrinelli et al., submitted).

Após ter participado de todos os estudos dessa linha de pesquisa do GRUDA e revisado a literatura a respeito do ambiente familiar e dos cuidados recebidos na infância pelos pacientes com TB, observei a alta taxa de pacientes com TB que reportam ter sido submetidos a alguma forma de MTI e o crescente interesse da literatura sobre qual o impacto disto no desenvolvimento cerebral, no funcionamento cognitivo e na morfologia cerebral dos pacientes.

Desta forma, levando-se em consideração minha formação em neuropsicologia e a falta de estudos publicados que correlacionem os achados do impacto dos maus-tratos na cognição com a morfologia cerebral em portadores de TB, o presente estudo foi proposto.

3 OBJETIVO

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Investigar se o perfil cognitivo e a morfometria cerebral de portadores de TBI eutímicos diferencia-se de acordo com a exposição ou não a maus-tratos sofridos na infância.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Investigar se há diferença entre as formas de maus-tratos sofridos (abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligência emocional e negligência física) em relação ao funcionamento cognitivo de portadores de TBI eutímicos.
- Investigar se há diferença entre as formas de maus-tratos sofridos (abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligência emocional e negligência física) em relação à morfometria cerebral de portadores de TBI eutímicos.
- Investigar se a presença de maus-tratos na infância está relacionada a uma maior gravidade da doença (início precoce, número de episódios, número de internações, sintomas, psicóticos, tentativas de suicídio).

4 HIPÓTESES

4 HIPÓTESES

- H1a – A presença de histórico de maus-tratos na infância em portadores de TBI eutímicos está relacionada com pior desempenho na avaliação cognitiva.
- H0a – A presença de histórico de maus-tratos na infância em portadores de TBI eutímicos não está relacionada com pior desempenho na avaliação cognitiva.
- H1b – A presença de histórico de maus-tratos na infância em portadores de TBI eutímicos está relacionada com menor espessura cortical e área de superfície na morfometria cerebral.
- H0b – A presença de histórico de maus-tratos na infância em portadores de TB não está relacionada com menor espessura cortical e área de superfície na morfometria cerebral.
- H1c – Existe associação entre o funcionamento cognitivo e a morfometria cerebral em portadores de TBI eutímicos com presença de história de maus-tratos na infância.
- H0c – Não existe associação entre o funcionamento cognitivo e a morfometria cerebral em portadores de TBI eutímicos com presença de história de maus-tratos na infância

- H1d - Existe diferença entre as formas de maus-tratos sofridos (abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligência emocional e negligência física) em relação ao funcionamento cognitivo de portadores de TBI eutímicos.
- H0d - Não existe diferença entre as formas de maus-tratos sofridos (abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligência emocional e negligência física) em relação ao funcionamento cognitivo de portadores de TBI eutímicos.
- H1e - Existe diferença entre as formas de maus-tratos sofridos (abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligência emocional e negligência física) em relação à morfometria cerebral de portadores de TBI eutímicos.
- H1e - Não existe diferença entre as formas de maus-tratos sofridos (abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligência emocional e negligência física) em relação à morfometria cerebral de portadores de TBI eutímicos.
- H1f - A presença de maus-tratos na infância está relacionada a uma maior gravidade da doença (início precoce, número de episódios, número de internações, sintomas psicóticos e tentativas de suicídio).
- H0f - A presença de maus-tratos na infância não está relacionada a uma maior gravidade da doença (início precoce, número de episódios, número de internações, sintomas psicóticos e tentativas de suicídio).

5 MATERIAL E MÉTODOS

5 MATERIAL E MÉTODOS

O projeto de pesquisa atual trata-se de um estudo de caso-controle, que é definido como uma forma de pesquisa observacional, longitudinal, retrospectiva e analítica em que se comparam dois grupos com base na frequência da exposição ao(s) fator(es) de risco de interesse (Rego, 2010).

Desta forma, a investigação foi feita na direção contrária do tempo, ou seja, a partir do desfecho atual (funcionamento cognitivo / morfometria cerebral) foi investigado o fator de exposição que aconteceu no passado (exposição ou não a MTI).

Assim, foram considerados *casos* os pacientes com TBI e foram considerados *controles* os sujeitos sem patologia psiquiátrica e sem exposição a MTI.

A presença ou ausência de exposição a MTI foi definida a partir do ponto de corte do Questionário sobre Traumas na Infância (CTQ). Este questionário estabelece que após a pontuação contínua do instrumento, os participantes são classificados como tendo sido expostos a “nenhum ou mínimo” MTI ou a MTI “leve a moderado” ou a MTI “moderado a grave” ou a MTI “grave a extremo” em cada uma das cinco dimensões (abuso emocional, abuso sexual, abuso físico, negligência emocional e negligência física). Quando os participantes são classificados como MTI mínimo ou leve em todas as dimensões, eles são alocados no grupo TB sem MTI e quando são classificados como MTI moderado ou grave em uma ou mais dimensões, eles são alocados no grupo TB com MTI.

O cálculo do tamanho amostral foi feito com o programa G*Power 3.1.5 por meio do método Qui quadrado para verificar a diferença entre as proporções de exposição dos grupos; foram usadas as seguintes informações: o nível de significância do teste ($\alpha=5\%$); o poder do teste ($1-\beta=95\%$); a proporção de portadores de TB expostos a MTI descrito na literatura (entre 30% e 50%), o grau de liberdade (1), o effect size (0,40) e considerou-se que os grupos comparados seriam homogêneos em relação às demais variáveis. O cálculo amostral demonstrou a necessidade de um *grupo caso* com 41 portadores de TBI eutímicos no momento da avaliação e um *grupo controle* com 41 participantes sem patologia psiquiátrica e sem MTI.

5.1 PROCEDIMENTOS

Este foi um projeto de conveniência que utilizou as amostras dos projetos: “Eficácia e tolerabilidade da associação de lítio e ácido valproico em comparação com a associação de lítio e carbamazepina no tratamento de pacientes bipolares tipo I jovens” (PROJETO LICAVAL – número do protocolo de pesquisa: 0820) (Campos et al., 2010) e “Eficácia e tolerabilidade da associação de lítio em doses baixas ou convencionais em pacientes bipolares tipo I jovens não respondedores ou respondedores parciais à monoterapia com Quetiapina” (PROJETO ARIQUELI-número: 8.637) (Missio et al., 2013).

Vale ressaltar que a metodologia de ambos os projetos foi semelhante em relação ao recrutamento de pacientes, caracterização da amostra, critérios de inclusão e exclusão, instrumentos de confirmação diagnóstica e sintomatológica, entre outros

(vide Campos et al., 2010 e Missio et al., 2013). Em ambos os projetos, os pacientes eram incluídos em fase de mania/hipomania ou depressão e, após *wash-out*, era iniciado o tratamento medicamentoso proposto. Após o início do tratamento, eles eram avaliados quanto à gravidade dos sintomas a cada retorno por um avaliador cego ao tratamento e, quando constatada a eutimia, os pacientes eram encaminhados para as avaliações da presente pesquisa. A importância de recrutar pacientes em dois estudos com metodologia semelhante está no fato de se conseguir garantir a homogeneidade da amostra.

Os sujeitos sem patologia psiquiátrica foram recrutados junto ao projeto: “Estudo de associação de Polimorfismos de Nucleotídeo Único e Expressão Gênica de GAD1 com Espectroscopia por MRI de Glutamato/GABA no Transtorno Bipolar tipo I” (PROJETO ESPECTGENE – número: 0703).

Os participantes foram avaliados clinicamente por um médico psiquiatra especializado em transtornos do humor e com treinamento específico para aplicação dos instrumentos diagnósticos e sintomatológicos, quanto ao preenchimento dos critérios de inclusão. Na sequência, foram esclarecidos os objetivos e os procedimentos da pesquisa, então, os participantes receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Após a assinatura do mesmo, os participantes eram submetidos aos instrumentos descritos no item 5.3 em um único encontro, com duração aproximada de 3 horas. Os instrumentos foram aplicados por um psicólogo com especialização em neuropsicologia. Após a avaliação neuropsicológica, os sujeitos eram encaminhados para realização da MRI no Instituto de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

5.2 ASPECTOS ÉTICOS

Os sujeitos foram informados pela pesquisadora sobre os objetivos do estudo e, a partir destes esclarecimentos, questionou-se sobre a concordância na participação da pesquisa. Os sujeitos somente participaram do estudo quando houve compreensão, anuência e assinatura do Consentimento Livre e Esclarecido, seguindo o modelo solicitado pela Faculdade de Medicina do Hospital das Clínicas. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), conforme o Parecer número 266.524 de 8 de maio de 2013.

5.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

- a) Entrevista sociodemográfica: baseada no modelo da Associação Brasileira de Transtorno Bipolar, que tem como objetivo levantar dados sobre dados sociodemográficos, características clínicas da doença e tratamento.
- b) Entrevista Clínica Estruturada para o DSM IV – Versão Clínica (SCID - CV) para pacientes e não pacientes: é uma entrevista semiestruturada utilizada para realizar o rastreio de diagnósticos psiquiátricos ao longo da vida e atual (últimos 30 dias). A SCID-CV não apresenta questões para avaliação de gravidade e de especificadores de transtornos mentais (First et al., 1995, Del-Ben et al., 2001).

- c) *Yong Mania Rating Scale (YMRS)*: é uma escala utilizada para avaliação da presença e intensidade dos sintomas maníacos nos últimos 7 dias e é composta por 11 itens, pontuados de 0 a 4 e de 0 a 8 (irritabilidade, fala, conteúdo do pensamento e comportamento disruptivo-agressivo, pontuados em dobro para compensar a ausência de cooperação do paciente). A Sociedade Internacional de Transtorno Bipolar definiu que escores totais da YMRS menores que oito representam a remissão sintomática de um episódio maníaco (Young et al., 1978; Vilela, 2000).
- d) *Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (HAM-D)*: escala utilizada para avaliar a presença e a intensidade de sintomas depressivos nos últimos 7 dias. A escala enfatiza sintomas somáticos, o que a torna particularmente sensível a mudanças vivenciadas por um paciente gravemente deprimido. Possui três versões, de 17, 21 e 24 itens. A versão de 17 itens foi a utilizada no presente estudo. Os itens da escala são pontuados de 0 a 2 ou de 0 a 4, com uma pontuação variando de 0 a 50 pontos para a versão de 17 itens. Pontuações de 7 ou menos podem ser consideradas normais; entre 8 e 13 indicam depressão leve; entre 14 e 18, depressão moderada; entre 19 e 22, grave e de 23 ou acima, depressão muito grave (Moreno; Moreno, 2000).
- e) *Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)*: é um instrumento autoaplicável, que, por meio de uma escala Likert de 5 pontos, investiga componentes traumáticos ocorridos na infância, considerando cinco dimensões: abuso físico, abuso emocional, negligência física, negligência emocional e abuso

sexual. No presente estudo, foi utilizada a versão reduzida constituída por 28 itens, dos quais 25 avaliam cada uma das cinco dimensões traumáticas (cinco itens para cada dimensão) e três são de uma escala de minimização/negação. O questionário fornece um escore para cada uma das cinco dimensões de MTI, que pode variar de “5” (ausência do trauma em questão) a “25” (escore máximo para a presença do trauma), além de um escore total para todos os MTI (CTQ total), que pode variar de 25 (ausência de qualquer trauma) a 125 (escore máximo para a presença de todos os traumas). Cada uma das cinco dimensões de MTI pode ser classificada como: nenhum ou mínimo MTI, MTI leve a moderado, MTI moderado a grave e MTI grave a extremo. O ponto de corte é a classificação de uma ou mais dimensões, como MTI moderado a grave ou grave a extremo. O CTQ foi traduzido, adaptado e validado quanto a seu conteúdo para uma versão em português, realizada por Grassi-Oliveira (2006) e denominada de Questionário Sobre Traumas na Infância (Quesi).

f) Instrumentos neuropsicológicos:

- Dígitos (WAIS-III - Wechsler, 1997): este subteste da Escala de Inteligência é utilizado para avaliar a capacidade de amplitude atencional e a memória de trabalho. A amplitude atencional corresponde a uma medida de quanto os estímulos auditivos podem ser apreendidos pelo indivíduo em um dado momento. A memória de trabalho refere-se à manipulação de dados auditivos na memória imediata. É uma prova composta por uma folha de respostas na qual estão

impressas duas tarefas. A primeira chamada de “dígitos diretos - DD” é composta por oito sequências de dígitos em grau crescente de dificuldade; a série inicial tem dois dígitos, a última, nove. A segunda parte chamada de “dígitos inversos - DI” é composta por sete sequências de dígitos, com crescente grau de dificuldade, iniciando por dois dígitos e terminando em oito. Cada uma destas sequências, em ambas as provas, contém duas tentativas diferentes. Nas duas provas, o examinador lê em voz alta a sequência de números para o indivíduo. Para cada item da “ordem direta”, o indivíduo deverá repetir a sequência numérica na mesma ordem apresentada, nas duas tentativas de cada série. Para cada item da “ordem inversa”, o indivíduo deverá repetir a sequência numérica na ordem inversa à apresentada, nas duas tentativas da série. Para cada sequência, poderá ser atribuída uma pontuação que varia entre 2, 1 e 0. Caso o indivíduo acerte as duas tentativas, dois pontos serão atribuídos à sequência; caso acerte uma tentativa, um ponto será atribuído à sequência; caso erre ambas as tentativas da sequência, será atribuído zero. A aplicação do teste é interrompida quando o sujeito obtém zero nas duas sequências da mesma série.

- Número/Letra - NL (WAIS-III - Wechsler, 1997): avalia a atenção dividida e a memória de trabalho, ou seja, requer que o sujeito responda a duas tarefas simultaneamente ou a múltiplos elementos de uma esfera mental complexa. Para tanto, é preciso que ele mantenha na memória os elementos que compõem a atividade em questão. A prova consiste na apresentação verbal de sequências compostas por números e letras misturados. As sequências aumentam progressivamente a quantidade de estímulos. A primeira possui dois estímulos e a

última, oito, com três tentativas diferentes para cada série de sequências. Os acertos são pontuados, e a prova é interrompida quando ocorre fracasso na reprodução verbal das três tentativas de uma determinada sequência. O máximo de pontos obtidos é 21.

- *Wisconsin Card Sorting Test* - 64 cartões (Spreen; Strauss, 1998): avalia a habilidade para formar conceitos abstratos em situações que recrutam mudança rápida de opinião e flexibilidade mental para adaptar-se a feedbacks positivos ou negativos. O material deste teste consiste em 64 cartões e quatro cartões-modelo, contendo desenhos de determinadas formas, cores e quantidades. Os cartões-modelo são colocados à frente do sujeito, e os restantes em uma pilha que lhe é dada. Solicita-se que o sujeito pegue os cartões da pilha, um de cada vez, seguindo a sequência e combinando com os modelos, com uso do critério que julgar correto, ele a priori não sabe quais são as possíveis combinações. Cada categoria é formada por dez cartas, e não poderá haver erros durante a formação da categoria, para que seja considerada completa. A cada cartão colocado, o examinador diz se a combinação está certa ou errada. O sujeito deve compreender que existem alguns critérios possíveis para se combinar os cartões (cor, forma e quantidade), e que estes são mudados, algumas vezes, no decorrer do teste (a cada dez combinações corretas efetuadas pelo sujeito). Os escores são computados, indicando o número de cada uma das medidas abaixo:
 - Total de acertos (WCST-A): número total de vezes em que o indivíduo combinou corretamente os cartões, de acordo com o critério de combinação requerido;

- Erros (WCST-E): número total de vezes em que o indivíduo não conseguiu combinar os cartões, de acordo com o critério de combinação requerido;
 - Respostas perseverativas (WCSTR-P): número total de tentativas em que o indivíduo persistiu na combinação das cartas, de acordo com o critério anterior e não com o requerido no momento;
 - Erros perseverativos (WCSTE-P): número total de tentativas consideradas incorretas, nas quais o sujeito persistiu na combinação das cartas, de acordo com o critério anterior e não com o requerido no momento;
 - Erros não perseverativos (WCSTEN-P): número de vezes em que o indivíduo combinou os cartões incorretamente, não seguindo o critério anterior nem o requerido no momento;
 - Categorias completadas (WCST-C): número total de sequências de dez respostas corretas consecutivas. Cada uma destas sequências completa uma categoria; e
 - Perda de set (WCSTP-S): número total de vezes em que o sujeito não conseguiu manter a sequência de respostas, após cinco combinações corretas.
- *Stroop Color Word Test* (Spreen; Strauss, 1998): analisa a atenção e a manutenção do controle inibitório, pautada na supressão de resposta usual em favor de uma resposta não usual. É composto de três cartões: no primeiro cartão (SCWT-I), há a distribuição de quatro cores (verde, rosa, azul e marrom) pintadas em quadrados e distribuídas em seis séries de forma randômica. É solicitado ao sujeito que nomeie as cores o mais rápido possível. São anotados o tempo e o número de erros, e estes últimos não são computados quando corrigidos pelo sujeito. No segundo cartão

(SCWT-II), há a distribuição de quatro palavras curtas (cada – hoje – nunca – todo), escritas em quatro cores diferentes (verde, rosa, azul, marrom) e distribuídas em seis séries de forma randômica. É solicitado ao sujeito que nomeie as cores das tintas com as quais as palavras são escritas, o mais rápido possível. São anotados o tempo e o número de erros, e estes últimos não são computados quando corrigidos pelo sujeito. No terceiro cartão (SCWT-III), há distribuição de nomes de cores (verde, rosa, azul, marrom) escritos em outras cores (exemplo: verde escrito com rosa) e distribuídos em seis séries de forma randômica. É solicitado ao sujeito que nomeie as cores das tintas com as quais as palavras são escritas, o mais rápido possível. São anotados o tempo e o número de erros, e estes últimos não são computados quando corrigidos pelo sujeito. Os três cartões são pontuados separadamente, e o tempo de cada um é registrado em segundos. Os desempenhos do sujeito são classificados de acordo com o tempo de execução da tarefa e o número de seus erros.

- WASI - Escala Wechsler Abreviada de Inteligência (Wechsler, 2014). Instrumento utilizado para obtenção do QI, o que se dá a partir da conversão da soma dos resultados brutos dos subtestes Vocabulário (VOC), Cubos (CB), Semelhanças (SEM) e Raciocínio Matricial (RM) para resultados ponderados, de acordo com a idade do indivíduo e, finalmente, para o índice de quociente intelectual estimado para idade.
 - O subteste vocabulário é composto de 42 palavras ordenadas, conforme o grau de dificuldade e impressas em uma folha de respostas. O sujeito é instruído a dizer o significado da palavra lida pelo examinador ou seu

sinônimo. Após cinco erros consecutivos, o teste é interrompido. Todos os significados conhecidos nos dicionários são aceitáveis e são pontuados, de acordo com a qualidade da definição (2,1 ou zero). Avalia a capacidade para definir palavras, o que requer o conhecimento do significado da palavra ouvida (memória semântica), como também abstração verbal;

- O subteste Raciocínio Matricial avalia o raciocínio abstrato e a capacidade de retenção e evocação imediata de elementos na esfera visuo-espacial (memória de trabalho), apoiada em 35 figuras abstratas incompletas ordenadas, conforme o grau de dificuldade e impressas em um caderno de questões, na qual o sujeito precisa descobrir qual é a relação envolvida em um determinado grupo de figuras geométricas para completá-las com a alternativa correta. Após quatro erros consecutivos, o teste é interrompido. A pontuação oferecida é 1 ou zero;
- O subteste Cubos avalia organização, percepção, análise e síntese, inteligência não verbal e coordenação visomotora. Nesta prova, são utilizados 13 modelos em plano gráfico e nove cubos coloridos, cada cubo tem dois lados completamente vermelhos, dois lados completamente brancos e dois lados metade vermelho e metade branco. O sujeito deve observar o modelo e reproduzi-lo, utilizando os cubos. A reprodução é cronometrada, e a pontuação é creditada, de acordo com o tempo de execução. O escore máximo é 71 pontos, mas a prova é interrompida após três erros consecutivos; e
- O subteste Semelhanças avalia o pensamento lógico-associativo, a partir do estabelecimento de relações entre conceito. O sujeito é solicitado a dizer o

que há de semelhante entre duas palavras que são lidas pelo avaliador no total de 26 itens. As respostas podem ser pontuadas com zero, 1 ou 2 pontos, de acordo com o nível de abstração da resposta dada pelo sujeito. A pontuação máxima é 48 pontos.

- Teste de Fluência Verbal - COWAT (Spreen; Strauss, 1998). A proposta deste teste é avaliar a capacidade de produção espontânea de palavras sob restrição semântica e o controle mental. O teste é composto por uma folha de papel e caneta que serão utilizados pelo examinador para anotar as respostas do indivíduo. O sujeito é instruído a dizer o maior número de palavras que ele conseguir se lembrar com as letras F, depois com a letra A e depois com a letra S, desde que não sejam nomes próprios e palavras derivadas (prefixo, sufixo ou verbos). Para a produção de cada uma das listas, é permitido o tempo de 60 segundos. O número total de palavras produzidas nas três listas é somado e registrado.
- Figura Complexa de Rey (FCR) (Rey, 1999). Esta prova avalia a habilidade visoconstrutiva, a capacidade de planejamento e de estratégias para solução de problemas. Nesta prova, o sujeito copia uma figura gráfica bidimensional complexa. A pontuação é feita a partir da exatidão da reprodução das partes que compõem a figura e, o escore máximo é 36 pontos. Posteriormente, o participante é solicitado a desenhar novamente a figura, mas desta vez, sem a presença da mesma, com o intuito de avaliar a capacidade de memória visual. A pontuação é feita a partir da exatidão da reprodução de memória das partes que compõem a figura e o escore máximo é 36 pontos.

- Trail Making Test (TMT) (Spreen; Strauss, 1998) é um teste que avalia os aspectos de atenção sustentada, atenção dividida, flexibilidade mental, velocidade de processamento visual, função motora e capacidade de busca por escaneamento visual. A prova é composta de duas partes, e ambas possuem um treino anterior à execução. O TMT-A tem como objetivo avaliar especialmente a capacidade de atenção sustentada e a velocidade de processamento das informações; o TMT-B tem como objetivo principal avaliar a atenção dividida, ou seja, a capacidade do sujeito de dividir o foco atencional entre dois estímulos simultaneamente. Em ambas as partes, o sujeito deve desenhar um trajeto em menor tempo possível sem tirar o lápis do papel. Na parte A, deve desenhar o trajeto, em ordem crescente, entre os números 1 a 25. Na parte B, há uma maior demanda cognitiva por parte do sujeito, pois ele deve desenhar o trajeto alternado entre os números 1 a 13 e letras A até L, ou seja, 1-A, 2-B, 3-C e assim por diante.

g) Cognição Social: Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Tests – FEEST- Young et al., 2002). É um teste computadorizado no qual aparecem estímulos visuais dos seis principais tipos básicos de emoções da série de Ekman e Friesen (1976): alegria, surpresa, medo, tristeza, nojo e raiva. As faces são apresentadas uma de cada vez por 5 segundos cada uma, seguidas por uma tela em branco. O participante é solicitado a decidir qual das emoções nomeia melhor ou descreve a expressão facial mostrada (felicidade, tristeza, surpresa, aversão, raiva e medo). Os nomes destas seis emoções são visíveis na tela do computador durante todo o teste, a ordem

em que os nomes das emoções são mostrados na tela, sendo distribuídos aleatoriamente, a cada vez que o teste é aplicado. Antes de começar o teste, o aplicador deve certificar-se de que seu participante compreendeu os significados das palavras que nomeiam as emoções com suficiente exatidão para que os resultados sejam significativos (por exemplo, pedindo exemplos das circunstâncias em que as pessoas experimentariam o medo, a raiva etc.). O teste não é cronometrado - os participantes podem utilizar o tempo que desejarem após os 5 segundos em que a face aparece para decidir a emoção. O teste envolve um bloco de prática de 30 experimentações, seguido por cinco blocos de teste, de 30 experimentações cada um. Em cada bloco das experimentações, as 30 imagens são apresentadas uma vez cada uma, em ordem aleatória. Os dados do bloco de prática das experimentações não são analisados. Os dados dos cinco blocos de 30 experimentações são analisados pelo software e podem ser representados na forma de gráfico ou numericamente (Ekman; Friesen, 1976).

- h) Aquisição da Imagem: As imagens foram adquiridas no Setor de Ressonância Magnética do Instituto de Radiologia (InRad) do HC-FMUSP, utilizando aparelho Philips Achieva 3,0T. Foi usada bobina de cabeça de oito canais. A aquisição de imagens sagitais volumétricas 3D ponderadas em T1 (3D T1-FFE), com TE/TR= 2,8/6,2 ms e resolução espacial de 1 mm cúbico foi realizada. As imagens foram analisadas com o programa FreeSurfer versão 5.1.0 (Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Charlestown, MA, USA) para construção automática e não

interativa de modelos dos limites entre as substâncias branca e cinzenta, bem como a superfície pial, tornando possível a obtenção de medidas anatômicas, como espessura cortical e área de superfície dos hemisférios direito e esquerdo. O volume intracraniano foi também medido com o mesmo software para fins de normalização. A reconstrução cortical e a segmentação volumétrica foram realizadas com o FreeSurfer image analysis suite, está documentada e disponível gratuitamente para download online (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Os detalhes técnicos destes procedimentos estão descritos em publicações anteriores (Fischl et al., 1999; 2000; 2001; 2002; 2004, Bio et al., 2013).

De modo resumido, o processamento inclui correção de movimento, remoção de tecido não cerebral, transformação automática de Talairach, normalização de intensidade, segmentação de substância branca subcortical e substância cinzenta profunda, reconstrução cortical e parcelamento cortical, insuflação do cérebro e determinação de mapas da espessura cortical. O Freesurfer atribui automaticamente um rótulo neuroanatômico para cada local em um modelo de superfície cortical baseado em informações probabilísticas estimadas a partir de um conjunto de treinamento rotulado manualmente (feito usando FreeSurfer). Existem três atlas incluídos no Freesurfer, sendo um deles o atlas cortical ‘Desikan-Killiany’ (Desikan et al., 2006), conforme é possível ver na Figura 4 abaixo, que agrupa as regiões neuroanatômicas e subdivide o córtex cerebral da seguinte forma: lobo temporal (córtex entorrinal, fusiforme, parahipocampal e polo temporal, temporal inferior, temporal médio, temporal

superior, transverso temporal e margem do sulco temporal superior); lobo frontal (frontal superior, frontal medial rostral, frontal medial caudal, frontal inferior, órbito frontal lateral, órbito frontal medial, paracentral, pré-central, polo frontal, parte orbital do córtex frontal, parte opercular do córtex frontal, parte triangular do córtex frontal); lobo parietal (parietal inferior, parietal superior, pré-cúneo, pós-central, supramarginal); lobo occipital (cúneo, lingual, occipital lateral, pericalcarino); lobo límbico (cingulado anterior caudal, cingulado anterior rostral, cingulado posterior, istmo do cíngulo, Tálamo, Núcleo Caudado, Putamen, Globo Pálido, Hipocampo, Amígdala e Núcleo Accumbens) e Ínsula.

Vistas (A) lateral e (B) medial da superfície da substância cinzenta e (C) regiões não neocorticais visíveis na vista coronal de uma MRI (Desikan et al., 2009).

Figura 4 - Atlas cortical ‘Desikan-Killiany’ adaptado de Desikan et al. (2009)

5.4 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Grupo Caso

Participaram do estudo 75 pacientes com diagnóstico de TBI, conforme o DSM-IV-TR (Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais – 4ª. Ed.; APA, 2003), sendo 32 sem história de maus-tratos na infância e 43 com história de maus-tratos na infância, com idades entre 18 e 45 anos (vide Tabela 1), atendidos no ambulatório do Programa Transtornos Afetivos (GRUDA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP). Todos os pacientes estavam eutímicos no momento da avaliação, de acordo com a YMRS e HAM-D (conforme os dados da Tabela 1). Os pacientes eram alfabetizados, não apresentavam transtorno mental orgânico nem tinham dependência de substâncias nos últimos 3 meses (exceto nicotina e cafeína).

Grupo Controle

Foram incluídos 46 voluntários sadios do ponto de vista físico e mental, com idade entre 18 e 45 anos, conforme a Tabela 1. Os critérios de inclusão utilizados foram: ausência de diagnóstico psiquiátrico ao longo da vida conforme o DSM-IV-TR (APA, 2003); ausência de exposição a maus-tratos na infância (determinado a partir do ponto de corte da CTQ); escolaridade mínima de ensino fundamental completo. Os critérios de exclusão utilizados foram: histórico de dependência ou abuso de álcool e drogas psicoativas; histórico de crises convulsivas ou problemas neurológicos; história de tentativa de suicídio; história familiar de doenças

psiquiátricas e história de tratamento com medicamentos psicoativos nos 6 meses anteriores à avaliação.

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram sumarizados como média (desvio-padrão), mediana (intervalo interquartil) ou frequência absoluta (porcentagem).

Para as variáveis contínuas, a distribuição das características entre os grupos foi avaliada por meio da análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida por testes *t* de Student para amostras não pareadas. Nas associações, as diferenças entre os grupos foram testadas por meio de modelos de regressão linear múltipla ajustando para idade, escolaridade, gênero (0 = feminino, 1 = masculino) e volume intracraniano (quando apropriado). Especificamente, os grupos foram considerados variáveis preditoras, sendo codificados como: 0 = controle sem MTI, 1 = caso sem MTI e 2 = caso com MTI. Posteriormente, os coeficientes betas de máxima verossimilhança foram comparados por meio do teste de Wald, cuja hipótese nula é que não existem diferenças entre os grupos. As diferenças específicas entre grupos (considerados dois a dois) foram testadas também pelo teste de Wald, mas incluindo apenas os grupos de interesse, e os resultados foram ajustados para múltiplas comparações por meio do método de Šidák-Holm.

Para avaliar a distribuição das características binárias e categóricas entre os grupos, optou-se pelo teste exato de Fisher e suas extensões para tabelas 2xk. Para estas variáveis, a medida de associação utilizada foi a razão de chances (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC de 95%) – com e sem o ajuste para idade, escolaridade, gênero e volume intracraniano (quando apropriado). Para a análise de associação não ajustada, a razão de chances foi computada diretamente das tabelas

2x2, e os intervalos de confiança foram calculados pelo método de Woolf. Para a análise de associação ajustada, modelos de regressão logística foram empregados. Quando alguma cela da tabela 2x2 foi inferior a cinco, a razão de chances ajustada foi computada pelo método de máxima verossimilhança penalizada previamente proposto por Firth (1993).

A relação entre variáveis morfométricas e cognitivas condicional à exposição aos MTI foi avaliada com base em um teste de interação. Especificamente, as variáveis contínuas foram transformadas em escores Z padronizados (intragrupo). Em outras palavras, todas as variáveis foram transformadas para a mesma escala – nesse caso, em unidades de desvio-padrão. No momento seguinte, modelos de regressão linear múltipla foram construídos por grupos (controles, casos sem MTI e casos com MTI), tendo como variáveis dependentes as variáveis morfométricas, e como variáveis independentes as variáveis cognitivas – além da idade, escolaridade, gênero e volume intracraniano. Nesses modelos, o coeficiente de regressão linear representa uma aproximação ao coeficiente de correlação de Pearson. Os coeficientes estimados por grupos foram, posteriormente, comparados por meio do teste de homogeneidade Q de Cochran. Na hipótese nula, o teste Q tem uma distribuição, aproximadamente, do Qui-quadrado com graus de liberdade iguais ao número de grupos comparados menos um (Pereira et al., 2010). A hipótese nula, portanto, foi que a magnitude das correlações entre as características morfométricas e cognitivas não são moduladas nem pela exposição aos MTI nem pelo *status* de caso-controle (homogeneidade de coeficientes de correlação).

Como este é um estudo exploratório, o ajuste para múltiplas comparações não seria indicado, visto que o estudo perderia muito poder estatístico (Perneger, 1998).

No entanto, optou-se por realizar esta correção e demonstrar os resultados das duas formas, especificando nas tabelas de apresentação dos resultados com um asterisco quando os resultados mantêm a significância, após corrigir para o número de comparações. Para tanto, todos os valores de p foram corrigidos pelo método de Šidák-Holm, que garante um controle adequado do erro do tipo I (similar à metodologia de Bonferroni).

Para todas as análises, o pacote estatístico empregado foi o Stata (versão 14, StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos da América). Exceto para o teste Q de Cochran (unicaudal por definição), todos os testes restantes foram bicaudais. Valores de p menores que 0.05 foram considerados estatisticamente significantes.

Além das análises realizadas por meio do Stata, as análises das imagens obtidas a partir da MRI também foram analisadas vértice por vértice, usando o FreeSurfer 5.3 e o modelo linear geral (GLM), para estabelecer diferenças nas características morfométricas corticais (espessura cortical, área de superfície cortical e volume cortical) entre os grupos controle, TB sem MTI e TB com MTI. O GLM de vértices do FreeSurfer é, especificamente, projetado para lidar com dados não paramétricos baseados em superfície. Para isso, os mapas corticais foram suavizados usando Gaussian kernel (5 mm). Estes mapas estatísticos em vértices foram limitados em $p < 0,01$ e corrigidos para comparações múltiplas, usando a simulação Z de Monte Carlo com 10 000 iterações (Hagler et al., 2006). As estatísticas para os clusters foram relatadas na tabela de resultados: o tamanho do cluster, valor p do cluster e coordenadas de vértices de Talairach.

7 RESULTADOS

7 RESULTADOS

No intuito de melhor organizar a apresentação dos resultados, eles foram divididos em quatro subitens: 7.1 Caracterização dos maus-tratos na infância no TB e suas consequências, 7.2 Influência dos maus-tratos na infância no funcionamento cognitivo de portadores de TB, 7.3 Influência dos maus-tratos na infância na morfometria cerebral de portadores de TB e 7.4 Associação entre maus-tratos na infância, funcionamento cognitivo e morfometria cerebral.

Em toda a análise realizada e apresentada a seguir, os participantes com diagnóstico de TB foram divididos em dois grupos (com MTI e sem MTI). Esta divisão deu-se a partir do ponto de corte do CTQ, de acordo com o detalhado no item 5. Desta forma, após a pontuação contínua do instrumento, os participantes eram classificados em: expostos a “nenhum ou mínimo” MTI ou a MTI “leve a moderado” ou a MTI “moderado a grave” ou a MTI “grave a extremo” em cada uma das dimensões de MTI - abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligência emocional e negligência física. Em seguida, os participantes que se enquadravam nas duas primeiras categorias em todas as dimensões passaram a integrar o grupo de TB sem MTI e os que se enquadravam em uma das duas últimas categorias em ao menos uma das dimensões, formaram o grupo TB com MTI.

Os participantes do grupo controle, seguindo os critérios de inclusão, foram selecionados apenas se pontuassem no CTQ, como tendo sido exposto a “nenhum ou mínimo” MTI ou a MTI “leve a moderado”. Assim sendo, 16 participantes do grupo controle foram excluídos porque, embora preenchessem todos os critérios de

inclusão, foram classificados no CTQ como expostos a MTI (MTI “moderado a grave” ou a MTI “grave a extremo” em ao menos uma das dimensões).

Conforme explicitado no item anterior (6 Análise Estatística), este é um estudo exploratório e, portanto, o ajuste para múltiplas comparações não seria indicado, visto que o estudo perderia muito poder estatístico (Perneger, 1998). No entanto, optou-se por corrigir todos os valores de p pelo método de Šidák-Holm, que garante um controle adequado do erro do tipo I, e demonstrar os resultados das duas formas (com e sem a correção), especificando, com um asterisco, nas tabelas de apresentação dos resultados, quando os resultados mantêm a significância após corrigir para o número de comparações.

7.1 CARACTERIZAÇÃO DOS MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA NO TB E SUAS CONSEQUÊNCIAS

Primeiramente, os dados da Tabela 1 mostram a comparação dos dados sociodemográficos entre os grupos: controle, TB sem MTI e TB com MTI. A análise destes dados demonstra que os grupos Controle e TB sem história de MTI apresentam diferenças estatísticas quanto à idade ($p=0,03$), assim como os grupos Controle e TB com história de MTI ($p<0,001$). E, ainda, os grupos Controle e TB com história de MTI diferem estatisticamente quanto ao gênero ($p=0,016$); o grupo controle tem maior porcentagem de homens e os grupos TB apresentam maior prevalência de mulheres. No entanto, não há diferenças estatisticamente significativas quanto aos anos de estudo ($p=0,883$). Esta análise é de extrema relevância, visto que, apesar dos critérios rígidos de inclusão e exclusão de

participantes, os grupos têm médias de idade e distribuição de gênero distintas, fazendo assim necessário que em todas as comparações entre grupos seja aplicado um controle estatístico para tais variáveis que poderiam interferir nos resultados finais.

Ainda, como os critérios de inclusão contavam com a exigência de os participantes com TB estarem eutímicos no momento da avaliação, os resultados apontam que tanto o grupo de portadores de TB com história de MTI como os sem história de MTI, conforme o esperado, estavam eutímicos e não apresentaram diferenças estatisticamente significativas nas escalas de HAMD e YMRS ($p=0,535$ e $p=0,180$, respectivamente).

Tabela 1 - Caracterização da amostra

Variável	Controles (n = 46)	TB		P
		Sem MTI (n = 32)	Com MTI (n = 43)	
Dados sociodemográficos				
Idade (anos), Média (DP)	27.4 (6.7)	32.9 (11.2)	35.1 (9.7)	<0.001 ^a
Homens, No. (%)	24 (52.2)	11 (34.4)	11 (25.6)	0.032 ^b
Escolaridade (anos), Mediana (IRQ)	13.0 (11.0-15.0)	12.5 (11.0-15.0)	13.0 (11.0-15.0)	0.883
Características da Doença				
Tempo de doença (anos), Mediana (IQR)	-	6.5 (4.0-12.0)	10.0 (5.0-18.0)	0.018
Idade de diagnóstico (anos), Média (DP)	-	26.8 (12.3)	27.9 (8.9)	0.688
Idade no primeiro episódio (anos), Média (DP)	-	24.1 (11.1)	21.2 (6.9)	0.250
Número de Episódios Maníacos, Mediana (IQR)	-	3.5 (2.0-5.0)	3.0 (2.0-7.0)	0.735
Número de Episódios Depressivos, Mediana (IQR)	-	4.0 (3.0-10.0)	4.0 (2.0-9.0)	0.849
Escala de Hamilton, Mediana (IQR)	-	3.0 (2.5-5.0)	4.0 (2.0-5.0)	0.535
Escala de Young, Mediana (IQR)	-	2.0 (1.0-4.0)	3.0 (1.0-5.0)	0.180
Sintomas psicóticos, No. (%)	-	7 (21.9)	7 (16.3)	0.744
Submetido a ECT, No. (%)	-	1 (3.1)	1 (2.3)	>0.99
Tentativa de suicídio, No. (%)	-	4 (12.5)	7 (16.3)	0.485
Tratamento medicamentoso, No. (%)				
Lítio	-	9 (28)	10 (23)	0.295*
Lítio + Anticonvulsivante	-	7 (22)	6 (14)	
Lítio + Antipsicótico	-	7 (22)	18 (42)	
Antipsicótico + Anticonvulsivante	-	1 (3)	2 (5)	
Anticonvulsivante	-	6 (19)	2 (5)	
Antipsicótico	-	2 (6)	5 (12)	

*Comparação entre TB Sem MTI vs TB com MTI

^a Controles vs TB Sem MTI (P = 0.03), Controles vs TB com MTI (P<0.001)^b Controles vs TB Com MTI (P=0.016)

DP = desvio padrão, IQR= intervalo interquartil.

Ainda nesta mesma tabela, pode-se observar a comparação estatística dos dados clínicos da amostra de pacientes TB (Tabela 1). Esta análise nos possibilita verificar a presença ou não de consequências da história de MTI no desfecho clínico do TB.

Neste sentido, a idade em que receberam o diagnóstico de TB foi por volta de 26,8 (12,3) anos de idade no grupo de pacientes TB sem história de MTI e 27,9 (8,9) no grupo de pacientes TB com história de MTI, não diferindo estatisticamente entre si ($p=0,688$). A idade de início do primeiro episódio foi, em média, 24,1 (11,1) e 21,2 (6,9) anos, não diferindo, estatisticamente, os grupos de portadores de TB ($p=0,250$). Os portadores de TB com história de MTI e sem história de MTI não mostraram diferença estatisticamente significativa quanto à presença de sintomas psicóticos ao longo da vida [7 (21,9) e 7 (16,3), respectivamente, $p=0,744$], a presença de tentativas de suicídio ao longo da vida [4 (12,5) e 7 (16,3), respectivamente, $p=0,485$], a terem sido submetidos a ECT ao longo da vida [1 (3,1) e 1 (2,3), respectivamente, $p>0,99$], ao número de episódios maníacos ao longo da vida [3,5 (2,0-5,0) e 3,0 (2,0-7,0), respectivamente, $p=0,735$] e ao número de episódios depressivos ao longo da vida [3,0 (2,5-5,0) e 4,0 (2,0-5,0), respectivamente, $p=0,849$]. Os grupos diferiram apenas quanto ao tempo de doença ($p=0,018$), e o grupo TB com MTI teve um tempo de doença maior que o grupo TB sem MTI.

Nesta amostra, os dois grupos de participantes com TB, não diferiram quanto ao tratamento medicamentoso atual ($p=0,295$). A maior parte dos pacientes de ambos os grupos estava fazendo uso de Lítio (72% dos participantes TB sem exposição MTI e 79% dos participantes TB com exposição MTI). No grupo de participantes com TB sem MTI 28% estavam utilizando apenas Lítio, 22%, Lítio e Anticonvulsivante e 22%, Lítio e Antipsicótico. No grupo de portadores de TB com MTI, 23% utilizavam apenas Lítio, 14%, Lítio e Anticonvulsivante e 42%, Lítio e Antipsicótico.

Em relação ao MTI, a Tabela 2 mostra a distribuição das cinco dimensões de MTI na amostra, de acordo com a gravidade.

Partindo do fato de que, pelo ponto de corte proposto no CTQ, os participantes do grupo controle e do grupo de TB sem MTI podem ter vivido MTI classificados como leves, é importante que se analise a exposição a MTI, comparando os grupo controle e TB em relação à gravidade do MTI.

Tabela 2 - Associação entre TB e exposição a maus-tratos na infância, de acordo com a gravidade

	Controles (n = 46)		TB (n = 75),		OR _{bruto}	IC de 95%		P _{bruto}	OR _{tendência}	IC de 95%		P _{tendência}	OR _{referência}	IC de 95%		P _{referência}
	No.	%	No.	%												
Abuso Físico																
1	43	93	47	63	0.12	0.03	0.41	0.0009*								
2	3	7	11	15	2.46	0.65	9.35	0.1852	3.66	1.42	9.41	0.0071*	2.32	0.63	8.53	0.2053
3	0	0	10	13	14.91	0.85	260.80	0.0642					17.80	0.95	332.47	0.0539
4	0	0	7	9	10.18	0.57	182.64	0.1151					11.79	0.62	223.70	0.1004
Negligência Emocional																
1	19	41	1	1	0.02	0.001	0.15	0.0002								
2	27	59	46	61	1.12	0.53	2.36	0.7735	24.60	4.74	127.57	0.0001*	16.90	2.97	96.08	0.0014*
3	0	0	24	32	44.24	2.62	748.13	0.0086					421.24	15.93	11137.51	0.0003*
4	0	0	4	5	5.85	0.31	111.27	0.2396					70.21	2.37	2083.33	0.0140
Abuso Emocional																
1	36	78	30	40	0.19	0.08	0.43	0.0001*								
2	10	22	24	32	1.69	0.72	3.97	0.2254	3.64	1.72	7.69	0.0007*	2.90	1.18	7.13	0.0208
3	0	0	9	12	13.29	0.75	233.94	0.0771					15.33	0.83	284.53	0.0671
4	0	0	12	16	18.31	1.06	317.09	0.0457					20.80	1.16	373.12	0.0393
Negligência Física																
1	40	87	52	69	0.34	0.13	0.91	0.0320								
2	6	13	14	19	1.53	0.54	4.31	0.4211	2.32	0.99	5.45	0.0534	1.58	0.54	4.66	0.4062
3	0	0	7	9	10.18	0.57	182.64	0.1151					10.20	0.52	199.45	0.1256
4	0	0	2	3	3.16	0.15	67.36	0.4605					1.46	0.06	37.16	0.8189
Abuso Sexual																
1	43	93	52	69	0.16	0.04	0.56	0.0043								
2	3	7	10	13	2.21	0.57	8.48	0.2497	3.23	1.26	8.33	0.0151*	2.03	0.53	7.86	0.3038
3	0	0	7	9	10.18	0.57	182.64	0.1151					13.10	0.68	251.67	0.0880
4	0	0	6	8	8.70	0.48	158.12	0.1438					11.42	0.58	224.76	0.1092

*Significâncias que sobrevivem a correção para múltiplas comparações através de simulações de Šidák-Holm

OR= razão de chances, IC de 95%= intervalo de confiança de 95%.

OR_{bruto} reflete a razão de chances não ajustada de cada categoria comparando casos e controles.

OR_{tendência} avalia a relação de dose-resposta entre a exposição (categorias de MTI) e a chance de TB. Ou seja, OR_{tendência} captura o aumento na chance de TB por incremento na gravidade de exposição.

OR_{referência} compara a razão de chances entre os grupos por categorias – tendo como grupo basal (referência) o grupo com nenhuma exposição ou exposição mínima.

OR_{tendência} e OR_{referência} foram ajustados para idade, gênero e escolaridade. 1= nenhum ou mínimo, 2 = leve a moderado, 3 = moderado a grave 4 = grave a extremo

Nesta direção, os dados apresentados na Tabela 2 revelam que, após a correção para múltiplas comparações, a categoria “nenhum abuso ou abuso mínimo” foi consistentemente fator de proteção para TB. Por exemplo, em uma análise não ajustada (OR_{bruto}), os participantes com TB, quando comparados aos controles, tiveram uma chance aproximadamente oito vezes menor de serem classificados na categoria “nenhum abuso ou abuso mínimo” no domínio Abuso Físico ($OR = 0,12$; IC de 95%: 0,03 até 0,41, $p = 0,0009$), 50 vezes menor no domínio Negligência Emocional ($OR = 0,02$; IC de 95%: 0,001 até 0,15, $p = 0,0002$), cinco vezes menor no domínio Abuso Emocional ($OR = 0,19$; IC de 95%: 0,08 até 0,43, $p = 0,0001$), três vezes menor no domínio Negligência Física ($OR = 0,34$; IC de 95%: 0,13 até 0,91, $p = 0,0320$) e seis vezes menor no domínio Abuso Sexual ($OR = 0,16$; IC de 95%: 0,04 até 0,56, $p = 0,0043$).

De modo análogo, observa-se uma prevalência 44 vezes maior de exposição ao “abuso moderado a grave” no domínio Negligência Emocional entre os participantes com TB quando comparados aos participantes controles (32% vs 0%, respectivamente, $OR = 44$; IC de 95%: 2,6 até 748, $p = 0,0086$). E, ainda, houve prevalência significativamente maior de exposição ao “abuso grave a extremo” no domínio Abuso Emocional entre os participantes com TB, quando comparados aos participantes controles (16% vs 0%, respectivamente, $OR = 18,31$; IC de 95%: 1,06 até 317, $p = 0,0457$).

Os dados da Tabela 2 também resumizam a tendência linear de associação, indicando um aumento significativo da chance de TB com aumento da gravidade de exposição aos maus tratos na infância, mesmo após a correção para múltiplas comparações – sobretudo nos domínios Abuso físico ($p=0,01$), Negligência

emocional ($p < 0,001$), Abuso emocional ($p = 0,001$) e Abuso sexual ($p = 0,02$). Estas associações permaneceram estatisticamente significantes após o controle para os fatores de confusão observados (idade, gênero e escolaridade). Por exemplo, para cada incremento em uma categoria de gravidade no domínio Abuso emocional existe um aumento de, aproximadamente, duas vezes na chance de TB ($OR_{tendência} = 2,2$; IC de 95%: 1.38 até 3.33). As tendências ao aumento na chance de TB com a progressão na categoria de gravidade aos maus tratos tiveram magnitudes similares ao longo dos vários domínios testados (estimativas de $OR_{tendência}$ variando entre 2,3 e 3,7, com exceção do domínio Negligência Emocional que apresentou uma $OR_{tendência} = 25$, IC de 95%: 5 até 128).

Estes resultados são corroborados nos modelos que consideraram o grupo “nenhum ou mínimo” como referência. Como pode ser observado na Tabela 2, participantes com TB, no domínio Negligência Emocional, têm 16 vezes mais chances de estarem na categoria “abuso leve a moderado” ($p = 0,0014$, $OR_{dummy} = 16,9$, IC de 95%: 2,97 até 96,08) e 421 vezes mais chances de estarem na categoria “abuso moderado a grave” ($p = 0,0003$, $OR_{dummy} = 421$, IC de 95%: 15,93 até 11137,51). Outras significâncias estatísticas que apoiam os achados aqui descritos podem ser observadas, mas tais significâncias não sobreviveram à correção para múltiplas comparações por meio das simulações de Šidák-Holm.

7.2 INFLUÊNCIA DOS MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA NO FUNCIONAMENTO COGNITIVO DE PORTADORES DE TB

Visto que um dos objetivos secundários do presente estudo foi investigar se há diferença entre as dimensões de MTI (abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligência emocional e negligência física) em relação ao funcionamento cognitivo de portadores de TB, optou-se, primeiramente, por comparar os três grupos quanto a todas as variáveis cognitivas coletadas e, posteriormente, comparar o desempenho cognitivo dos portadores de TB que foram expostos a cada uma das dimensões de MTI.

Vale ressaltar que alguns participantes realizaram apenas alguns dos testes cognitivos (Dígitos, SCWT, WCST) e outros participantes completaram toda a bateria neuropsicológica, em razão de uma diferença de protocolo dos estudos que foram utilizados para a captação de participantes para o presente estudo. Por conta disto, nas tabelas abaixo o número de participantes está especificado ao lado de cada um dos testes cognitivos.

Outro ponto importante está relacionado ao fato de alguns participantes do grupo TB com MTI terem pontuado positivamente em mais de uma forma de MTI, mas como a amostra é reduzida, não foi possível avaliar estes dados separadamente.

Os dados da Tabela 3 mostram a comparação entre o desempenho dos grupos caso e controle nas provas neuropsicológicas. Fica claro que os grupos tiveram desempenho estatisticamente diferente em apenas dois dos resultados neuropsicológicos: índice de respostas perseverativas do WCST ($p=0,0399$) e subteste raciocínio matricial do WASI ($p=0,0350$).

Tabela 3 - Comparação dos resultados das medidas de funcionamento cognitivo entre os três grupos

	Controles (n=46)	TB sem MTI (n=32)	TB com MTI (n=43)	p	p ajustado*
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)		
DÍGITOS – TOTAL	15.6 (4.8)	13.6 (4.1)	14.1 (4.1)	0.1113	0.5153
DD	9.2 (2.7)	8.7 (3.0)	8.8 (2.3)	0.6148	0.9455
DI	6.6 (2.8)	5.2 (2.2)	5.3 (2.2)	0.0125	0.1671
SCWT-I	15.7 (14.8)	16.0 (5.4)	15.8 (4.6)	0.9918	0.9793
SCWT-II	15.8 (3.2)	17.7 (5.0)	18.2 (5.6)	0.0432	0.2752
SCWT-III	23.4 (8.1)	28.0 (8.9)	28.4 (8.9)	0.0125	0.1338
SCWT-I ERROS	0.0 (0.2)	0.0 (0.2)	0.0 (0.2)	0.8685	0.9313
SCWT-II ERROS	0.1 (0.3)	0.1 (0.2)	0.0 (0.0)	0.3683	0.2478
SCWT-III ERROS	0.5 (1.2)	0.8 (1.1)	1.3 (2.3)	0.0922	0.2844
WCST-A	48.4 (12.0)	48.4 (10.1)	46.0 (9.7)	0.5069	0.6276
WCST-RP	8.5 (6.4)	4.6 (5.5)	7.6 (10.8)	0.1983	0.0399
WCST-PS	0.4 (1.0)	0.6 (1.3)	0.3 (0.6)	0.5947	0.4754
WCST-C	3.5 (1.8)	3.7 (1.6)	3.3 (1.6)	0.6027	0.4897
WCST-E	15.7 (12.0)	14.8 (9.9)	17.9 (9.5)	0.4271	0.3899
WCST-EP	6.6 (4.9)	4.7 (5.5)	6.3 (8.0)	0.5244	0.1635
WCST-ENP	8.3 (7.7)	8.6 (5.2)	11.1 (6.5)	0.1696	0.5883
VOC	53.0 (11.5) ¹	50.5 (10.9) ²	52.2 (8.4) ³	0.6669	0.2401
SEM	36.3 (7.9) ¹	35.9 (5.7) ²	34.6 (6.6) ³	0.5642	0.5471
CB	45.2 (17.0) ¹	38.3 (15.8) ²	37.5 (14.9) ³	0.0995	0.6234
RM	25.6 (7.4) ¹	28.0 (14.8) ²	22.8 (7.1) ³	0.1248	0.0350
QI	101.3 (18.7) ¹	99.0 (12.0) ²	95.7 (13.8) ³	0.3102	0.5872
QI-estimado	99.6 (19.2) ¹	97.7 (13.0) ²	95.7 (14.9) ³	0.6016	0.5013
QI-verbal	99.8 (17.3) ¹	96.7 (12.5) ²	94.6 (13.0) ³	0.3231	0.7718
QI-execução	103.1 (17.2) ¹	101.2 (13.3) ²	97.9 (15.7) ³	0.3694	0.6114
COWAT-Total	37.4 (7.9) ¹	33.7 (11.7)	33.8 (9.6) ³	0.2017	0.6078
COWAT-F	13.7 (3.4) ¹	12.3 (4.8) ²	12.8 (3.9) ³	0.3816	0.6249
COWAT-A	12.1 (3.0) ¹	11.0 (4.2) ²	10.7 (3.4) ³	0.2594	0.9212
COWAT-S	11.7 (2.7) ¹	10.6 (3.8) ²	12.4 (6.9) ³	0.4003	0.1824
ML-1	23.6 (8.7) ¹	20.8 (6.5) ²	21.1 (7.9) ³	0.3147	0.5822
ML-2	20.5 (7.9) ¹	18.0 (5.7) ²	18.1 (8.0) ³	0.3185	0.6642
FCR – cópia	34.9 (3.1) ¹	33.4 (5.9) ²	31.8 (6.3) ³	0.0488	0.8343
FCR – evocação	20.9 (8.5) ¹	16.0 (8.7) ²	14.1 (7.9) ³	0.0030	0.8903
NL	10.5 (3.6) ¹	8.0 (2.7) ²	8.7 (2.5) ³	0.0069	0.1090
TMT-A	27.1 (11.2) ¹	31.2 (15.0) ²	32.7 (13.3) ³	0.1799	0.9828
TMT-B	77.8 (42.8) ¹	92.4 (46.8) ²	80.9 (36.8) ³	0.4090	0.3490

* Diferença entre as médias dos grupos ajustada para idade, gênero e escolaridade

¹ n= 34 participantes, ² n=23 participantes, ³ n=37 participantes

Nos dados da Tabela 4, observa-se que apenas o subteste que avalia a capacidade de reconhecimento da expressão facial de Tristeza diferenciou estatisticamente os grupos ($p=0,0219$); no entanto, essa diferença significativa não se manteve após a correção estatística para múltiplas comparações. Em todos os outros índices do teste FEEST, que avaliam a capacidade de REF, um dos aspectos importantes da cognição social, os três grupos tiveram um número de acertos estatisticamente semelhantes: raiva ($p= 0.3314$), medo ($p= 0.6827$), felicidade ($p= 0.6047$), nojo ($p= 0.1506$), surpresa ($p= 0.3846$) e pontuação total ($p= 0.4978$).

Tabela 4 - Comparação dos resultados das medidas de cognição social entre os três grupos

FEEST	Controles (n=34) Média (DP)	TB sem MTI (n=23) Média (DP)	TB com MTI (n=37) Média (DP)	p	p ajustado*
Total	107.3 (11.6)	100.2 (16.5)	101.8 (15.4)	0.1417	0.4978
Raiva	16.2 (4.9)	17.0 (4.7)	16.4 (5.0)	0.8208	0.3314
Nojo	17.7 (3.3)	16.1 (5.7)	18.1 (3.7)	0.1868	0.1506
Medo	15.9 (4.6)	13.8 (3.4)	13.1 (4.7)	0.0251	0.6827
Felicidade	19.7 (0.8)	19.1 (2.2)	18.9 (2.1)	0.1502	0.6047
Tristeza	19.3 (1.2)	17.0 (2.9)	18.2 (3.1)	0.0063	0.0219
Surpresa	18.5 (2.1)	17.0 (3.8)	17.1 (3.5)	0.1059	0.3846

* Diferença entre as médias dos grupos ajustada para idade, gênero e escolaridade

Nos dados da Tabela 5, ao avaliar o impacto das dimensões específicas de MTI no desempenho cognitivo e na cognição social dos portadores de TB, fica claro que os que foram submetidos a Abusos Físicos na infância tiveram pior desempenho no SCWT (que avalia a capacidade atencional e de controle inibitório), tanto na prancha II ($p=0,0099$) como cometendo um maior número de erros na terceira

prancha (SCWT III erros) ($p=0,0060$). Este subtipo de MTI também está associado à diminuição do QI Total ($p=0,0303$), QI Estimado ($p=0,0275$) e QI de Execução ($p=0,0275$), a pior desempenho na evocação tardia de informações verbais (WMS–ML2) ($p=0,0132$), a pior desempenho na cópia da RCFT ($p= 0,0198$) e no REF, especificamente, em Raiva ($p=0,0218$).

Os pacientes que foram submetidos a Negligência Física na infância cometeram um maior número de erros no SCWT III erros ($p=0,0097$) e tiveram maior dificuldade para reconhecer expressões faciais de Medo ($p=0,0478$).

Os pacientes que sofreram Abusos Sexuais na infância mostraram melhor resultado na prova que avalia fluência verbal (COWAT) especificamente na produção de palavras com a letra S ($p= 0,0065$) e pior resultado no reconhecimento de faces de Felicidade ($p= 0,0427$).

Os pacientes que sofreram Negligência Emocional, tiveram uma pontuação total maior que o grupo que não foi submetido a este tipo de maus-tratos no total do teste de reconhecimento de emoções faciais (FEEST) ($p= 0,0370$).

Entretanto, nenhuma das significâncias sobrevive à correção para múltiplas comparações. As outras interações entre a forma de MTI e as medidas neuropsicológicas não foram estatisticamente significativas, portanto, não foram apresentadas nos dados da Tabela 5.

Tabela 5 - Impacto do tipo de maus-tratos sofrido na infância no funcionamento cognitivo dos pacientes com TB

		n	TB sem MTI Média (DP)	N	TB com MTI Média (DP)	p não ajustado	p ajustado*
Negligência Emocional	FEEST-Total	34	99.0 (16.6)	26	104.0 (14.2)	0,2205	0,037
	SCWT-II	58	17.1 (4.6)	17	20.9 (6.8)	0,0088	0,01
	SCWT-III erros	58	0.8 (1.4)	17	2.2 (2.9)	0,0056	0,006
	QI	47	98.7 (13.0)	13	90.7 (12.1)	0,0504	0,03
Abuso Físico	QI-estimado	47	98.4 (14.1)	13	89.5 (12.3)	0,0425	0,028
	QI-execução	47	101.1 (14.4)	13	91.9 (14.6)	0,046	0,035
	ML-2	47	19.2 (7.2)	13	14.1 (5.7)	0,0214	0,013
	FCR-cópia	47	33.2 (5.4)	13	29.4 (7.8)	0,0458	0,02
	FEEST-raiva	47	17.3 (4.1)	13	14.0 (6.4)	0,0265	0,022
	SCWT-III erros	64	0.8 (1.4)	11	2.6 (3.3)	0,0025	0,01
Abuso Sexual	FEEST-medo	52	13.9 (3.9)	8	9.8 (5.0)	0,0089	0,048
	COWAT-S	50	11.3 (3.5)	10	13.7 (12.5)	0,2474	0,007
	FEEST-felicidade	50	19.3 (1.8)	10	17.6 (3.1)	0,0224	0,043

* Ajustado para idade, gênero, escolaridade e volume intra-craniano.

7.3 INFLUÊNCIA DOS MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA NA MORFOMETRIA DE PORTADORES DE TB

Visto que outro objetivo secundário do presente estudo foi investigar se há diferença entre as dimensões de MTI (abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligência emocional e negligência física) em relação à morfometria cerebral de portadores de TB, optou-se, primeiramente, por comparar os três grupos quanto a todas as variáveis morfométricas coletadas e, posteriormente, comparar a

morfometria dos portadores de TB que foram expostos a cada uma das formas de MTI.

Decidiu-se por apresentar separadamente os dados morfométricos de volume, área de superfície cortical e espessura cortical. Todas as estruturas cerebrais avaliadas seguem o atlas cortical `Desikan-Killiany` (Desikan et al., 2006) apresentado anteriormente no item 5 desta tese. Vale ressaltar que, apesar da metodologia escolhida para aquisição e processamento das imagens e rotulação neuroanatômica de cada região cerebral ter como objetivo calcular a área de superfície e a espessura cortical, as regiões não neocorticais possuem topografia muito distinta e, portanto, têm suas medidas expressas em volume.

Nos dados da Tabela 6, ao avaliar a morfometria cerebral, corrigindo estatisticamente para idade, gênero, escolaridade e volume intracraniano, é possível observar que o Núcleo Caudado apresentou diferença estatisticamente significativa, quando comparados os grupos controle, TB sem MTI e TB com MTI, tanto no hemisfério esquerdo ($p=0,0082$) como no direito ($p=0,0021$); esta diferença estatisticamente significativa no hemisfério direito manteve-se após a correção para múltiplas comparações. A diferença estatística está na comparação entre o volume do Núcleo Caudado no hemisfério direito do cérebro entre os grupos controle e pacientes TB com exposição a MTI ($p=0,001$). Por outro lado, as outras medidas de volume das estruturas cerebrais em ambos os hemisférios (esquerdo e direito) não diferenciaram estatisticamente os grupos.

Tabela 6 - Comparação da morfometria cerebral (volume em mm³) entre os três grupos

	Controles (n=46)	TB sem MTI (n=32)	TB com MTI (n=43)	p	p ajustado*
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)		
Hemisfério Esquerdo					
Tálamo	7639.3 (621.2)	7698.0 (970.4)	7313.4 (887.5)	0.0813	0.5069
Núcleo Caudado	3719.7 (458.5)	3754.5 (638.9)	3727.2 (503.0)	0.9576	0.0082
Putâmen	6228.2 (781.8)	6132.8 (1061.6)	6100.9 (764.5)	0.7696	0.3427
Globo Pálido	1503.1 (262.7)	1479.3 (304.0)	1455.1 (251.5)	0.7052	0.4787
Hipocampo	4305.0 (373.0)	4201.3 (536.0)	4210.4 (449.1)	0.5020	0.6094
Amígdala	1786.5 (175.4)	1837.4 (280.0)	1787.1 (277.3)	0.6045	0.2893
Núcleo Accumbens	726.0 (145.0)	711.2 (167.7)	699.8 (131.0)	0.6995	0.4373
Hemisfério Direito					
Tálamo	7051.4 (709.0)	6885.7 (851.7)	6631.0 (762.6)	0.0380	0.6775
Núcleo Caudado	3876.5 (482.8)	3898.4 (666.9)	3909.8 (540.4)	0.9598	0.0021**a
Putâmem	6092.0 (558.2)	5937.2 (922.8)	5974.0 (745.0)	0.6109	0.1569
Globo Pálido	1611.8 (169.3)	1555.3 (275.1)	1558.1 (220.4)	0.4119	0.3711
Hipocampo	4459.6 (406.2)	4396.0 (566.7)	4406.3 (474.2)	0.8084	0.6016
Amígdala	2065.6 (200.6)	2093.7 (316.4)	2075.9 (260.1)	0.8922	0.2064
Núcleo Accumbens	747.9 (106.0)	715.3 (160.9)	711.1 (114.4)	0.3291	0.7547

* Ajustado para idade, gênero, escolaridade e volume intra-craniano.

** Significâncias que sobrevivem a correção para múltiplas comparações através de simulações de Šidák-Holm a Controles vs TB com MTI (p=0,001)

Nos dados da Tabela 7, ao avaliar a morfometria cerebral, corrigindo estatisticamente para idade, gênero, escolaridade e volume intracraniano, é possível observar que, no hemisfério esquerdo, a área do Órbita Frontal Medial ($p=0,0466$), a área do Pré-cuneo ($p=0,0193$) e a área do Parietal Superior ($p=0,0063$) apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando comparados os grupos controle, TB sem MTI e TB com MTI. No hemisfério direito, a área do Órbita Frontal Medial ($p=0,0200$), a área do Pré-cuneo ($p=0,0337$) e a área do Parietal Superior ($p=0,0007$) foram estatisticamente diferentes entre os grupos. Apenas a área Parietal Superior do hemisfério direito manteve a significância estatística após a correção para múltiplas comparações, e os grupos que se diferenciaram foram o controle e o de portadores de TB com exposição a MTI ($p=0,001$). No entanto, as outras medidas de áreas das estruturas cerebrais em ambos os hemisférios (esquerdo e direito) não diferenciaram estatisticamente os grupos.

Tabela 7 – Comparação da morfometria cerebral (área em mm²) entre os três grupos

	Controles (n=46) Média (DP)	TB sem MTI (n=32) Média (DP)	TB com MTI (n=43) Média (DP)	p	p ajustado*
Hemisfério Esquerdo					
Margem do Sulco Temporal Superior	1018.4 (128.7)	1000.2 (158.0)	1009.8 (152.2)	0.8623	0.4649
Cingulado Caudal Anterior	601.7 (109.3)	637.4 (123.4)	597.3 (131.8)	0.3175	0.4227
Frontal Medial Caudal	2283.5 (349.1)	2276.2 (341.0)	2174.7 (320.2)	0.2581	0.9085
Cúneo	1452.7 (180.8)	1452.9 (181.2)	1435.6 (170.0)	0.8781	0.9515
Entorrinal	348.1 (70.2)	348.2 (67.3)	346.8 (56.6)	0.9939	0.5308
Fusiforme	3240.2 (368.9)	3236.1 (443.0)	3073.0 (374.4)	0.0885	0.7342
Parietal Inferior	4530.9 (576.8)	4627.8 (654.3)	4514.2 (667.3)	0.7171	0.2930
Temporal Inferior	3221.0 (430.6)	3280.4 (581.1)	3283.3 (415.1)	0.7857	0.0946
Istimo do Cingulado	952.3 (172.7)	998.2 (204.5)	984.1 (194.6)	0.5411	0.2615
Occipital Lateral	4644.9 (551.7)	4803.2 (599.7)	4619.4 (485.3)	0.3086	0.1324
Orbito Frontal Lateral	2602.2 (246.3)	2575.8 (338.9)	2559.7 (262.6)	0.7691	0.5410
Lingual	3028.8 (403.2)	3106.4 (439.5)	3073.8 (393.6)	0.7040	0.1099
Orbito Frontal Medial	1691.9 (173.1)	1672.9 (222.0)	1721.6 (242.1)	0.6041	0.0466
Temporal Médio	3021.6 (313.5)	3077.0 (471.0)	3016.3 (437.9)	0.7848	0.5020
Parahipocampal	710.9 (110.0)	722.9 (108.1)	709.8 (163.1)	0.8975	0.9641
Paracentral	1328.7 (186.0)	1344.6 (216.5)	1312.7 (182.1)	0.7780	0.8726
Parte Opercular do Córtex Frontal	1628.0 (277.9)	1698.2 (323.3)	1621.7 (238.7)	0.4408	0.4546
Parte Orbital do Córtex Frontal	605.6 (68.7)	616.4 (82.5)	618.4 (79.7)	0.7011	0.1671
Parte Triangular do Córtex Frontal	1253.0 (192.4)	1319.2 (283.2)	1240.5 (183.1)	0.2655	0.1368
Pericalcarino	1309.0 (205.8)	1361.1 (230.6)	1337.3 (183.7)	0.5383	0.2133
Pós-central	4010.9 (400.2)	4130.7 (484.3)	4015.4 (432.0)	0.4248	0.2367
Cingulado Posterior	1192.7 (172.7)	1171.2 (175.0)	1121.7 (169.5)	0.1460	0.5078
Pré-central	4667.6 (416.9)	4677.6 (564.7)	4500.6 (559.6)	0.2154	0.8964
Pré-cúneo	3647.1 (400.2)	3777.9 (472.4)	3709.9 (500.8)	0.4618	0.0193
Cingulado Anterior Rostral	808.2 (129.0)	843.1 (167.3)	807.0 (167.4)	0.5369	0.5489
Frontal Medial Rostral	5487.8 (559.6)	5611.2 (838.8)	5402.1 (707.7)	0.4379	0.2355
Frontal Superior	7001.3 (731.4)	7032.6 (989.2)	6859.1 (739.0)	0.5947	0.5967
Parietal Superior	5248.2 (575.3)	5374.3 (593.3)	5398.3 (664.4)	0.4720	0.0063
Temporal Superior	3591.0 (386.8)	3582.5 (382.1)	3545.8 (421.3)	0.8552	0.5039
Supramarginal	3721.3 (450.6)	3784.1 (584.7)	3762.4 (434.6)	0.8419	0.1316
Polo Frontal	193.1 (33.7)	202.2 (37.4)	201.6 (38.7)	0.4436	0.0894
Polo Temporal	435.4 (67.5)	441.2 (61.9)	426.5 (56.4)	0.5852	0.8248
Temporal Transverso	426.7 (66.6)	437.3 (75.7)	443.2 (65.5)	0.5221	0.2324
Ínsula	2022.8 (244.0)	2054.4 (352.6)	2005.0 (231.0)	0.7386	0.6122

continua

Tabela 7 - Comparação da morfometria cerebral (área em mm²) entre os três grupos (conclusão)

	Controles (n=46) Média (DP)	TB sem MTI (n=32) Média (DP)	TB com MTI (n=43) Média (DP)	p	p ajustado*
Hemisfério Direito					
Margem do Sulco Temporal Superior	924.4 (127.6)	922.2 (152.0)	932.4 (150.3)	0.9451	0.2469
Cingulado Caudal Anterior	799.2 (141.8)	766.8 (145.5)	768.7 (139.8)	0.5011	0.5518
Frontal Medial Caudal	2138.3 (351.3)	2096.7 (383.8)	2003.1 (352.7)	0.2036	0.5115
Cúneo	1506.1 (132.1)	1506.8 (197.7)	1462.6 (228.1)	0.4752	0.8727
Entorrinal	274.2 (79.7)	290.8 (72.8)	302.3 (98.8)	0.3006	0.2534
Fusiforme	3105.2 (342.2)	3209.5 (374.9)	3032.8 (377.8)	0.1193	0.1175
Parietal Inferior	5175.6 (565.1)	5293.7 (685.5)	5160.4 (729.1)	0.6504	0.2905
Temporal Inferior	3082.2 (407.2)	3166.4 (523.6)	3074.6 (373.4)	0.6105	0.0875
Istimo do Cingulado	893.0 (156.3)	951.2 (187.8)	903.8 (137.6)	0.2624	0.2889
Occipital Lateral	4553.2 (573.6)	4597.4 (529.0)	4403.4 (466.6)	0.2318	0.5533
Orbito Frontal Lateral	2561.9 (256.9)	2545.0 (399.3)	2484.2 (297.5)	0.4834	0.8897
Lingual	2996.3 (375.4)	3065.6 (389.4)	3010.7 (381.1)	0.7188	0.4702
Orbito Frontal Medial	1715.3 (169.9)	1800.3 (230.2)	1742.4 (217.3)	0.1957	0.0200
Temporal Médio	3342.8 (483.3)	3402.7 (506.1)	3368.5 (403.1)	0.8540	0.0799
Parahipocampal	651.6 (86.2)	668.9 (112.9)	664.9 (128.6)	0.7578	0.8521
Paracentral	1507.2 (224.8)	1471.5 (229.4)	1463.7 (199.9)	0.6091	0.5068
Parte Opercular do Córtex Frontal	1344.0 (209.8)	1315.2 (259.4)	1352.4 (236.9)	0.7808	0.3009
Parte Orbital do Córtex Frontal	758.3 (95.8)	753.2 (111.9)	736.5 (98.2)	0.5800	0.9466
Parte Triangular do Córtex Frontal	1473.3 (240.9)	1488.2 (278.3)	1457.2 (199.8)	0.8546	0.7975
Pericalcarino	1458.3 (207.0)	1505.4 (253.8)	1428.6 (230.1)	0.3562	0.5729
Pós-central	3912.6 (333.5)	3996.7 (446.8)	3865.8 (435.0)	0.3798	0.4055
Cingulado Posterior	1168.7 (151.6)	1252.3 (262.8)	1192.9 (192.6)	0.1911	0.1135
Pré-central	4672.2 (479.1)	4674.7 (471.7)	4550.4 (473.6)	0.3992	0.9194
Pré-cúneo	3855.3 (421.2)	3928.4 (556.6)	3918.0 (524.3)	0.7682	0.0337
Cingulado Anterior Rostral	664.8 (150.5)	657.7 (140.4)	659.4 (113.3)	0.9693	0.7413
Frontal Medial Rostral	5699.4 (661.9)	5892.9 (974.2)	5578.9 (723.1)	0.2261	0.1348
Frontal Superior	6734.3 (788.8)	6924.1 (1028.4)	6722.8 (852.2)	0.5604	0.3453
Parietal Superior	5214.4 (549.9)	5381.3 (589.6)	5423.0 (606.8)	0.2096	0.0007**a
Temporal Superior	3461.5 (427.2)	3455.8 (467.3)	3399.3 (402.2)	0.7634	0.7109
Supramarginal	3579.3 (451.0)	3625.5 (586.9)	3634.1 (494.9)	0.8619	0.0744
Polo Frontal	273.4 (45.2)	270.7 (37.2)	256.4 (37.6)	0.1196	0.5734
Polo Temporal	384.0 (53.2)	379.3 (48.5)	380.8 (43.0)	0.9084	0.9402
Temporal Transverso	337.9 (48.5)	343.2 (61.6)	331.9 (55.9)	0.6731	0.8372
Ínsula	1965.4 (238.5)	2020.7 (310.0)	1964.4 (247.2)	0.5878	0.3566

* Ajustado para idade, gênero, escolaridade e volume intra-craniano.

** Significâncias que sobrevivem a correção para múltiplas comparações através de simulações de Šidák-Holm a Controles vs TB com MTI (p<0,001)

Nos dados da Tabela 8, ao avaliar a morfometria cerebral, corrigindo estatisticamente para idade, gênero, escolaridade e volume intracraniano, foi possível observar que no hemisfério direito, a espessura da Parte Triangular do Córtex Frontal ($p=0,0013$), a espessura do Pré-central ($p=0,0307$) e a espessura do Frontal Superior ($p=0,0425$) apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando comparados os grupos controle, TB sem MTI e TB com MTI. Nenhuma destas significâncias manteve-se após a correção para múltiplas comparações. Ainda, as outras medidas de espessura das estruturas cerebrais em ambos os hemisférios (esquerdo e direito) não diferenciaram estatisticamente os grupos.

Tabela 8 - Comparação da morfometria cerebral (espessura em mm) entre os três grupos

	Controles (n=46) Média (DP)	TB sem MTI (n=32) Média (DP)	TB com MTI (n=43) Média (DP)	p	p ajustado*
Hemisfério Esquerdo					
Margem do Sulco Temporal Superior	2.48 (0.16)	2.46 (0.20)	2.43 (0.19)	0.4509	0.9565
Cingulado Caudal Anterior	2.71 (0.21)	2.72 (0.33)	2.63 (0.25)	0.2206	0.2176
Frontal Medial Caudal	2.31 (0.12)	2.25 (0.18)	2.24 (0.18)	0.0937	0.3018
Cúneo	1.78 (0.12)	1.76 (0.14)	1.75 (0.14)	0.4594	0.9344
Entorrinal	3.58 (0.29)	3.60 (0.28)	3.54 (0.30)	0.6908	0.7955
Fusiforme	2.84 (0.14)	2.78 (0.16)	2.74 (0.13)	0.0074	0.1613
Parietal Inferior	2.29 (0.15)	2.26 (0.15)	2.23 (0.14)	0.2136	0.8243
Temporal Inferior	2.83 (0.17)	2.77 (0.17)	2.74 (0.16)	0.0368	0.4157
Istimo do Cingulado	2.59 (0.20)	2.53 (0.21)	2.52 (0.25)	0.2865	0.9894
Occipital Lateral	2.08 (0.12)	2.05 (0.15)	2.02 (0.16)	0.2398	0.6832
Orbito Frontal Lateral	2.81 (0.19)	2.74 (0.22)	2.69 (0.17)	0.0141	0.6169
Lingual	2.05 (0.13)	1.98 (0.12)	1.97 (0.14)	0.0183	0.5040
Orbito Frontal Medial	2.50 (0.15)	2.46 (0.14)	2.44 (0.18)	0.2267	0.9442
Temporal Médio	2.87 (0.17)	2.83 (0.21)	2.78 (0.15)	0.0671	0.6879
Parahipocampal	2.97 (0.35)	2.94 (0.33)	2.92 (0.36)	0.7739	0.7218
Paracentral	2.28 (0.14)	2.23 (0.20)	2.23 (0.19)	0.2501	0.5250
Parte Opercular do Córtex Frontal	2.53 (0.11)	2.47 (0.19)	2.44 (0.18)	0.0247	0.5069
Parte Orbital do Córtex Frontal	2.81 (0.27)	2.73 (0.21)	2.65 (0.23)	0.0106	0.1093
Parte Triangular do Córtex Frontal	2.47 (0.17)	2.39 (0.21)	2.33 (0.17)	0.0016	0.1088
Pericalcarino	1.56 (0.13)	1.56 (0.18)	1.53 (0.15)	0.5461	0.5584
Pós-central	1.92 (0.11)	1.89 (0.13)	1.87 (0.14)	0.3031	0.4663
Cingulado Posterior	2.58 (0.17)	2.51 (0.19)	2.49 (0.17)	0.0617	0.9946
Pré-central	2.46 (0.12)	2.41 (0.18)	2.39 (0.15)	0.0890	0.3698
Pré-cúneo	2.27 (0.12)	2.27 (0.15)	2.25 (0.15)	0.6594	0.6784
Cingulado Anterior Rostral	3.06 (0.19)	3.01 (0.22)	2.98 (0.26)	0.2730	0.9072
Frontal Medial Rostral	2.23 (0.15)	2.18 (0.19)	2.14 (0.15)	0.0308	0.3035
Frontal Superior	2.61 (0.13)	2.57 (0.21)	2.52 (0.18)	0.0391	0.4606
Parietal Superior	1.97 (0.12)	1.99 (0.16)	1.94 (0.14)	0.3047	0.5662
Temporal Superior	2.84 (0.15)	2.78 (0.19)	2.75 (0.17)	0.0426	0.7010
Supramarginal	2.41 (0.12)	2.37 (0.17)	2.34 (0.15)	0.0585	0.4341
Polo Frontal	2.76 (0.30)	2.76 (0.37)	2.67 (0.28)	0.3366	0.4122
Polo Temporal	3.91 (0.40)	3.90 (0.27)	3.88 (0.25)	0.8871	0.9843
Temporal Transverso	2.41 (0.23)	2.33 (0.28)	2.28 (0.24)	0.0528	0.9277
Ínsula	3.08 (0.14)	3.04 (0.19)	3.02 (0.15)	0.2255	0.9780

Tabela 8 - Comparação da morfometria cerebral (espessura em mm) entre os três grupos (conclusão)

	Controles (n=46) Média (DP)	TB sem MTI (n=32) Média (DP)	TB com MTI (n=43) Média (DP)	p	p ajustado*
Hemisfério Direito					
Margem do Sulco Temporal Superior	2.54 (0.16)	2.57 (0.21)	2.52 (0.17)	0.5407	0.1330
Cingulado Caudal Anterior	2.70 (0.21)	2.67 (0.27)	2.64 (0.28)	0.5286	0.6966
Frontal Medial Caudal	2.33 (0.14)	2.31 (0.18)	2.28 (0.15)	0.2475	0.7050
Cúneo	1.79 (0.13)	1.76 (0.15)	1.76 (0.15)	0.5192	0.9260
Entorrinal	3.79 (0.32)	3.65 (0.41)	3.65 (0.44)	0.1640	0.4154
Fusiforme	2.82 (0.15)	2.77 (0.17)	2.72 (0.15)	0.0174	0.3788
Parietal Inferior	2.30 (0.13)	2.26 (0.15)	2.22 (0.14)	0.0218	0.2411
Temporal Inferior	2.88 (0.17)	2.80 (0.16)	2.79 (0.19)	0.0295	0.2179
Istimo do Cingulado	2.55 (0.21)	2.44 (0.20)	2.43 (0.22)	0.0191	0.2202
Occipital Lateral	2.10 (0.15)	2.06 (0.15)	2.01 (0.15)	0.0293	0.1504
Orbito Frontal Lateral	2.75 (0.15)	2.66 (0.21)	2.61 (0.18)	0.0016	0.0768
Lingual	2.09 (0.12)	2.00 (0.15)	2.00 (0.14)	0.0053	0.1959
Orbito Frontal Medial	2.61 (0.18)	2.52 (0.19)	2.48 (0.17)	0.0026	0.2845
Temporal Médio	2.96 (0.14)	2.91 (0.19)	2.85 (0.16)	0.0037	0.2021
Parahipocampal	2.93 (0.27)	2.89 (0.24)	2.89 (0.29)	0.6549	0.8108
Paracentral	2.27 (0.16)	2.23 (0.18)	2.19 (0.19)	0.1591	0.3883
Parte Opercular do Córtex Frontal	2.57 (0.18)	2.50 (0.20)	2.43 (0.16)	0.0014	0.0645
Parte Orbital do Córtex Frontal	2.71 (0.25)	2.69 (0.27)	2.59 (0.23)	0.0527	0.2753
Parte Triangular do Córtex Frontal	2.44 (0.16)	2.36 (0.20)	2.26 (0.14)	0.0000	0.0013
Pericalcarino	1.56 (0.13)	1.59 (0.15)	1.53 (0.13)	0.2270	0.1011
Pós-central	1.89 (0.10)	1.86 (0.10)	1.82 (0.13)	0.0185	0.1024
Cingulado Posterior	2.53 (0.14)	2.41 (0.17)	2.44 (0.17)	0.0044	0.0934
Pré-central	2.45 (0.11)	2.39 (0.16)	2.34 (0.15)	0.0026	0.0307
Pré-cúneo	2.25 (0.13)	2.21 (0.15)	2.18 (0.14)	0.0679	0.7117
Cingulado Anterior Rostral	3.10 (0.21)	3.00 (0.22)	2.95 (0.19)	0.0016	0.0868
Frontal Medial Rostral	2.24 (0.15)	2.19 (0.16)	2.13 (0.14)	0.0029	0.0178
Frontal Superior	2.65 (0.14)	2.58 (0.22)	2.52 (0.17)	0.0011	0.0425
Parietal Superior	1.94 (0.11)	1.94 (0.12)	1.91 (0.14)	0.5578	0.9000
Temporal Superior	2.91 (0.13)	2.88 (0.19)	2.80 (0.17)	0.0038	0.1535
Supramarginal	2.39 (0.13)	2.36 (0.14)	2.32 (0.16)	0.0667	0.3407
Polo Frontal	2.82 (0.33)	2.75 (0.32)	2.68 (0.30)	0.1085	0.5639
Polo Temporal	4.01 (0.27)	3.89 (0.34)	3.85 (0.43)	0.0868	0.3790
Temporal Transverso	2.44 (0.23)	2.35 (0.27)	2.28 (0.27)	0.0170	0.5494
Ínsula	3.12 (0.14)	3.00 (0.18)	3.02 (0.20)	0.0042	0.2455

* Ajustado para idade, gênero, escolaridade e volume intracraniano.

Os dados da Tabela 9 apresentam os resultados obtidos a partir da análise vértice por vértice usando o FreeSurfer e o GLM para estabelecer as diferenças nas características morfométricas corticais entre os grupos controle, TB sem MTI e TB com MTI. Estão aqui apresentados apenas os resultados significativos que sobreviveram à correção para múltiplas comparações, especificando o cluster, o tamanho do cluster, o número de vértices, as coordenadas de Talairach (X, Y e Z), o p do cluster e a localização.

Resultados significativos foram observados apenas na comparação entre o grupo TB sem MTI e TB com MTI, sendo que a área do Frontal Medial Rostral do Hemisfério Direito mostrou-se estatisticamente menor no grupo com exposição a MTI. Não foram observados resultados significativos quanto à área de superfície cortical do hemisfério esquerdo nem quanto à espessura cortical em ambos os hemisférios cerebrais. O gráfico com o hemisfério cerebral inflado das regiões onde a área cortical é alterada, comparando os dois grupos, é apresentado na Figura 5, sendo possível notar o agrupamento na região do lobo frontal do hemisfério direito.

Representado em azul, na imagem do hemisfério direito inflado, o cluster com diferença estatística, sendo que o grupo TB sem MTI tem maior área cortical que o grupo TB com MTI nesta região localizada no frontal medial rostral do hemisfério direito.

Figura 5 - Comparação da área cortical do Hemisfério Direito entre os grupos TB sem MTI e TB com MTI

Tabela 9 - Comparação da área cortical do Hemisfério Direito entre os grupos TB sem MTI e TB com MTI - clusters com diferenças estatisticamente significativas

Hemisfério Direito – Área Cortical												
Contraste	Cluster N°	Valor Estatístico Máximo	N° Vértices	Tamanho (mm ²)	XTal	YTal	ZTal	p	TB sem MTI (n=32) Média (DP)	TB com MTI (n=43) Média (DP)	Cohen's D	Localização
TB sem MTI > TB com MTI	1	3,695	44450	728,45	28,7	52,3	-10,9	0,0062	0,7521 (0,0888)	0,7214 (0,0982)	-0,3283	Frontal Medial Rostral

XTal, YTal, ZTal = coordenadas de Talairach; no hemisfério esquerdo nenhum cluster sobreviveu a correção para múltiplas comparações tanto em relação a áreas quanto espessura cortical; no hemisfério direito, em relação a espessura cortical, nenhum cluster sobreviveu a correção para múltiplas comparações.

Nos dados da Tabela 10, ao se avaliar o impacto das dimensões específicas de MTI na morfologia cerebral dos portadores de TB, ficou claro que os que foram submetidos a Abusos Emocional na infância tinham um maior volume do Hipocampo ($p= 0,0315$) que os portadores de TB que não foram submetidos a este tipo de abuso.

Em relação à área das estruturas cerebrais, os portadores de TB que foram expostos a Abusos Emocionais tinham uma menor área do Cúneo ($p= 0,01440$) que os pacientes que não foram expostos. Os pacientes que sofreram Negligência Física tinham menor área do Polo Temporal ($p= 0,02459$) e do Fusiforme ($p= 0,04762$).

Em relação à espessura das estruturas cerebrais, os portadores de TB que foram expostos a Abuso Emocional tinham maior espessura do Cíngulo Posterior ($p= 0,00589$) e do Frontal Médio Caudal ($p= 0,03609$) que os portadores que não foram expostos a estes tipos de maus-tratos. Os portadores que sofreram Negligência Emocional tinham menor espessura da Parte Orbital do Córtex Frontal ($p=0,04213$). Os que sofreram Abuso Físico tinham menor espessura do Temporal Superior ($p=0,03467$) e do Supramarginal ($p=0,04702$). Os que sofreram Abuso Sexual tinham menor espessura da Parte Orbital do Córtex Frontal ($p=0,03623$), da Parte Triangular do Córtex Frontal ($p=0,0431$) e do Cingulado Rostral Anterior ($p=0,0237$).

Entretanto, nenhuma das significâncias sobreviveu à correção para múltiplas comparações. E, ainda, as outras interações entre as dimensões de MTI e a morfologia cerebral não foram estatisticamente significativas.

Tabela 10 - Impacto do tipo de maus-tratos sofrido na infância na morfologia cerebral dos pacientes com TB

	CTQ	Região Cerebral	TB sem MTI		TB com MTI		p não ajustado	p ajustado*
			N	Média (DP)	N	Média (DP)		
Área	Abuso Emocional	D - Cúneo	54	1518.3 (202.7)	21	1386.7 (222.8)	0,0164	0,0144
	Negligência Física	E – Polo Temporal	64	440.0 (57.7)	11	390.6 (48.9)	0,0092	0,0246
		D- Fusiforme	64	3148.3 (375.8)	11	2874.6 (363.6)	0,0281	0,0476
Espessura	Abuso Emocional	D- Cingulado Posterior	54	2.40 (0.15)	21	2.50 (0.18)	0,0225	0,0059
		E – Frontal Medial Caudal	54	2.22 (0.19)	21	2.30 (0.15)	0,1234	0,0361
	Negligência Emocional	E -Parte Orbital do Córtex Frontal	45	2.73 (0.19)	30	2.62 (0.26)	0,0347	0,0421
	Abuso Físico	D – Temporal Superior	58	2.86 (0.19)	17	2.75 (0.14)	0,0435	0,0347
		D – Supramarginal	58	2.36 (0.15)	17	2.27 (0.15)	0,0348	0,0470
	Abuso Sexual	D - Parte Orbital do Córtex Frontal	63	2.66 (0.25)	12	2.50 (0.18)	0,0504	0,0362
		D - Parte Triangular do Córtex Frontal	63	2.32 (0.17)	12	2.22 (0.17)	0,0648	0,0431
		D – Cingulado Rostral Anterior	63	2.98 (0.20)	12	2.91 (0.22)	0,2478	0,0237
	Abuso Emocional	E – Hipocampo	54	4169.2 (491.2)	21	4302.5 (464.9)	0.2878	0.0315

D = Hemisfério Direito, E = Hemisfério Esquerdo

* Ajustado para idade, gênero, escolaridade e volume intra-craniano.

7.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA, FUNCIONAMENTO COGNITIVO E MORFOMETRIA CEREBRAL

O objetivo principal deste estudo foi investigar se o perfil cognitivo e a morfometria cerebral de portadores de TB diferenciam-se de acordo com a exposição ou não a MTI, para tanto, realizou-se uma análise de associação entre as variáveis cognitivas e morfométricas nos três grupos de participantes e optou-se por apresentar os dados dividindo-os em três tabelas: volume cortical, área de superfície cortical e espessura cortical.

Desta forma, para a realização desta análise, todas as variáveis foram padronizadas em unidades de desvio-padrão e estão, portanto, na mesma escala. Assim, a medida de associação (coeficiente beta do modelo de regressão linear) aproxima-se da correlação de Pearson.

Diferentemente dos resultados anteriores, nos dados das Tabelas 11, 12 e 13 optou-se por adotar como ponto de corte as significâncias inferiores a $p=0,01$ e não as inferiores a $p=0,05$. Isto porque o número de comparações realizadas para esta análise foi elevado.

Na Tabela 11, estão apresentadas as correlações entre MTI, funcionamento cognitivo e volume de estruturas cerebrais. Os grupos controle e TB com história de MTI apresentam associação entre as variáveis TMT-B e o volume do Hipocampo no hemisfério direito ($p_{interação}= 0,002$), e os grupos diferenciam-se estatisticamente entre si, visto que não há sobreposição dos intervalos de confiança. No entanto, no grupo controle, quanto maior o volume do Hipocampo melhor é o desempenho na tarefa que avalia atenção dividida, visto que eles executam em menor tempo ($r = -$

0,40, $pr=0,013$) e no grupo TB com MTI, essa correlação é positiva, ou seja, quanto maior o volume do hipocampo mais tempo os participantes gastaram para a realização desta tarefa e tem um desempenho inferior em atenção dividida ($r = 0,34$, $pr=0,032$).

Tabela 11 - Correlação entre maus-tratos sofridos na infância, funcionamento cognitivo e morfologia cerebral (volume) nos pacientes com TB e nos controles

Comparação		Grupo	r	se	$p_{\text{interação}}$	pr	IC de 95%	
Hemisfério Direito	Hipocampo vs TMT-B ¹	Controle	-0.40	0.15	0.00225	0.01250	-0.71	-0.09
		TB sem MTI	-0.15	0.22		0.52099	-0.62	0.32
		TB com MTI	0.34	0.15		0.03229	0.03	0.66

¹ número de participantes: controle=34, Tb sem MTI=23, TB com MTI=37,

² número de participantes: controle=46, TB sem MTI=32, TB com MTI= 43

$p_{\text{interação}}$ é o teste de homogeneidade de Cochran. Este teste avalia se existe pelo menos uma diferença entre os grupos na magnitude da correlação entre as duas variáveis testadas.

r é uma aproximação ao coeficiente de correlação de Pearson, computado pelo modelo de regressão linear com ambas as variáveis em unidades de desvio-padrão.

pr testa se o coeficiente r (intra-categoria) difere estatisticamente de zero. IC de 95%= intervalo de confiança de 95%.

Nos dados da Tabela 12, pode-se observar as correlações com $p<0,01$ (embora não tenham sobrevivido à correção para múltiplas comparações) entre o funcionamento cognitivo, a área de superfície cortical e a exposição ou não a MTI. Para facilitar a compreensão dos dados apresentados na Tabela 12, os resultados serão divididos a partir dos lobos cerebrais a que estão relacionados:

- **Lobo Frontal** (responsável pela elaboração do pensamento, planejamento, programação de necessidades individuais e emoção):

- 1) No hemisfério direito, quanto maior área a Frontal Medial Caudal melhor é a capacidade de memória verbal de longo prazo (ML-2) ($p_{\text{interação}} = 0,0008$) no grupo TB sem história de MTI ($r = 0,59$, $pr = 0,003$), sendo que o grupo TB sem MTI diferencia-se dos grupos controle e TB com MTI (não há sobreposição dos intervalos de confiança).
- 2) No hemisfério direito, quanto maior a área do Frontal Superior melhor é a capacidade atencional avaliada pelo SCWT-I ($p_{\text{interação}} = 0,0008$). No grupo TB com exposição a MTI, houve uma correlação negativa, mostrando que quanto maior o Frontal Superior menor é o tempo gasto para executar a tarefa e melhor seu resultado ($r = -0,36$, $pr = 0,0185$). Avaliando os intervalos de confiança, observa-se que o grupo TB com MTI diferencia-se do grupo controle, mas não do grupo TB sem maus-tratos.
- 3) No Hemisfério Esquerdo, quanto maior a área da Parte Opercular do Córtex Frontal melhor é a capacidade de memória verbal de longo prazo (ML-2) ($p_{\text{interação}} = 0,0012$) no grupo TB sem história de MTI ($r = 0,57$, $pr = 0,003$), este grupo diferencia-se dos grupos controle e TB com MTI (não há sobreposição dos intervalos de confiança).
- 4) No Hemisfério Esquerdo, os grupos TB sem história de MTI e TB com história de MTI apresentam associação entre as variáveis FCR-cópia e a área do Órbita Frontal Medial ($p_{\text{interação}} = 0,004$) e, apesar dos grupos não se diferenciarem estatisticamente entre si, eles se diferenciam do grupo controle, visto que não há sobreposição dos intervalos de confiança. Nesse sentido, em ambos os

grupos, quanto maior a área do Órbita Frontal Medial melhor é o desempenho na tarefa que avalia capacidade de planejamento e organização visuo-espacial ($r = 0,88$, $pr=0,034$ e $r = 0,49$, $pr=0,014$).

- **Lobo Parietal** (responsável pela sensação de dor, tato, gustação, temperatura, pressão. Também está relacionado com a lógica matemática):

1) No hemisfério Esquerdo, quanto maior a área da superfície do Pré-cúneo, melhor é a capacidade de memória verbal de longo prazo (ML-2) ($p_{interação}= 0,002$) no grupo TB sem história de MTI ($r = 0,68$, $pr=0,0006$), este grupo diferencia-se dos grupos controle e TB com MTI (não há sobreposição dos intervalos de confiança).

2) No hemisfério Esquerdo, quanto maior a área da superfície do Pré-cúneo melhor é a capacidade de reconhecimento de emoções faciais de tristeza no FEEST ($p_{interação}= 0,009$) no grupo TB sem história de MTI ($r = 0,63$, $pr=0,012$), este grupo diferencia-se dos grupos controle e TB com MTI (não há sobreposição dos intervalos de confiança).

3) No hemisfério Esquerdo, quanto maior a área da superfície do Supramarginal melhor é a capacidade de fluência verbal (COWAT-A) ($p_{interação}= 0,009$) no grupo controle ($r = 0,57$, $pr=0,016$), este grupo diferencia-se do grupo TB com MTI (não há sobreposição dos intervalos de confiança).

- **Lobo Temporal** (relacionado, primariamente, com o sentido de audição, possibilitando o reconhecimento de tons específicos e intensidade do som. Esta área também exibe um papel no processamento da memória e emoção):

- 1) No hemisfério Direito, os grupos controle e TB sem história de MTI apresentam associação entre as variáveis COWAT-A e área da superfície do Para-hipocampal ($p_{interação} = 0,001$), apesar dos grupos não se diferenciarem estatisticamente entre si, eles se diferenciam do grupo TB com história de MTI, visto que não há sobreposição dos intervalos de confiança. Nesse sentido, em ambos os grupos, quanto maior a área do Para-hipocampal, melhor é o desempenho na tarefa que avalia a capacidade de fluência verbal ($r = 0,85$, $pr=0,0005$ e $r = 0,46$, $pr=0,037$).
- 2) Em relação à variável COWAT-A, tem-se que no Hemisfério Esquerdo, ela está associada a área da superfície do Fusiforme no grupo controle ($p_{interação} = 0,005$). Nesse sentido, quanto maior a área do Fusiforme melhor é o desempenho do grupo controle na tarefa que avalia a capacidade de fluência verbal ($r = 0,55$, $pr=0,005$). O grupo TB, considerando a análise dos intervalos de confiança, diferencia-se do grupo TB com história de MTI.
- 3) No hemisfério Direito, quanto maior a área da superfície do Entorrinal melhor é a capacidade atencional no DD ($p_{interação} = 0,009$) no grupo TB sem história de MTI ($r = 0,52$, $pr=0,0037$), este grupo diferencia-se do grupo TB com maus-tratos na infância (não há sobreposição dos intervalos de confiança).
- 4) Esta mesma região (Entorrinal do hemisfério Direito) também se correlaciona com a variável DIGITOS-TOTAL nos grupos controle e TB sem história de MTI ($p_{interação} = 0,006$). Apesar dos grupos não se diferenciarem estatisticamente entre si, eles se diferenciam do grupo TB com história de MTI, visto que não há sobreposição dos intervalos de confiança. Nesse sentido, em ambos os grupos, quanto maior a área do Entorrinal melhor é o desempenho na

tarefa que avalia a capacidade atencional ($r = 0,37$, $pr=0,038$ e $r = 0,51$, $pr=0,006$).

- 5) No hemisfério Direito, quanto maior a área da superfície do Temporal Inferior melhor é a capacidade de raciocínio matricial (RM) ($p_{interação}= 0,0028$) no grupo controle ($r = 0,66$, $pr=0,011$), este grupo diferencia-se do grupo TB sem MTI (não há sobreposição dos intervalos de confiança).

- Lobo Occipital (Responsável pelo processamento da informação visual):

- 1) No hemisfério Direito, quanto maior a área da superfície do Cúneo, melhor é a capacidade atencional ($p_{interação}= 0,006$) no grupo TB sem história de MTI ($r = 0,37$, $pr=0,0197$), assim, quanto maior a área do Cúneo maior é a pontuação no subteste DD. O grupo TB sem MTI, a partir da análise dos intervalos de confiança, diferencia-se dos grupos controle e TB com MTI.
- 2) No mesmo grupo (TB sem MTI), esta mesma região (Cúneo), no Hemisfério Esquerdo, também se correlaciona com a capacidade de span atencional medida a partir do DD ($p_{interação}= 0,005$, $r = 0,38$, $pr=0,0188$), e o grupo TB sem MTI diferencia-se dos grupos controle e TB com MTI (não há sobreposição dos intervalos de confiança).
- 3) No mesmo grupo (TB sem MTI), esta mesma região (Cúneo), no Hemisfério Esquerdo tem uma correlação positiva à capacidade de reconhecimento de emoções faciais de surpresa (FEEST-surpresa) ($p_{interação}= 0,004$) no grupo TB sem história de MTI ($r = 0,74$, $pr=0,008$), sendo que este grupo diferencia-se dos grupos controle e TB com MTI (não há sobreposição dos intervalos de confiança).

- 4) Ainda em relação à variável FEEST-surpresa, tem-se que, no Hemisfério Esquerdo, ela está associada à área da superfície do Occipital Lateral no grupo TB sem história de MTI ($p_{interação}= 0,003$). Nesse sentido, quanto maior a área do Occipital Lateral melhor é o desempenho deste grupo na tarefa que avalia o REF de surpresa no FEEST ($r = 0,77$, $pr=0,004$). O grupo TB sem MTI, considerando a análise dos intervalos de confiança, diferencia-se do grupo TB com história de MTI.
 - 5) No hemisfério Direito, quanto maior a área da superfície do Pericalcarino maior é a pontuação no FCR - cópia ($p_{interação}= 0,004$), no grupo TB sem história de MTI ($r = 1,01$, $pr=0,009$), ou seja, melhor a capacidade de organização e planejamento visuo-espacial. O grupo TB sem MTI diferencia-se dos grupos controle e TB com MTI (não há sobreposição dos intervalos de confiança).
- **Lobo Límbico** (envolvido com aspectos do comportamento emocional e sexual e com o processamento da memória):
- 1) No Hemisfério Esquerdo, quanto maior a área da superfície do Cingulado Posterior melhor é a capacidade de reconhecimento de emoções faciais de tristeza ($p_{interação}= 0,003$) no grupo TB sem história de MTI ($r = 0,81$, $pr=0,0004$). O grupo TB sem MTI, a partir da análise dos intervalos de confiança, diferencia-se dos grupos controle e TB com MTI.
 - 2) No Hemisfério Esquerdo, quanto maior a área da superfície do Cingulado Anterior Rostral melhor é a capacidade de reconhecimento de emoções faciais de raiva o FEEST ($p_{interação}= 0,003$) no grupo TB sem história de MTI ($r =$

0,74, $pr=0,0003$). O grupo TB sem MTI, a partir da análise dos intervalos de confiança, se diferencia dos grupos controle e TB com MTI.

Tabela 12 - Correlação entre maus-tratos sofridos na infância, funcionamento cognitivo e morfologia cerebral (área) nos pacientes com TB e nos controles

Hemisfério /Comparação	Grupo	<i>r</i>	Se	<i>p</i> interação	<i>p</i> <i>r</i>	IC de 95%	
Hemisfério Direito							
Frontal Medial Caudal vs ML -2 ¹	Controle	-0.16	0.17	0.00083	0.36823	-0.50	0.19
	TB sem MTI	0.59	0.18		0.00382	0.22	0.96
	TB com MTI	-0.33	0.20		0.11320	-0.74	0.08
Parahipocampal vs COWAT-A ¹	Controle	0.85	0.22	0.00103	0.00053	0.40	1.29
	TB sem MTI	0.46	0.20		0.03746	0.03	0.88
	TB com MTI	-0.17	0.18		0.34788	-0.54	0.20
Entorrinal vs DD ²	Controle	0.19	0.18	0.00139	0.27899	-0.16	0.55
	TB sem MTI	0.52	0.16		0.00370	0.18	0.86
	TB com MTI	-0.29	0.15		0.07016	-0.59	0.02
Temporal Inferior vs RM ¹	Controle	0.66	0.24	0.00284	0.01114	0.16	1.17
	TB sem MTI	-0.36	0.18		0.06705	-0.75	0.03
	TB com MTI	0.21	0.21		0.33228	-0.22	0.64
Cúneo vs FEEST - surpresa ¹	Controle	-0.32	0.23	0.00409	0.17570	-0.79	0.15
	TB sem MTI	0.74	0.24		0.00756	0.22	1.25
	TB com MTI	-0.07	0.16		0.66374	-0.40	0.26
Pericalcarino vs FCR - cópia ¹	Controle	-0.26	0.18	0.00442	0.15941	-0.63	0.11
	TB sem MTI	1.01	0.34		0.00878	0.29	1.72
	TB com MTI	0.10	0.18		0.57583	-0.26	0.47
Frontal Superior vs SCWT-P ²	Controle	0.28	0.14	0.00554	0.05845	0.00	0.56
	TB sem MTI	-0.12	0.17		0.50704	-0.47	0.24
	TB com MTI	-0.36	0.15		0.01856	-0.66	-0.06
Cúneo vs DD ²	Controle sem MTI	-0.31	0.16	0.00586	0.06319	-0.63	0.02
	TB sem MTI	0.37	0.15		0.01966	0.06	0.68
	TB com MTI	-0.09	0.14		0.49219	-0.37	0.18
Entorrinal vs Dígitos Total ²	Controle	0.37	0.17	0.00596	0.03759	0.02	0.73
	TB sem MTI	0.51	0.17		0.00619	0.16	0.86
	TB com MTI	-0.19	0.16		0.23613	-0.52	0.13

Tabela 12 - Correlação entre maus-tratos sofridos na infância, funcionamento cognitivo e morfologia cerebral (área) nos pacientes com TB e nos controles (conclusão)

Hemisfério /Comparação	Grupo	<i>r</i>	Se	<i>p</i> interação	<i>p_r</i>	IC de 95%	
Hemisfério Esquerdo							
Parte Opercular do Córtex Frontal vs ML- 2 ¹	Controle	-0.31	0.19	0.00128	0.11301	-0.70	0.08
	TB sem MTI	0.57	0.17		0.00300	0.22	0.92
	TB com MTI	-0.08	0.21		0.71147	-0.51	0.35
Precuneo vs ML-2 ¹	Controle	0.05	0.18	0.00202	0.79993	-0.33	0.42
	TB sem MTI	0.68	0.16		0.00064	0.33	1.02
	TB com MTI	-0.14	0.19		0.45154	-0.52	0.24
Occipital Lateral vs FEEST - surpresa ¹	Controle	0.03	0.20	0.00258	0.88865	-0.38	0.43
	TB sem MTI	0.77	0.23		0.00371	0.28	1.25
	TB com MTI	-0.25	0.19		0.19988	-0.63	0.14
Cingulado Posterior vs FEEST-tristeza ¹	Controle	0.02	0.16	0.00310	0.88181	-0.30	0.35
	TB sem MTI	0.81	0.18		0.00035	0.42	1.19
	TB com MTI	0.12	0.18		0.51797	-0.25	0.50
Cingulado Rostral Anterior vs FEEST- raiva ¹	Controle	-0.06	0.20	0.00327	0.77288	-0.47	0.36
	TB sem MTI	0.74	0.16		0.00026	0.40	1.08
	TB com MTI	0.09	0.20		0.64108	-0.31	0.49
Orbito Frontal Medial vs FCR - cópia ¹	Controle	-0.18	0.16	0.00442	0.27731	-0.51	0.15
	TB sem MTI	0.88	0.38		0.03449	0.07	1.69
	TB com MTI	0.49	0.19		0.01437	0.10	0.87
Fusiform vs COWAT- A ¹	Controle	0.55	0.18	0.00489	0.00520	0.18	0.93
	TB sem MTI	0.15	0.18		0.42151	-0.23	0.53
	TB com MTI	-0.33	0.20		0.10873	-0.73	0.08
Cuneo vs DD ²	Controle	-0.33	0.17	0.00528	0.06176	-0.68	0.02
	TB sem MTI	0.38	0.15		0.01886	0.07	0.69
	TB com MTI	-0.11	0.15		0.46059	-0.41	0.19
Pré-cuneo vs FEEST- tristeza ¹	Controle	-0.07	0.17	0.00861	0.68728	-0.43	0.28
	TB sem MTI	0.63	0.23		0.01193	0.16	1.11
	TB com MTI	-0.22	0.17		0.21334	-0.58	0.13
Supramarginal vs COWAT-A ¹	Controle	0.57	0.22	0.00918	0.01604	0.11	1.02
	TB sem MTI	0.16	0.16		0.33232	-0.18	0.50
	TB com MTI	-0.28	0.17		0.11485	-0.64	0.07

¹ número de participantes: controle=34, Tb sem MTI=23, TB com MTI=37, ² número de participantes: controle=46, TB sem MTI=32, TB com MTI= 43

*p*_{interação} é o teste de homogeneidade de Cochran. Este teste avalia se existe pelo menos uma diferença entre os grupos na magnitude da correlação entre as duas variáveis testadas. *r* é uma aproximação ao coeficiente de correlação de Pearson, computado pelo modelo de regressão linear com ambas as variáveis em unidades de desvio-padrão. *p_r* testa se o coeficiente *r* (intra-categoria) difere estatisticamente de zero.

IC de 95%= intervalo de confiança de 95%.

Nos dados da Tabela 13, pode-se observar as correlações com $p < 0,01$ (embora não tenham sobrevivido à correção para múltiplas comparações) entre o funcionamento cognitivo, a espessura de superfície cortical e a exposição ou não a MTI. Para facilitar a compreensão dos dados apresentados na Tabela 13, os resultados serão divididos a partir dos lobos cerebrais aos quais estão relacionados:

- **Lobo Frontal** (responsável pela elaboração do pensamento, planejamento, programação de necessidades individuais e emoção):

- 1) No hemisfério direito, a variável WCST-NP, no grupo TB sem história de maus-tratos na infância, correlacionou-se negativamente com a espessura de diversas estruturas do Lobo Frontal, sendo elas: Órbita Frontal Medial ($p_{interação} = 0,002$, $r = -0,53$, $pr = 0,016$), Parte Opercular do Córtex Frontal ($p_{interação} = 0,003$, $r = -0,63$, $pr = 0,003$), Órbita Frontal Lateral ($p_{interação} = 0,007$, $r = -0,51$, $pr = 0,027$), Frontal Superior ($p_{interação} = 0,007$, $r = -0,67$, $pr = 0,003$) e Polo Frontal ($p_{interação} = 0,009$, $r = -0,63$, $pr = 0,012$). Desta forma, quanto maior a espessura destas diversas regiões frontais menor é o número de erros não perseverativos cometidos e melhor o desempenho no teste de flexibilidade mental e resolução de problemas.
- 2) Ainda sobre o desempenho no teste que avalia flexibilidade mental e resolução de problemas, tem-se que, no Hemisfério Esquerdo, quanto maior a espessura do Frontal Medial Rostral menor é o número de erros totais cometidos no WCST-ERROS ($p_{interação} = 0,007$) no grupo de participantes com história de MTI ($r = -0,42$, $pr = 0,007$). Avaliando os intervalos de confiança, observa-se

que o grupo TB com MTI diferencia-se do grupo TB sem maus-tratos, mas, não do grupo controle.

- 3) No Hemisfério Direito, quanto maior a espessura do Órbita Frontal Medial melhor é a capacidade de memória verbal de curto prazo (ML-1) ($p_{interação}=0,009$) no grupo TB sem história de MTI ($r = 0,61$, $pr=0,002$), sendo que o grupo TB sem MTI diferencia-se apenas do grupo controle (não há sobreposição dos intervalos de confiança).
- 4) A espessura dessa mesma região (Órbita Frontal Medial – Hemisfério Direito) apresenta correlação positiva com a variável cognitiva COWAT-TOTAL ($p_{interação}= 0,004$) no grupo TB com história de MTI ($r = 0,46$, $pr=0,003$). Desta forma, quanto maior a espessura do Órbita Frontal Medial melhor é a capacidade de fluência verbal. Este grupo diferencia-se estatisticamente do grupo controle.
- 5) No hemisfério Direito, quanto maior a espessura da Parte Opercular do Córtex Frontal melhor é a capacidade de reconhecimento de emoções faciais de tristeza ($p_{interação}= 0,005$) no grupo TB sem história de MTI ($r = 0,66$, $pr=0,008$), o grupo TB sem MTI diferencia-se do grupo controle (não há sobreposição dos intervalos de confiança).

- **Lobo Parietal** (responsável pela sensação de dor, tato, gustação, temperatura e pressão. Também está relacionado com a lógica matemática):

- 1) Não foi encontrada nenhuma associação entre as espessuras das estruturas do Lobo Parietal e as medidas cognitivas nos grupos controle e TB com e sem MTI.

- **Lobo Temporal** (relacionado, primariamente, com o sentido de audição, possibilitando o reconhecimento de tons específicos e intensidade do som. Esta área também exibe um papel no processamento da memória e emoção):

1) No Hemisfério Esquerdo, o grupo controle apresentou associação entre as variáveis COWAT-S e espessura do Temporal Transverso ($p_{interação} = 0,008$) e diferenciou-se estatisticamente do grupo TB com história de MTI, visto que não há sobreposição dos intervalos de confiança. Nesse sentido, quanto maior a espessura do Temporal Transverso melhor é o desempenho na tarefa que avalia a capacidade de fluência verbal ($r = 0,34$, $pr=0,024$).

- **Lobo Occipital** (Responsável pelo processamento da informação visual):

1) No Hemisfério Esquerdo, o grupo TB sem história de MTI apresentou associação entre os variáveis erros do SCWT-I e espessura do Pericalcarino ($p_{interação} = 0,007$) e diferenciou-se estatisticamente entre do grupo TB com história de MTI, visto que não há sobreposição dos intervalos de confiança. Nesse sentido, quanto maior a espessura do Pericalcarino menor é o número de erros cometidos e melhor o desempenho na tarefa que avalia controle inibitório, atenção e velocidade de processamento de informações ($r = -0,37$, $pr=0,045$).

- **Lobo Límbico** (envolvido com aspectos do comportamento emocional e sexual e com o processamento da memória):

- 1) O grupo TB sem história de MTI apresentou associação com a espessura do Cingulado Anterior Caudal no Hemisfério Esquerdo com os índices erros não perseverativos ($p_{interação} = 0,006$, $r = -0,46$, $pr = 0,0097$) e total de categorias completadas ($p_{interação} = 0,007$, $r = 0,53$, $pr = 0,008$) do WCST. Desta forma, quanto maior a espessura do Cingulado Anterior Caudal esquerdo melhor é o desempenho no teste cognitivo que avalia flexibilidade mental e resolução de problemas, sendo que os participantes cometem menos erros não perseverativos e completam mais categorias.
- 2) No Hemisfério Esquerdo, quanto maior a espessura do Istmo do Cíngulo, melhor é a capacidade de controle inibitório medido pelo SCWT-II ($p_{interação} = 0,008$) nos grupos controle ($r = 0,36$, $pr = 0,019$) e TB sem história de MTI ($r = 0,38$, $pr = 0,040$). Os dois grupos não se diferenciaram entre si, mas sim, do grupo TB com MTI, a partir da análise dos intervalos de confiança.

Tabela 13 - Correlação entre maus-tratos sofridos na infância, funcionamento cognitivo e morfologia cerebral (espessura) nos pacientes com TB e nos controles

Comparação	Grupo	<i>r</i>	se	<i>p</i> interação	<i>p_r</i>	IC de 95%	
Hemisfério Direito							
Órbita Frontal Medial vs WCST-NP ¹	Controle	0.43	0.25	0.00217	0.09522	-0.08	0.95
	TB sem MTI	-0.53	0.20		0.01597	-0.94	-0.11
	TB com MTI	0.24	0.16		0.13503	-0.08	0.56
Parte Opercular do Córtex Frontal vs WCST-NP ¹	Controle	0.38	0.25	0.00281	0.14081	-0.13	0.90
	TB sem MTI	-0.63	0.19		0.00328	-1.02	-0.24
	TB com MTI	-0.00	0.18		0.99751	-0.37	0.37
Órbita Frontal Medial vs COWAT-TOTAL ¹	Controle	-0.40	0.22	0.00423	0.07550	-0.84	0.04
	TB sem MTI	0.15	0.22		0.49254	-0.30	0.61
	TB com MTI	0.46	0.14		0.00328	0.16	0.75
Parte Opercular do Córtex Frontal vs FEEST-tristeza ¹	Controle	-0.27	0.18	0.00465	0.16002	-0.65	0.11
	TB sem MTI	0.66	0.22		0.00836	0.19	1.13
	TB com MTI	0.28	0.19		0.16372	-0.12	0.67
Órbita Frontal Lateral vs WCST-NP ¹	Controle	0.21	0.28	0.00674	0.45222	-0.35	0.78
	TB sem MTI	-0.51	0.21		0.02696	-0.95	-0.06
	TB com MTI	0.31	0.16		0.06010	-0.01	0.63
Frontal Superior vs WCST-NP ¹	Controle	0.26	0.23	0.00688	0.25654	-0.20	0.73
	TB sem MTI	-0.67	0.20		0.00330	-1.08	-0.25
	TB com MTI	-0.11	0.18		0.53883	-0.49	0.26
Polo Frontal vs WCST-NP ¹	Controle	0.21	0.24	0.00894	0.38966	-0.28	0.69
	TB sem MTI	-0.63	0.22		0.01182	-1.10	-0.16
	TB com MTI	0.17	0.17		0.33461	-0.18	0.51
Órbita Frontal Medial vs ML-1 ¹	Controle	-0.16	0.20	0.00927	0.41219	-0.57	0.24
	TB sem MTI	0.61	0.17		0.00220	0.25	0.97
	TB com MTI	0.10	0.19		0.59167	-0.29	0.50
Hemisfério Esquerdo							
Cingulado Anterior Caudal vs WCST-NP ¹	Controle	-0.25	0.26	0.00589	0.33896	-0.77	0.27
	TB sem MTI	-0.46	0.16		0.00975	-0.80	-0.13
	TB com MTI	0.26	0.16		0.11902	-0.07	0.59
Pericalcarino vs SCWT-I erros ²	Controle	-0.23	0.13	0.00667	0.09782	-0.50	0.04
	TB sem MTI	-0.37	0.18		0.04599	-0.73	-0.01
	TB com MTI	0.29	0.15		0.06007	-0.01	0.59
Frontal Medial Rostral vs WCST-ERROS ²	Controle	0.29	0.17	0.00672	0.09862	-0.06	0.64
	TB sem MTI	-0.18	0.20		0.37863	-0.60	0.24
	TB com MTI	-0.42	0.15		0.00677	-0.72	-0.12
Cingulado Anterior Caudal vs WCST-CC ²	Controle	0.31	0.18	0.00712	0.08426	-0.04	0.67
	TB sem MTI	0.53	0.18		0.00786	0.15	0.91
	TB com MTI	-0.16	0.14		0.25748	-0.45	0.13
Istmo do Cíngulo vs SCWT-II ²	Controle	0.36	0.15	0.00803	0.01903	0.06	0.65
	TB sem MTI	0.38	0.18		0.04044	0.02	0.74
	TB com MTI	-0.20	0.14		0.17569	-0.48	0.09
Temporal Transverso vs COWAT-S ¹	Controle	0.34	0.14	0.00831	0.02494	0.05	0.63
	TB sem MTI	0.40	0.20		0.06360	-0.03	0.83
	TB com MTI	-0.30	0.18		0.10232	-0.67	0.06

¹ número de participantes = 46, ² número de participantes = 32, ³ número de participantes = 43 *p*_{interação} é o teste de homogeneidade de Cochran. Este teste avalia se existe pelo menos uma diferença entre os grupos na magnitude da correlação entre as duas variáveis testadas. *r* é uma aproximação ao coeficiente de correlação de Pearson, computado pelo modelo de regressão linear com ambas as variáveis em unidades de desvio-padrão. *p_r* testa se o coeficiente *r* (intra-categoria) difere estatisticamente de zero. IC de 95%= intervalo de confiança de 95%.

8 DISCUSSÃO

8 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo investigar se o perfil cognitivo e a morfologia cerebral de portadores de TBI jovens diferencia-se de acordo com a exposição ou não a maus-tratos sofridos na infância.

Conforme nosso conhecimento, nenhum estudo, até o presente momento, propôs avaliar a associação entre maus-tratos sofridos na infância com morfologia cerebral e desempenho neuropsicológico em pacientes com TB.

No intuito de melhor organizar a discussão dos resultados obtidos neste estudo e correlacioná-los com os objetivos propostos e a literatura publicada, optou-se por dividir a discussão nos seguintes subitens: 8.1 maus-tratos na infância no portador de TB e suas consequências; 8.2 influência dos maus-tratos na infância no funcionamento cognitivo de portadores de TB; 8.3 influência dos maus-tratos na infância na morfometria cerebral de portadores de TB e 8.4 associação entre maus-tratos na infância, morfometria cerebral e funcionamento cognitivo no TB.

8.1 MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA NO PORTADOR DE TB E SUAS CONSEQUÊNCIAS

Conforme descrito na metodologia do presente estudo, decidiu-se por selecionar uma amostra homogênea composta de participantes com TB I jovens, no intuito de minimizar os possíveis fatores de confusão em relação à gravidade da doença, ao funcionamento cognitivo e à morfologia cerebral entre os diferentes

diagnósticos de TB e entre as distintas idades, visto que o envelhecimento saudável é acompanhado por declínio cognitivo e mudanças na morfologia cerebral e que a literatura não é conclusiva a respeito das semelhanças e diferenças quanto aos déficits cognitivos e a morfologia cerebral no TBI, TBII e TB SOE (Solé et al., 2011; Martino et al., 2011; Sparding et al., 2015; Janiri et al., 2015; Abé et al., 2016). Alguns relatos sugerem que pacientes com BD-II têm desempenho semelhante aos controles (Taylor Tavares et al., 2007; Savitz et al., 2008; Derntl et al., 2009), mas outros apoiam a noção de que os pacientes com BD-II tem desempenho intermediário entre controles saudáveis e pacientes com BD-I (Simonsen et al., 2008; Dittmann et al., 2008; Derntl et al., 2009; Hsiao et al., 2009; Xu et al., 2012) e há dados sugerindo que pacientes com BD-II têm desempenho semelhante ao de pacientes com BD-I (Dittmann et al., 2008; Chang JS et al., 2011; Ha et al., 2012) ou pior do que aqueles com BD-I (Summers et al., 2006; Harkavy-Friedman et al., 2006).

Apesar dos critérios rígidos de inclusão e exclusão, os grupos que compõem a amostra deste estudo apresentaram diferenças significativas em relação à idade (o grupo controle teve uma média de idade estatisticamente inferior à dos grupos caso – TB sem MTI e TB com MTI) e, ainda, o grupo controle diferiu estatisticamente do grupo TB com MTI quanto à porcentagem de homens e mulheres. Em razão destas diferenças, toda a análise estatística dos resultados foi corrigida para idade e gênero.

A escolha de participantes com TBI jovens em eutímia está relacionada ao fato da possível interferência dos sintomas de mania e depressão na evocação mnêmica da história de MTI. Além disto, sabe-se que o funcionamento cognitivo dos pacientes aponta para prejuízos com magnitudes diferentes durante os episódios da doença

(Quraishi; Frangou, 2002), fator que se tornaria um confundidor nas análises de comparação dos resultados das provas neuropsicológicas aplicadas no presente estudo.

A amostra final contou com uma porcentagem de 57,3% de participantes com TB e história de MTI e 42,7% de participantes com TB sem história de MTI, de acordo com o ponto de corte do instrumento CTQ. Esta taxa de incidência de MTI está em concordância com a encontrada na literatura, que refere que a prevalência de maus-tratos no TB é superior à população geral – que é estimada entre 10% e 15% nas sociedades ocidentais (Lutz; Turecki, 20014) -, estando presente entre 30% e 60% dos portadores de TB (Etain et al., 2008; Watson et al., 2014; Dualibe; Osorio, 2017).

Escolheu-se utilizar apenas controles saudáveis sem diagnóstico de patologias psiquiátricas ao longo da vida, sem história de doenças psiquiátricas em familiares de primeiro grau e sem história de exposição a MTI, isto porque alguns estudos apontam que familiares de 1º grau de indivíduos com TB apresentam alguns déficits cognitivos, de magnitude intermediária a de controles saudáveis e de portadores de TB, sobretudo nos domínios de funções executivas e memória verbal (Mur et al., 2008; Arts et al., 2008; Balanzá-Martinez et al., 2008) e também porque a exposição a MTI está relacionada ao aumento do diagnóstico de patologias psiquiátricas, a prejuízos cognitivos e a alterações na morfologia cerebral (Dube et al., 2003b; Anda et al., 2007; Child Welfare Information Gateway, 2015; Dodaj et al., 2017; Busso et al., 2017; Lim et al., 2018).

Na literatura, existe consenso indicando que, em pacientes que sofreram MTI (abusos e negligências), o TB vem sendo associado com idade de início mais

precoce, pior evolução clínica, maior número de tentativas de suicídio, presença de episódios/sintomas psicóticos, mais comorbidades clínicas e psiquiátricas (transtornos de ansiedade e estresse pós-traumático), ciclagem rápida, maior número de episódios maníacos e depressivos, maior incidência de abuso de álcool e substâncias e pior funcionamento psicossocial (Sala et al., 2014; Agnew-Blais; Danese, 2016; Aas et al., 2016; Dualibe; Osório, 2017).

No entanto, a amostra do presente estudo não apresentou diferenças estatísticas quanto à idade do diagnóstico, à idade do primeiro episódio, número de episódios maníacos ao longo da vida, número de episódios depressivos ao longo da vida, presença de sintomas psicóticos e presença de tentativas de suicídio. Talvez este dado esteja relacionado ao fato de a amostra de portadores de TBI ser jovem. Os dois grupos diferiram apenas em relação ao tempo de doença, provavelmente, porque, embora não sejam estatisticamente diferentes, o grupo de participantes com TB com história de MTI tem uma média de idade 2 anos acima e uma média de idade no primeiro episódio 3 anos abaixo do grupo de participantes com TB sem história de MTI.

Os resultados apontam também que na comparação entre os grupos controle e TB quanto maior a gravidade de exposição aos MTI, sobretudo, nos domínios Abuso Físico, Abuso Emocional, Abuso Sexual e Negligência Emocional, aumenta significativamente a chance de pertencer ao grupo com TB. Estes achados estão de acordo com a literatura que aponta que todos os subtipos de MTI parecem estar associados ao TB e são fatores de risco para o desenvolvimento do TB (Aas et al., 2016). Outros estudos apontam para o abuso emocional e a negligência emocional

como sendo mais presentes nesta população e mais significativamente associados com o TB (Etain et al., 2008, Watson et al., 2014).

8.2 INFLUÊNCIA DOS MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA NO FUNCIONAMENTO COGNITIVO DE PORTADORES DE TB

No intuito de avaliar a influência dos MTI no funcionamento cognitivo de portadores de TB, optou-se por utilizar uma bateria neuropsicológica ampla e que envolvesse todos os domínios cognitivos propostos pela Sociedade Internacional para Transtorno Bipolar (*The International Society for Bipolar Disorders - Battery for Assessment of Neurocognition - ISBD-BANC*): velocidade de processamento psicomotor, vigilância e atenção, aprendizagem e memória verbal, aprendizagem e memória visual, memória operacional, FE e cognição social (Yatham et al., 2010). Apesar da escolha por testes que avaliem todos os domínios propostos, não foram utilizados testes para avaliação de aprendizagem, e sim apenas de memória verbal e visual, por conta do tempo gasto na aplicação que ocorreu em sessão única. Além disto, alguns testes cognitivos escolhidos não foram os propostos pela ISBD-BANC em razão da dificuldade de acesso e da padronização deles no Brasil.

As revisões de literatura e os estudos com um número expressivo de participantes deixam claro que os portadores de TB apresentam déficits cognitivos sobretudo nos seguintes domínios: atenção, memória e aprendizagem verbal, velocidade de processamento de informações e FE (Latalova et al., 2011; Bourne et al., 2013). O presente estudo apresentou resultados divergentes com a literatura e apontou para diferenças cognitivas apenas em uma das medidas de flexibilidade

mental e uma de raciocínio matricial. Além dos dados não apontarem diferenças cognitivas significativas entre os grupos, as duas medidas que diferiram, não mantiveram sua significância após a correção estatística para múltiplas comparações.

Em relação à cognição social, a literatura é divergente quanto quais emoções são reconhecidas com maior dificuldade em portadores de TBI, alguns estudos apontam para desempenho significativamente inferior no REF de nojo e medo no grupo TB comparado a controles saudáveis (Rocca et al., 2009), outros citam que a dificuldade está no reconhecimento de emoções faciais de felicidade e nojo (Hoertngal et al., 2011). Os resultados aqui apresentados apontam para uma diferença no REF de tristeza, entretanto, tal diferença não sobrevive à correção para múltiplas comparações.

Uma das hipóteses para que o presente estudo não tenha obtido resultados congruentes com os da literatura, diz respeito aos fármacos utilizados pelos participantes no momento do estudo. Sendo que 72% dos participantes TB sem MTI e 79% dos participantes TB com MTI faziam uso de Lítio, que é reconhecidamente uma medicação neuroprotetora. Post (2018) em um artigo de revisão sobre o Lítio afirma que este tem efeitos positivos na depressão e prevenção do suicídio, cognição e redução de incidência de demência. Aumenta o comprimento dos telômeros e tem efeitos positivos na prevenção de algumas doenças médicas. A profilaxia a longo prazo após um primeiro episódio maníaco diminui a recorrência do episódio, permite que a cognição se recupere ao funcionamento pré-mórbido e previne vários aspectos da progressão da doença. Outros estudos publicados sobre este tema apontam que o uso clínico do Lítio está associado a uma menor incidência de demência na velhice (Kessing et al., 2010; Nunes et al., 2013), que excelentes respondedores de Lítio

preservaram a cognição (Rybakowski; Suwalska, 2010) e que pacientes tratados com Lítio têm melhor memória visual que pacientes tratados sem Lítio (Bersani et al., 2016; Quartini et al., 2016).

Outra hipótese para que os grupos não tenham se diferenciado substancialmente quanto ao funcionamento cognitivo, diz respeito à idade dos participantes que varia entre 18 e 45 anos, sendo considerados, desta forma, jovens. Isto porque existem duas teorias sobre a disfunção cognitiva no TB, uma aponta para que a disfunção cognitiva deva-se a um processo de neurodesenvolvimento (ou seja, um “déficit fixo”) e outra que a disfunção cognitiva deva-se a um processo neurodegenerativo (ou seja, um “déficit progressivo”), não havendo consenso a respeito de qual das duas ou se ambas seriam as responsáveis pelos déficits documentados até o momento.

As evidências que dizem a favor da teoria do processo de neurodesenvolvimento baseiam-se no fato de familiares de 1º grau de indivíduos com TB apresentarem alguns déficits cognitivos, intermediários entre os portadores de TB e controles saudáveis, sobretudo, nos domínios de funções executivas, controle inibitório, atenção e memória verbal, sugerindo serem marcadores de traço e endofenótipo do TB (Mur et al., 2008; Arts et al., 2008; Balanzá-Martinez et al., 2008; Bora et al., 2009) e no fato do funcionamento pré-mórbido de portadores de TB já mostrar alterações na memória verbal, atenção e FE (déficits precedem o início da doença e estão presentes durante e após o primeiro episódio) (Martino et al., 2015). Além disto, um estudo de metanálise apontou que o desempenho de pacientes TB em 14 medidas cognitivas se manteve estável depois de um período médio de acompanhamento de 4,62 anos (Samamé et al., 2014).

Em um estudo de revisão sistemática, Strejilevich et al. (2015) observaram que os estudos transversais não apresentaram déficits cognitivos mais graves em pacientes com duração da doença por mais tempo e, nos estudos longitudinais, o desempenho cognitivo dos pacientes com TB não se alterou entre diferentes pontos no tempo, mas houve aumento do risco de desenvolver demência.

As evidências que dizem a favor da teoria da neuroprogressão baseiam-se em estudos que vêm sugerindo que pacientes com TB têm desempenho cognitivo relativamente intacto na fase pré-mórbida, durante toda a infância e adolescência, e que é apenas quando os sintomas da doença surgem que o funcionamento neurocognitivo deteriora (Kumar; Frangou, 2010; Lewandowski et al., de 2011; Trotta et al., 2015). Kessing e Andersen (2017) em artigo de revisão sistemática observaram que o curso da doença é heterogêneo no TDM e no TB, mas o aumento do número de episódios afetivos parece estar associado a (I) aumento do risco de recorrência de episódios; (II) aumento da duração dos episódios; (III) aumento da gravidade sintomática dos episódios; (IV) diminuição do limiar para o desenvolvimento de episódios; (V) aumento do risco de desenvolver demência. Apontando para evidências de progressão clínica de transtornos unipolares e bipolares.

E, ainda, Diniz et al. (2017) em um estudo de metanálise investigaram o risco de desenvolver demência entre indivíduos com TB e encontraram que a probabilidade de desenvolver demência mais alta do que a encontrada para o TDM, sendo a razão de chance de 2,36 com IC_{95%} (1.36 - 4.09). Os sujeitos que sofreram uma longa história de TB e aqueles que tiveram início após os 70 anos de idade estavam em maior risco.

Embora não exista consenso na literatura a respeito do curso do déficit cognitivo no TB; se forem consideradas as teorias da neuroprogressão e do estadiamento clínico do TB de Kapczinski et al. (2016), o fato dos participantes do presente estudo serem jovens, com uma média de três episódios de mania ao longo da vida e três episódios depressivos também ao longo da vida, nos levam a pensar que eles não estariam em um estágio de disfunção acentuada da cognição e do funcionamento, condizendo com nossos resultados que não apontaram déficits cognitivos relevantes.

Por outro lado, quando foram comparados apenas os participantes com TB e, mais especificamente, os que foram expostos ou não a cada forma de MTI, medidos por cada uma das cinco dimensões do instrumento CTQ, notou-se que os participantes que relataram terem sido expostos a Abusos Físicos na infância tiveram resultados piores nas tarefas que avaliavam controle inibitório, QI, memória verbal tardia, planejamento e organização espacial e reconhecimento de emoções faciais de raiva. Os participantes com TB que foram expostos a Negligências Físicas na infância, exibiram pior desempenho em controle inibitório e REF de medo. Os participantes com TB expostos a Abuso Sexual na infância tiveram piores resultados em tarefa que avaliava fluência verbal e REF de felicidade. Mesmo estes resultados não apresentando significância estatística após a correção para múltiplas comparações, os estudos publicados a este respeito apontam na mesma direção: os MTI - sobretudo as pontuações de abuso sexual, abuso emocional, negligência física e negligência emocional - estão associados com deficiência em vários domínios cognitivos - piores escores em QI, atenção, memória verbal e memória operacional (Savitz et al., 2008; Aas et al., 2012; Bücker et al., 2013; Jiménez et al., 2017) e a

história de negligência emocional relaciona-se com o desempenho reduzido no reconhecimento de raiva (Russo et al., 2015).

Por outro lado, alguns estudos têm relatado que determinados fatores podem ser protetores para a associação entre MTI e cognição. Aas et al. (2012) estabeleceram que os déficits na memória operacional e FE parecem ser impulsionados por déficits subjacentes em tarefas cognitivas gerais, porque quando tarefas verbais e de desempenho do WASI foram adicionadas a um modelo de regressão multivariado, a associação entre o CTQ e os domínios cognitivos específicos diminuiu e apenas os escores do WASI permaneceram estatisticamente significantes. Além disso, Jiménez et al. (2017) concluíram que o QI estimado mais alto pode atuar como um fator de proteção contra o declínio cognitivo no grupo de pacientes com TB. Assim, o fato dos resultados da presente pesquisa não terem mostrado diferenças estatisticamente significativas quando comparados os grupos com e sem MTI entre MTI e o perfil cognitivo pode estar relacionado com algum aspecto protetor que não foi controlado neste estudo.

Da mesma forma, Danese et al. (2017), recentemente, testaram a associação entre medidas prospectivamente coletadas de vitimização da violência infantil e funções cognitivas na infância, adolescência e idade adulta entre 2.232 membros do *UK E-Risk Study* e 1.037 membros do *New Zealand Dunedin Study* que foram acompanhados desde o nascimento até os 18 e 38 anos, respectivamente. Os resultados indicaram que os indivíduos expostos à vitimização infantil tiveram prejuízos intensos em funções cognitivas clinicamente relevantes, incluindo inteligência geral, FE, velocidade de processamento, memória, raciocínio perceptivo e compreensão verbal na adolescência e na idade adulta. No entanto, os déficits

cognitivos observados em indivíduos vitimados foram amplamente explicados por déficits cognitivos que antecederam a vitimização e por riscos genéticos e ambientais. Esses achados sugerem que a associação entre vitimização da violência na infância e cognição na vida adulta é amplamente não-causal, em contraste com as interpretações convencionais das pesquisas publicadas anteriormente.

Assim, mais pesquisas longitudinais, incluindo a população de alto risco para o desenvolvimento do TB, são necessárias para entender se a cognição nos pacientes com TB deve ser pensada como endofenótipo da doença e os fatores de risco individuais para maus-tratos ou se os déficits cognitivos devem ser pensados como consequência do MTI.

8.3 INFLUÊNCIA DOS MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA NA MORFOMETRIA CEREBRAL DE PORTADORES DE TB

Diversos estudos documentaram a presença de anormalidades sutis de massa cinzenta em pacientes com TB em relação a controles saudáveis em várias regiões cerebrais, incluindo o córtex pré-frontal (orbitofrontal, ventral direito e córtex pré-frontal dorsolateral), córtex temporal, tálamo, córtex cingulado anterior, ínsula, corpo caloso, giro pré-central, amígdala e hipocampo (Matsuo et al., 2009; Radenbach et al., 2010; Azevedo-Marques et al., 2011; Houenou et al., 2011; Selvaraj et al., 2012; Nortje et al., 2013; Nery et al., 2015; Neves et al., 2015).

Em relação aos estudos de morfometria em pacientes com TB que foram expostos a MTI, os resultados apontam para uma associação negativa entre anormalidades na substância cinzenta dos portadores de TB e histórico de MTI em

comparação a controles saudáveis em várias regiões cerebrais, incluindo o PFC dorsolateral direito, corpo caloso, tálamo direito, amígdala e redução global dos volumes de substâncias cinzentas e, ainda, uma correlação positiva entre a pontuação do CTQ e o volume da amígdala e do hipocampo (Bücker et al., 2014; Duarte et al., 2016; Souza-Queiroz et al., 2016; Janiri et al., 2017).

O presente estudo, diferentemente dos estudos acima citados, avaliou o córtex cerebral, decompondo a espessura de sua área de superfície. Isto porque esta decomposição pode fornecer informações adicionais sobre a origem de anormalidades corticais previamente mostradas na literatura. Apenas as áreas subcorticais foram avaliadas a partir de seus volumes. Desta forma, comparando-se os três grupos, observou-se que o Núcleo Caudado, tanto no hemisfério esquerdo como no direito, tinha volume maior no grupo de participantes que foi exposto a MTI. Em relação à área de superfície, o Frontal Órbita Medial, o Pré-Cúneo e o Temporal Superior, tanto do hemisfério direito como do esquerdo, tinham área maior no grupo de participantes com TB expostos a MTI. Em relação à espessura cortical, o Frontal Superior e a parte triangular do córtex Frontal tinham espessura menor no grupo de participantes com TB expostos a MTI. A única diferença que sobrevive à correção estatística para múltiplas comparações é a do volume do Núcleo Caudado do hemisfério direito.

Em comparação com a literatura, estes achados também apontam para diferenças no córtex pré-frontal; no entanto, como os estudos avaliam o volume e não a área e a espessura separadamente, não é possível saber se o volume reduzido encontrado pelos estudos na comparação de participantes com TB exposto a MTI e controles pode ser decomposto em aumento de área de superfície e redução de

espessura em regiões do córtex pré-frontal, como o aqui observado. O achado de alteração no Núcleo Caudado ainda não havia sido descrito na literatura disponível nem a alteração na área de superfície do Pré-Cúneo (córtex parietal).

Nesta direção, o maior estudo até o momento da espessura da massa cinzenta cortical e da área de superfície medida a partir de ressonância magnética cerebral, embora não avalie a exposição a MTI, revelou que no TB a substância cinzenta cortical é mais fina nas regiões frontal, temporal e parietal de ambos os hemisférios cerebrais em comparação com controles saudáveis. No grupo TB, os efeitos foram mais robustos na parte opercular do córtex pré-frontal esquerdo, giro fusiforme esquerdo e córtex Frontal Medial Rostral esquerdo.

Em relação aos domínios específicos dos MTI, os resultados aqui apresentados indicam uma associação entre história positiva de Abuso Emocional em participantes com TB e menor área do Cúneo direito, maior espessura do Cingulado Anterior direito, maior espessura do Frontal medial caudal esquerdo e maior volume do hipocampo esquerdo. O domínio Negligência Emocional mostrou associação negativa com a espessura da parte orbital do córtex Frontal esquerdo, o domínio Negligência Física associou-se negativamente com a área do Polo Temporal esquerdo e com a área do Fusiforme direito, o Abuso físico com a espessura do Temporal Superior direito e com a espessura do Supramarginal Direito, o Abuso Sexual com a espessura da parte orbital do Córtex Frontal Direito. Lembrando que estas diferenças estatisticamente significativas não sobreviveram à correção para múltiplas comparações. Nesta direção, o único artigo publicado que fez o estudo dos domínios dos maus-tratos separadamente, encontrou associação entre Abuso Físico e menor volume do córtex pré-frontal, entre Negligência Física e menor volume do

Tálamo bilateralmente e entre Negligência Emocional e menor volume do Tálamo direito (Duarte et al., 2016).

Vale mais uma vez ressaltar que a maior parte dos participantes deste estudo estava em uso de Lítio e destacar o impacto que o Lítio tem na morfometria cerebral, conforme descrito na literatura. Uma metanálise recente sobre o volume substância cinzenta em pacientes com TB com e sem tratamento com Lítio relatou que o volume global de substância cinzenta é significativamente maior em pacientes com TB tratados com Lítio em comparação a pacientes que não fazem uso de Lítio (Sun et al., 2018).

Bearden et al. (2007) mostraram que portadores de TB que foram tratados com Lítio mostraram significativamente maior densidade de substância cinzenta em comparação a controles saudáveis em regiões corticais difusas, particularmente, nos córtices cingulado e paralímbico.

A dose diária de tratamento com Lítio correlacionou-se positivamente com o volume do giro temporal superior em portadores de TB (Takahashi et al., 2010), e os pacientes com TB em uso de Lítio também apresentaram aumento de substância cinzenta no giro do cíngulo, no giro pós-central, no hipocampo, na amígdala e na ínsula em comparação aos pacientes tratados com outras substâncias (Germana et al., 2010). Observou-se uma diminuição significativa do volume do tálamo em pacientes com TB que não utilizavam Lítio em comparação a controles saudáveis, enquanto os pacientes com TB tratados com Lítio não mostraram diferença quando comparados ao grupo controle saudável (Radenbach et al., 2010). Pacientes com TB com mais de 2 anos de tratamento com Lítio mostraram volumes hipocampais comparáveis aos controles, enquanto pacientes com exposição limitada ao Lítio durante a vida

mostraram volumes do hipocampo significativamente menores comparados aos controles (Hajek et al., 2012; Hajek et al., 2014).

8.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA, FUNCIONAMENTO COGNITIVO E MORFOMETRIA CEREBRAL NO TB

No intuito de avaliar a relação entre as variáveis de morfometria cerebral e de funcionamento cognitivo condicional à MTI, foi realizada uma análise a partir de modelos de regressão linear múltipla por grupos (controles, TB sem MTI e TB com MTI), na qual a hipótese nula foi que a magnitude das correlações entre as características morfométricas e cognitivas não são moduladas nem pela exposição a MTI nem pelo *status* de casocontrole.

A partir desta análise exploratória, pôde-se observar que no grupo de portadores de TB com MTI, apesar das significâncias não terem sobrevivido à correção para múltiplas comparações, os resultados apontam para possíveis associações entre regiões cerebrais e desempenho cognitivos, sendo elas:

- Volume do Hipocampo Direito e o TMT-B, ou seja, quanto maior o volume do hipocampo, pior é o desempenho dos portadores de TB com MTI em tarefa que avalia atenção dividida. O hipocampo é associado sobretudo com a memória, em particular memória a longo prazo, e também tem papel importante na navegação espacial e o TMT-B, embora avalie a atenção dividida, recruta aspectos mnêmicos (memória da ordem numérica e da ordem alfabética) e rastreamento visuo-espacial (localização dos números e letras na folha de aplicação).

- Área do Frontal Superior Direito e o SCWT-I, ou seja, quanto maior a área do Frontal Superior melhor é o resultado em tarefa que avalia a capacidade atencional no grupo de portadores de TB com MTI. O Frontal Superior contribui para funções cognitivas superiores e, particularmente, para a memória operacional e SCWT, embora seja um teste que avalia a capacidade de controle inibitório, a prancha I está mais relacionada com a capacidade atencional, necessária para o funcionamento da memória operacional, que é a habilidade responsável por manter e organizar as informações e permitir que estas informações sejam utilizadas durante o raciocínio.
- Área do Órbita Frontal Medial Esquerdo e o FCR-cópia, ou seja, quanto maior a área do Órbita Frontal Medial melhor é o desempenho na tarefa que avalia a capacidade de planejamento e organização visuo-espacial no grupo de portadores de TB com MTI. O Órbita Frontal está diretamente relacionado às emoções, à tomada de decisões, ao sistema de recompensas e à motivação para tomar iniciativa em uma determinada ação e o FCR-cópia recruta a capacidade de planejar uma ação para se obter o resultado desejado, tomando a decisão de qual a melhor estratégia a ser adotada e mobilizando a motivação para tomar a iniciativa da ação.
- Espessura do Órbita Frontal Medial Direito e COWAT-total, ou seja, quanto maior a área do Órbita Frontal Medial melhor é o desempenho na tarefa que avalia a fluência verbal. O Órbita Frontal está diretamente relacionado às emoções, à tomada de decisões, ao sistema de recompensas e à motivação para tomar iniciativa em uma determinada ação e o COWAT-total recruta a capacidade de controle inibitório (inibir impulsos para manter a execução da tarefa dentro das

regras solicitadas), planejar uma ação para se obter o resultado desejado, tomando a decisão de qual a melhor estratégia a ser adotada e mobilizando a motivação para tomar a iniciativa da ação.

- Espessura do Frontal Medial Rostral Esquerdo e WCST-erros, ou seja, quanto maior a espessura do Frontal Medial Esquerdo menor é o número de erros na tarefa que avalia flexibilidade mental e resolução de problemas. Lesões no córtex Pré-frontal Medial Rostral levam à expressão inapropriada das emoções nos comportamentos sociais e ao prejuízo na tomada de decisões pessoalmente vantajosas, estando envolvidas na associação do aspecto cognitivo ao emocional, sendo responsáveis pela avaliação e/ou interpretação cognitiva das emoções e o WCST avalia a capacidade de flexibilidade mental e a tomada de decisões para resolução de problemas a partir de feedback externo, fornecido a respeito de suas decisões pelo avaliador e adequação de seu comportamento.

Desta forma, pode-se concluir que existe uma indicação de que a magnitude das correlações entre as características morfométricas e cognitivas podem ser moduladas pela exposição a MTI e pelo *status* de caso (portador de TB).

Em relação ao grupo TB sem MTI, as associações encontradas entre a morfometria e o funcionamento cognitivo não são moduladas pela exposição a MTI, e sim apenas pelo status de caso. As associações mais importantes encontradas são indicativas de correlação entre as diversas regiões do Lobo Frontal Direito (área do Frontal Medial Caudal, espessura do Órbita Frontal Medial, espessura do Órbita Frontal Lateral, espessura do Frontal Superior, Espessura do Órbita Frontal Medial, espessura da parte Opercular do córtex frontal e espessura do Polo Frontal) - que são responsáveis pelo planejamento de comportamentos e pensamentos complexos,

expressão da personalidade, tomadas de decisões e modulação de comportamento social, habilidades para diferenciar pensamentos conflitantes, consequências futuras de atividades correntes, trabalho em relação a uma meta definida, previsão de fatos, expectativas baseadas em ações, controle social, controle inibitório, atenção e memória operacional – e as medidas neuropsicológicas que avaliam flexibilidade mental, resolução de problemas e adequação do comportamento baseado em *feedback* externo (WCST-NP), memória imediata (ML-1), memória de longo prazo (ML-2) e reconhecimento de emoções faciais de tristeza (FEEST-tristeza). Houve também a associação entre a espessura do Cingulado Anterior e Posterior Esquerdo – que atuam na memória, atenção, emoções e comportamentos – e o reconhecimento de emoções faciais e tristeza e raiva, respectivamente (FEEST-tristeza e FEEST-raiva).

No grupo controle, as associações encontradas entre a morfometria e o funcionamento cognitivo não são moduladas pela exposição a MTI nem pelo status de caso. As associações mais importantes encontradas são indicativas de correlação entre as diversas regiões do Lobo Temporal (área do Entorrinal direito, área do Temporal Inferior direito, área do Para-hipocampal direito, área do Fusiforme esquerdo e espessura do temporal transversal esquerdo) e testes cognitivos que avaliam fluência verbal, raciocínio matricial e capacidade atencional, sendo que o Lobo Temporal está relacionado à audição e que os testes de fluência verbal e atenção com os quais se associou são testes verbais, sendo pela repetição de dígitos pronunciados pelo avaliador ou pela fala de palavras que se iniciam com uma determinada letra. E, ainda, o lobo temporal exibe um papel importante no

processamento da memória, função necessária para a evocação de palavras na fluência verbal e nos dígitos diretos e inversos.

No grupo controle, também foi observada a associação entre volume do hipocampo direito e o TMT-B, sendo que o hipocampo está associado com a memória de longo prazo e com a navegação espacial, funções recrutadas no teste TMT-B, embora avalie, primordialmente a atenção dividida. Por fim, houve associação entre a área do supramarginal esquerdo (responsável por questões visuo-espaciais) e a fluência verbal.

Conforme nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a analisar a associação entre morfometria cerebral, funcionamento cognitivo e MTI em portadores de TB. No entanto, um estudo recentemente publicado com portadores de TDM mostrou que a maior exposição a estresse precoce na infância foi associada a uma velocidade de processamento mais lenta e menores volumes do córtex orbitofrontal em indivíduos deprimidos, mas velocidade mais rápida e maiores volumes em indivíduos não deprimidos.

Dos 19 tipos de estresse precoce na infância estudados, apenas abuso emocional, abuso sexual e conflitos familiares graves previram, independentemente, o diagnóstico de MDD na vida adulta. Os indivíduos com estresse precoce na infância exibiram pior velocidade de processamento e desempenho de memória de trabalho, menores volumes de córtex orbitofrontal lateral e caudado, e diminuição da espessura cortical em múltiplas áreas, incluindo a ínsula bilateralmente. A exposição ao estresse precoce na infância preditivo também foi associada ao menor volume do hipocampo esquerdo em indivíduos deprimidos (Saleh et al., 2017). Mesmo este estudo sendo em TDM e descrevendo as dificuldades cognitivas e alterações na

morfometria cerebral sem correlacioná-las, alguns achados vão de encontro com os descritos nos resultados do presente estudo.

Apesar dos resultados aqui apresentados serem apenas sugestivos, eles apontam para a necessidade de que novos estudos sejam conduzidos com amostras maiores, utilizando a metodologia de avaliação da espessura cortical e da área de superfície cortical separadamente e com ênfase nas regiões que compõem o Lobo Frontal e em testes neuropsicológicos que avaliem as funções frontais (WCST, SCWT, TMT, COWAT, FCR) e cognição social, visto que as associações entre estas áreas aparecem como sugestivas de significância, tanto no grupo de TB sem MTI (ou seja, referentes à condição de ser portador desta doença) como no grupo TB com MTI (ou seja, referente especificamente aos maus-tratos na infância).

9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Quanto às limitações deste estudo, é preciso considerar que algumas das provas neuropsicológicas não foram padronizadas para a população brasileira, e a única análise possível, quanto ao desempenho dos participantes, era mediante a pontuação bruta, não havendo possibilidade de transformar estes resultados em escores ponderados, o que favoreceria compará-los em termos de desempenho de forma mais igualitária, já que seriam consideradas as diferentes faixas etárias. Sendo necessário assim, fazer correções estatísticas, controlando as comparações entre os grupos para idade e gênero.

Em relação ao tamanho da amostra, deve-se considerar que, apesar de o cálculo amostral ter apontado para a necessidade de uma amostra reduzida, o número de comparações entre os grupos foi alto, assinalando para o fato de que uma amostra maior em cada grupo poderia beneficiar as análises estatísticas e apontar para dados mais robustos mesmo após a correção para múltiplas comparações. Além disso, visto que os grupos apresentaram diferenças estatísticas quanto à idade e gênero, uma amostra maior poderia tornar os grupos mais homogêneos.

Considerando que a escolha dos testes foi bastante rigorosa, baseada nos domínios cognitivos propostos pela *ISBD-BANC*, uma alteração que deve ser considerada para futuras pesquisas está relacionada à aplicação de teste de avaliação de medidas de aprendizagem verbal e visual, já que a literatura sugere que estas medidas também são afetadas nesta população. No entanto, a escolha de não incluir tais testes foi necessária diante da limitação do tempo de aplicação da bateria

neuropsicológica, do cansaço dos pacientes diante de uma bateria longa e da impossibilidade de avaliação dos sujeitos em vários dias. Além disto, foram incluídas medidas de memória verbal e visual.

Em futuras pesquisas seria importante, também, acrescentar à bateria de avaliação escalas que pudessem mensurar o funcionamento psicossocial do sujeito, isto porque os testes neuropsicológicos não são ecológicos, tornando difícil avaliar o impacto da disfunção cognitiva na vida dos portadores de TB.

Quanto à avaliação dos MTI, mesmo tendo sido escolhido um instrumento de avaliação traduzido e validado para a população brasileira (CTQ) e utilizado na maior parte dos estudos já realizados a respeito de MTI no TB, este é um instrumento no qual os dados são extraídos de lembranças e percepções subjetivas dos pacientes a respeito do passado. Mesmo optando por coletar os dados apenas com portadores de TB em eutímia para que o estado atual do humor não fosse um viés na recordação das experiências vividas na infância, basear os dados na memória dos participantes, sempre será uma limitação de estudos com adultos sobre MTI.

Outro ponto relevante está relacionado ao fato de o CTQ não coletar informações sobre a idade em que cada abuso ou negligência aconteceu e a frequência como ocorreu. Estas informações seriam de extrema importância para a compreensão do impacto do MTI no desenvolvimento cerebral de cada participante, visto que, em cada fase da infância, o cérebro sofre mudanças (mielinização, poda neuronal etc) diferentes, o MTI sofrido em idades distintas causa impactos diferentes no desenvolvimento cerebral e na cognição e morfometria na vida adulta.

Um último ponto em relação ao CTQ, está na escolha de utilizar o *cut-off* proposto para dividir o grupo TB em com ou sem MTI e para fazer a seleção dos

participantes do grupo controle. Uma vez que estes que pontuaram no CTQ, mas foram classificados na categoria abusos ou negligências leves, sendo incluídos nos grupos sem MTI, pode ser um fator de confusão nas análises estatísticas.

Futuros estudos são necessários para replicar de forma mais consistente os achados aqui apontados e estabelecer associações mais estreitas entre o MTI, o funcionamento cognitivo e a morfometria cerebral no TB. Além da necessidade de um número de participantes maior, seria relevante que o CTQ fosse utilizado nas análises em sua pontuação total, como variável contínua e não dividisse os grupos como uma variável categórica (tem ou não tem história de MTI).

Deve-se observar ainda que em futuros estudos seja considerada a medicação utilizada no momento como um potencial fator de interferência no funcionamento cognitivo e na morfometria cerebral dos portadores de TB. No presente estudo, a medicação utilizada não foi controlada, visto que os grupos não diferiram estatisticamente e, em sua maioria, os participantes estavam utilizando Lítio e o número de participantes sendo pequeno dificulta a análise de cada medicação separadamente, mas sabe-se que cada medicação tem um efeito diferente nas medidas aqui avaliadas.

Uma última limitação diz respeito ao fato de os testes neuropsicológicos, embora tenham um objetivo claro e avaliem sobretudo uma função cognitiva proposta, o cérebro não tem áreas que funcionem isoladamente, desta forma, várias áreas cerebrais são recrutadas para a realização de uma tarefa, dificultando a interpretação das associações entre funcionamento cognitivo e morfometria cerebral.

10 CONCLUSÕES

10 CONCLUSÕES

O presente estudo forneceu evidências que indicam possíveis associações entre o funcionamento cognitivo, morfometria cerebral em portadores de TBI que foram expostos a MTI, sobretudo entre o volume do hipocampo e estruturas do lobo frontal e a capacidade atencional, as funções executivas e a fluência verbal.

Embora a associação entre a morfometria de estruturas do lobo frontal e o funcionamento cognitivo estejam presentes também nos portadores de TBI sem MTI, indicando que estas associações estão correlacionadas à doença e não aos MTI, as funções cognitivas envolvidas parecem ser diferentes, visto que nos portadores de TBI sem MTI a morfometria do Lobo rontal parece estar associada a funções executivas, funções mnêmicas e reconhecimento de expressões faciais.

Outro indicativo de que a associação das regiões frontais com o funcionamento cognitivo está diretamente relacionada ao TBI é o fato de os resultados dos controles indicarem possíveis associações entre as estruturas do lobo temporal e a capacidade atencional, de fluência verbal e de raciocínio matricial, ou seja, associações em áreas cerebrais e funções cognitivas diferentes das citadas no TBI.

Embora seja um estudo exploratório, os dados de comparação entre os três grupos foram sugestivos de déficits no funcionamento executivo e na cognição social. Em relação à comparação entre os grupos, quanto à morfometria cerebral, os resultados apontam para uma diferença significativa do grupo TB com MTI em relação ao grupo TBI sem MTI na área cortical do Frontal Medial Rostral do

hemisfério direito. E, ainda, resultados sugestivos de alterações na espessura do hemisfério direito da Parte Triangular do Córtex Frontal, no Pré-central e no Frontal Superior, no volume do Núcleo Caudado de ambos os hemisférios e na área cortical de ambos os hemisférios das regiões Órbita Frontal Medial, Pré-cúneo e Parietal Superior.

Por fim, os resultados indicam que cada dimensão dos MTI (abuso emocional, abuso sexual, abuso físico, negligência emocional e negligência física) parece exercer um impacto diferente em cada função cognitiva e em cada região cerebral.

Desta forma, a relevância do presente estudo está no fato de fornecer dados, que embora necessitem de replicação com amostras maiores, indicativos do impacto dos MTI no desenvolvimento cerebral dos portadores de TBI, contribuindo para que a doença se apresente com alterações estruturais do cérebro e funcionamento cognitivo diferentes e, não apenas como a literatura já descreveu, com curso mais grave da doença em relação à apresentação clínica.

Nesse sentido, torna-se relevante não só a necessidade de replicação dos presentes achados, mas também a necessidade de se pesquisar a história de MTI nos portadores de TBI em acompanhamento psiquiátrico e de se desenhar intervenções específicas para estes pacientes (ex. psicoeducação, reabilitação cognitiva e remediação funcional), visando a uma melhora não só sintomatológica mas também funcional, de acordo com as dificuldades específicas por eles apresentadas.

Por fim, com base nestes achados e nos outros resultados obtidos por nosso grupo (GRUDA – Ipq – HC-FMUSP) durante os últimos 14 anos, mostra-se de extrema relevância a intervenção com portadores de TBI a respeito de como

promover uma ambiente saudável para a futura prole e, assim, proteger precocemente os filhos de portadores de TB, que são considerados como população de alto risco para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos em razão da herança genética, dos fatores ambientais que não só aumentam o risco de aparecimento da doença como também têm impactos no desenvolvimento cerebral.

11 REFERÊNCIAS

11 REFERÊNCIAS

- Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord*. 2016;4(1):2.
- Aas M, Navari S, Gibbs A, Mondelli V, Fisher HL, Morgan C, Morgan K, MacCabe J, Reichenberg A, Zanelli J, Fearon P, Jones PB, Murray RM, Pariante CM, Dazzan P. Is there a link between childhood trauma, cognition, and amygdala and hippocampus volume in first-episode psychosis? *Schizophr Res*. 2012; 137(1-3):73-9.
- Abé C, Ekman CJ, Sellgren C, Petrovic P, Ingvar M, Landén M. Cortical thickness, volume and surface area in patients with bipolar disorder types I and II. *J Psychiatry Neurosci*. 2016;41(4):240-50.
- Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11(2):231-9.
- Agnew-Blais J, Danese A. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(4):342-9.
- Alloy LB, Abramson LY, Smith JM, Gibb BE, Neeren AM. Role of parenting and maltreatment histories in unipolar and bipolar mood disorders: mediation by cognitive vulnerability to depression. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2006; 9(1):23-64.
- American Psychiatry Association (APA). *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. – DSM-IV-TR*. 4ªed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2003.

- Anda RF, Brown DW, Dube SR, Bremner JD, Felitti VJ, Giles WH. Adverse childhood experiences and chronic obstructive pulmonary disease in adults. *Am J Prev Med.* 2008;34(5):396-403.
- Anda RF, Brown DW, Felitti VJ, Bremner JD, Dube SR, Giles WH. Adverse childhood experiences and prescribed psychotropic medications in adults. *Am J Prev Med.* 2007;32(5):389-94.
- Anda RF, Felitti VJ, Bremner JD, Walker JD, Whitfield C, Perry BD, Dube SR, Giles WH. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;256(3):174-86.
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med.* 2008;38:771-85.
- Aubert E, Jaussent I, Olié E, Ducasse D, Azorin JM, Bellivier F, Belzeaux R, Bougerol T, Etain B, Gard S, Henry C, Kahn JP, Leboyer M, Loftus J, Passerieux C, Lopez-Castroman J, Courtet P; FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD) Collaborators. Effect of early trauma on the sleep quality of euthymic bipolar patients. *J Affect Disord.* 2016;206:261-7.
- Azevedo-Marques PC, Duran FL, Zanetti MV, Santos LC, Murray RM, Scazufca M, Menezes PR, Busatto GF, Schaufelberger MS; A population-based morphometric MRI study in patients with first-episode psychotic bipolar disorder: depressive disorder subjects. *Bipolar Disord.* 2011;13:28-40.
- Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(8):1426-38.

- Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*. 2009;164(1):331-43.
- Barzilay R, Calkins ME, Moore TM, Wolf DH, Satterthwaite TD, Cobb Scott J, Jones JD, Benton TD, Gur RC, Gur RE. Association between traumatic stress load, psychopathology, and cognition in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *Psychol Med*. 2018a;15:1-10.
- Barzilay R, White LK, Calkins ME, Moore TM, Young JF, Wolf DH, Satterthwaite TD, Gur RC, Gur RE. Sex-specific association between high traumatic stress exposure and social cognitive functioning in youths. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018b;3(10):860-7.
- Bearden CE, Thompson PM, Dalwani M, Hayashi KM, Lee AD, Nicoletti M, Trakhtenbroit M, Glahn DC, Brambilla P, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Soares JC. Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;62(1):7-16.
- Beckett C, Castle J, Rutter M, Sonuga-Barke EJ. VI. Institutional deprivation, specific cognitive functions, and scholastic achievement: English and Romanian Adoptee (ERA) study findings. *Monogr Soc Res Child Dev*. 2010;75(1):125-42.
- Beers SR, De Bellis MD Neuropsychological function in children with maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(3):483-6.
- Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, Stokes J, Handelsman L, Medrano M, Desmond D, Zule W. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl*. 2003;27(2):169-90.
- Bersani G, Quartini A, Zullo D, Iannitelli A. Potential neuroprotective effect of lithium in bipolar patients evaluated by neuropsychological assessment: preliminary results. *Hum Psychopharmacol*. 2016;31:19-28.

- Beyer JL, Krishnan KR. Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disord.* 2002;4(2):89-104.
- Bio DS, Soeiro de-Souza MG, Otaduy MC, Machado-Vieira R, Moreno RA. The impact of limbic system morphology on facial emotion recognition in bipolar I disorder and healthy controls. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:743-51.
- Blokland GA, de Zubicaray GI, McMahon KL, Wright MJ. Genetic and environmental influences on neuroimaging phenotypes: a meta-analytical perspective on twin imaging studies. *Twin Res Hum Genet.* 2012;15(3):351-71.
- Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2010;67(11):1097-105.
- Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord.* 2009;113:1-20.
- Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JT, Clark L, Cubukcuoglu Z, Dias VV, Dittmann S, Ferrier IN, Fleck DE, Frangou S, Gallagher P, Jones L, Kieseppä T, Martínez-Aran A, Melle I, Moore PB, Mur M, Pfennig A, Raust A, Senturk V, Simonsen C, Smith DJ, Bio DS, Soeiro-de-Souza MG, Stoddart SD, Sundet K, Szöke A, Thompson JM, Torrent C, Zalla T, Craddock N, Andreassen OA, Leboyer M, Vieta E, Bauer M, Worhunsky PD, Tzagarakis C, Rogers RD, Geddes JR, Goodwin GM. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;128(3):149-62.
- Bousha D, Twentyman C. Mother-child interactional style in abuse, neglect, and control groups: Naturalistic observations in the home. *J Abnorm Psychol.* 1984;93(1):106-14.

- Bremner JD, Narayan M. The effects of stress on memory and the hippocampus throughout the life cycle: implications for childhood development and aging. *Dev Psychopathol.* 1998;10(4):871-85.
- Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, Capelli S, McCarthy G, Innis RB, Charney DS. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse--a preliminary report. *Biol Psychiatry.* 1997;41(1):23-32.
- Bremner JD, Vermetten E, Afzal N, Vythilingam M. Deficits in verbal declarative memory function in women with childhood sexual abuse-related posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2004;192(10):643-9.
- Bremner JD. Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry.* 1999;45(7):797-805.
- Bremner JD. Long-term effects of childhood abuse on brain and neurobiology. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2003;12(2):271-92.
- Bremner JD. Structural changes in the brain in depression and relationship to symptom recurrence. *CNS Spectr.* 2002;7(2):129-30, 135-9.
- Bremner JD. Traumatic stress: effects on the brain. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(4):445-61.
- Bücker J, Kozicky J, Torres IJ, Kauer-Sant'anna M, Silveira LE, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. The impact of childhood trauma on cognitive functioning in patients recently recovered from a first manic episode: data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *J Affect Disord.* 2013;148(2-3):424-30.
- Bücker J, Muralidharan K, Torres IJ, Su W, Kozicky J, Silveira LE, Bond DJ, Honer WG, Kauer-Sant'anna M, Lam RW, Yatham LN. Childhood maltreatment and

- corpus callosum volume in recently diagnosed patients with bipolar I disorder: data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *J Psychiatr Res.* 2014;48(1):65-72.
- Bugental DB, Blue I, Lewis J. Caregiver beliefs and dysphoric affect directed to difficult children. *Developmental Psychology.* 1990;26(4):631-8.
- Buss C, Lord C, Wadiwalla M, Hellhammer DH, Lupien SJ, Meaney MJ, Pruessner JC. Maternal care modulates the relationship between prenatal risk and hippocampal volume in women but not in men. *J Neuroscience.* 2007;27(10):2592-5.
- Busso DS, McLaughlin KA, Brueck S, Peverill M, Gold AL, Sheridan MA. Child Abuse, Neural Structure, and Adolescent Psychopathology: A Longitudinal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017;56(4):321-8.e1.
- Campos RN, Costa LF, Bio DS, de Souza MG, Garcia CR, Demétrio FN, Moreno DH, Moreno RA. LICAVAL: combination therapy in acute and maintenance treatment of bipolar disorder. *Trials.* 2010;23;11:72.
- Carrion VG, Haas BW, Garrett A, Song S, Reiss AL. Reduced hippocampal activity in youth with posttraumatic stress symptoms: An FMRI study. *J Pediatr Psychol.* 2010;35(5):559-69.
- Carrion VG, Weems CF, Reiss AL. Stress predicts brain changes in children: a pilot longitudinal study on youth stress, posttraumatic stress disorder, and the hippocampus. *Pediatrics.* 2007;119(3):509-16.
- Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(7):583-90.
- Chaney A, Carballido A, Amico F, Fagan A, Skokauskas N, Meaney J, Frodl T. Effect of childhood maltreatment on brain structure in adult patients with major

- depressive disorder and healthy participants. *J. Psychiatry Neurosci.* 2014;39(1):50-59.
- Chang CK, Hayes RD, Perera G, Broadbent MTM, Fernandes AC, Lee WE, Hotopf M, Stewart R. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One.* 2011;6(5):e19590.
- Chang JS, Choi S, Ha K, Ha TH, Cho HS, Choi JE, Cha B, Moon E. Differential pattern of semantic memory organization between bipolar I and II disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(4):1053-8.
- Chapman DP, Whitfield CL, Felitti VJ, Dube SR, Edwards VJ, Anda RF. Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *J Affect Disord.* 2004;82(2):217-25.
- Chenn A, Walsh CA. Regulation of cerebral cortical size by control of cell cycle exit in neural precursors. *Science.* 2002;297:365-9.
- Cicchetti Information Gateway. *Understanding the effects of maltreatment on brain development.* Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Children's Bureau; 2015.
- Cicchetti D. An odyssey of discovery: lessons learned through three decades of research on child maltreatment. *Am Psychol.* 2004;59(8):731-41.
- Coêlho BM, Santana GL, Duarte-Guerra LS, Viana MC, Neto FL, Andrade LH, Wang YP. The role of gender in the structure of networks of childhood adversity. *Psychiatry Res.* 2018;270:348-56.
- Cohen RA, Grieve S, Hoth KF, Paul RH, Sweet L, Tate D, Gunstad J, Stroud L, McCaffery J, Hitsman B, Niaura R, Clark CR, McFarlane A, Bryant R, Gordon

- E, Williams LM. Early life stress and morphometry of the adult anterior cingulate cortex and caudate nuclei. *Biol Psychiatry*. 2006;59(10):975-82.
- Cohen RA, Paul RH, Stroud L, Gunstad J, Hitsman BL, McCaffery J, Sweet L, Niaura R, MacFarlane A, Bryant RA, Gordon E. Early life stress and adult emotional experience: an international perspective. *Int J Psychiatry Med*. 2006;36(1):35-52.
- Cowell RA, Cicchetti D, Rogosch FA, Toth SL. Childhood maltreatment and its effect on neurocognitive functioning: Timing and chronicity matter. *Dev Psychopathol*. 2015;27(2):521-33.
- Crittenden P. Abusing, neglecting, problematic, and adequate dyads: Differentiating by patterns of interaction. *Merrill-Palmer Quarterly*. 1981;27: 201-218.
- Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(9):931-939.
- Cummings EM, Hennessy K, Rabideau G, Cicchetti D. Responses of physically abused boys to interadult anger involving their mothers. *Development and Psychopathology*. 1994;6(1): 31-41.
- Danese A, Moffitt TE, Arseneault L, Bleiberg BA, Dinardo PB, Gandelman SB, Houts R, Ambler A, Fisher HL, Poulton R, Caspi A. The origins of cognitive deficits in victimized children: implications for neuroscientists and clinicians. *Am J Psychiatry*. 2017;174(4):349-61.
- David DP, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA, Bio DS. Facial emotion recognition and its correlation with executive functions in bipolar I patients and healthy controls. *J Affect Disord*. 2014;152-154:288-94.

- De Bellis MD, Kuchibhatla M. Cerebellar volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;60(7):697-703.
- De Bellis MD, Keshavan MS, Clark DB, Casey BJ, Giedd JN, Boring AM, Frustachi K, Ryan ND. A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part II: Brain development. *Biol Psychiatry*. 1999;45(10):1271-84.
- De Bellis MD, Keshavan MS, Shifflett H, Iyengar S, Beers SR, Hall J, Moritz G. Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a sociodemographically matched study. *Biol Psychiatry*. 2002;52(11):1066-78.
- De Bellis MD. The psychobiology of neglect. *Child Maltreat*. 2005;10(2):150-72.
- Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAS, Hallak JE, Labate CM, Zuardi AW. Confiabilidade da “Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Versão Clínica” traduzida para o português. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001;23(3):156-9.
- Derntl B, Seidel EM, Kryspin-Exner I, Hasmann A, Dobmeier M. Facial emotion recognition in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *Br J Clin Psychol*. 2009;48(Pt 4):363-75.
- Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyralbased regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968-80.
- Desikan RS, Cabral HJ, Hess CP, Dillon WP, Glastonbury CM, Weiner MW, Schmansky NJ, Greve DN, Salat DH, Buckner RL, Fischl B; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*. 2009;132(Pt 8):2048-57.

- Deslandes SF. *Prevenir a violência – um desafio para profissionais de saúde*. Rio de Janeiro: Fiocruz / ENSP / Claves, 1994.
- Diniz BS, Teixeira AL, Cao F, Gildengers A, Soares JC, Butters MA, Reynolds CF 3rd. History of bipolar disorder and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25(4):357-362.
- Dittmann S, Hennig-Fast K, Gerber S, Seemüller F, Riedel M, Emanuel Severus W, Langosch J, Engel RR, Möller HJ, Grunze HC. Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disord*. 2008;10(8):877-87.
- Dodaj A, Krajina M, Sesar K, Šimić N. The effects of maltreatment in childhood on working memory capacity in adulthood. *Eur J Psychol*. 2017;13(4):618-32.
- Dodge KA, Pettit GS, Bates JE, Valente E. Social information-processing patterns partially mediate the effect of early physical abuse on later conduct problems. *J Abnorm Psychol*. 1995;104(4):632-43.
- Dong M, Giles WH, Felitti VJ, Dube SR, Williams JE, Chapman DP, Anda RF. Insights into causal pathways for ischemic heart disease: adverse childhood experiences study. *Circulation*. 2004;110(13):1761-6.
- Dualibe AL, Osório FL. Bipolar disorder and early emotional trauma: a critical literature review on indicators of prevalence rates and clinical outcomes. *Harv Rev Psychiatry*. 2017;25(5):198-208.
- Duarte DG, Neves Mde C, Albuquerque MR, de Souza-Duran FL, Busatto G4, Corrêa H. Gray matter brain volumes in childhood-maltreated patients with bipolar disorder type I: A voxel-based morphometric study. *J Affect Disord*. 2016;197:74-80.
- Dube SR, Anda RF, Felitti VJ, Chapman DP, Williamson DF, Giles WH. Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the

life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. *JAMA*. 2001;286(24):3089-96.

Dube SR, Anda RF, Whitfield CL, Brown DW, Felitti VJ, Dong M, Giles WH. Long-term consequences of childhood sexual abuse by gender of victim. *Am J Prev Med*. 2005;28(5):430-8.

Dube SR, Fairweather D, Pearson WS, Felitti VJ, Anda RF, Croft JB. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med*. 2009;71(2):243-50.

Dube SR, Felitti VJ, Dong M, Chapman DP, Giles WH, Anda RF. Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: the adverse childhood experiences study. *Pediatrics*. 2003;111(3):564-72.

Dube SR, Felitti VJ, Dong M, Giles WH, Anda RF. The impact of adverse childhood experiences on health problems: evidence from four birth cohorts dating back to 1900. *Prev Med*. 2003 Sep;37(3):268-77.

Dube SR, Miller JW, Brown DW, Giles WH, Felitti VJ, Dong M, Anda RF. Adverse childhood experiences and the association with ever using alcohol and initiating alcohol use during adolescence. *J Adolesc Health*. 2006;38(4):444.e1-10.

During S, McMahon R. Recognition of emotional facial expressions by abusive mothers and their children. *J Clin Child Psychol*. 1991;20(2):132-9.

Edwards VJ, Anda RF, Gu D, Dube SR, Felitti VJ. Adverse childhood experiences and smoking persistence in adults with smoking-related symptoms and illness. *Perm J*. 2007;11(2):5-13.

Ekman P, Friesen W. *Pictures of facial affect*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1976.

- Erickson K, Schulkin J. Facial expressions of emotion: a cognitive neuroscience perspective. *Brain Cogn.* 2003;52(1):52-60.
- Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M, Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2008;10(8):867-76.
- Eyler LT, Chen CH, Panizzon MS, Fennema-Notestine C, Neale MC, Jak A, Jernigan TL, Fischl B, Franz CE, Lyons MJ, Grant M, Prom-Wormley E, Seidman LJ, Tsuang MT, Fiecas MJ, Dale AM, Kremen WS. A comparison of heritability maps of cortical surface area and thickness and the influence of adjustment for whole brain measures: a magnetic resonance imaging twin study. *Twin Res Hum Genet.* 2012;15(3):304-14.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. *Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Transtorno do Eixo I, Edição para Pacientes (SCID-I/P)*. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; 1997.
- Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika.* 1993;80(1):27-38.
- Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(20):11050-5.
- Fischl B, Liu A, Dale AM. Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging.* 2001;20(1):70-80.
- Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale AM. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron.* 2002;33(3):341-55.

- Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJW, Makris N, Ségonne F, Quinn BT, Dale AM. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:S69-84.
- Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp*. 1999;8(4):272-84.
- Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, Busa E, Seidman LJ, Goldstein J, Kennedy D, Caviness V, Makris N, Rosen B, Dale AM. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 2004;14(1):11-22.
- Forty L, Ulanova A, Jones L, Jones I, Gordon-Smith K, Fraser C, Farmer A, McGuffin P, Lewis CM, Hosang GM, Rivera M, Craddock N. Comorbid medical illness in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2014;205(6):465-72.
- Frey S, Petrides M. Orbitofrontal cortex: A key prefrontal region for encoding information. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(15):8723-7.
- Fuentes D, Malloy-Diniz LF, Camargo CHP, Cosenza RM. *Neuropsicologia: Teoria e prática*. Porto Alegre: Artmed; 2008. p. 187-206.
- Ganzola R, Duchesne S. Voxel-based morphometry meta-analysis of gray and white matter finds significant areas of differences in bipolar patients from healthy controls. *Bipolar Disord*. 2017;19(2):74-83.
- Garno JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2005;186:121-5. Erratum in: *Br J Psychiatry*. 2005;186:357.
- Gelles RJ, Perlman S. *The estimated annual cost of child abuse and neglect*. Chicago IL: Prevent Child Abuse America; 2012.

- Germana C, Kempton MJ, Sarnicola A, Christodoulou T, Haldane M, Hadjulis M, Girardi P, Tatarelli R, Frangou S. The effects of lithium and anticonvulsants on brain structure in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122:481-7.
- Gohlke BC, Frazer FL, Stanhope R. Growth hormone secretion and long-term growth data in children with psychosocial short stature treated by different changes in environment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(4):637-43.
- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 2007.
- Grassi-Oliveira R, Stein LM, Pezzi JC. Tradução e validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(2):249-55.
- Green MJ, Cahill CM, Malhi GS. The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007;103:29-42.
- Ha TH, Kim JS, Chang JS, Oh SH, Her JY, Cho HS, Park TS, Shin SY, Ha K. Verbal and visual memory impairments in bipolar I and II disorder. *Psychiatry Investig*. 2012;9(4):339-46.
- Hagler DJ Jr, Saygin AP, Sereno MI. Smoothing and cluster thresholding for cortical surface-based group analysis of fMRI data. *Neuroimage*. 2006;33(4):1093-103.
- Hajek T, Bauer M, Simhandl C, Rybakowski J, O'Donovan C, Pfennig A, Konig B, Suwalska A, Yucel K, Uher R, Young LT, MacQueen G, Alda M. Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response. *Psychol Med*. 2014;44(3):507-17.
- Hajek T, Carrey N, Alda M. Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;7(5):393-403.

- Hajek T, Cullis J, Novak T, Kopecek M, Hoschl C, Blagdon R, O'Donovan C, Bauer M, Young LT, Macqueen G, Alda M. Hippocampal volumes in bipolar disorders: Opposing effects of illness burden and lithium treatment. *Bipolar Disord.* 2012;14(3):261-70.
- Hajek T, Kozeny J, Kopecek M, Alda M, Hoschl C. Reduced subgenual cingulate volumes in mood disorders: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci.* 2008;33:91-9.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23;56-62.
- Hane AA, Fox NA. Ordinary variations in maternal caregiving influence human infants' stress reactivity. *Psychol Sci.* 2006;17(6):550-6.
- Harkavy-Friedman JM, Keilp JG, Grunebaum MF, Sher L, Printz D, Burke AK, Mann JJ, Oquendo M. Are BPI and BPPI suicide attempters distinct neuropsychologically? *J Affect Disord.* 2006;94(1-3):255-9.
- Heim C, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationship to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacol Bull.* 1997;33(2):185-92.
- Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB. Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(4):641-8.
- Hennessy KD, Rabideau GJ, Cicchetti D, Cummings EM. Responses of physically abused and nonabused children to different forms of interadult anger. *Child Dev.* 1994;65(3):815-28.

Herrenkol R, Herrenkol E, Egolf B, Wu P. The developmental consequences of child abuse. In: Starr R.; Wolfe D. (Eds.), *The effects of child abuse and neglect*. New York: Guilford Press; 1991. p. 57-81.

Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, Versace A, Bilderbeck AC, Uhlmann A, Mwangi B, Krämer B, Overs B, Hartberg CB, Abé C, Dima D, Grotegerd D, Sprooten E, Bøen E, Jimenez E, Howells FM, Delvecchio G, Temmingh H, Starke J, Almeida JRC, Goikolea JM, Houenou J, Beard LM, Rauer L, Abramovic L, Bonnin M, Ponteduro MF, Keil M, Rive MM, Yao N, Yalin N, Najt P, Rosa PG, Redlich R, Trost S, Hagenaars S, Fears SC, Alonso-Lana S, van Erp TGM, Nickson T, Chaim-Avancini TM, Meier TB, Elvsåshagen T, Haukvik UK, Lee WH, Schene AH, Lloyd AJ, Young AH, Nugent A, Dale AM, Pfennig A, McIntosh AM, Lafer B, Baune BT, Ekman CJ, Zarate CA, Bearden CE, Henry C, Simhandl C, McDonald C, Bourne C, Stein DJ, Wolf DH, Cannon DM, Glahn DC, Veltman DJ, Pomarol-Clotet E, Vieta E, Canales-Rodriguez EJ, Nery FG, Duran FLS, Busatto GF, Roberts G, Pearlson GD, Goodwin GM, Kugel H, Whalley HC, Ruhe HG, Soares JC, Fullerton JM, Rybakowski JK, Savitz J, Chaim KT, Fatjó-Vilas M, Soeiro-de-Souza MG, Boks MP, Zanetti MV, Otaduy MCG, Schaufelberger MS, Alda M, Ingvar M, Phillips ML, Kempton MJ, Bauer M, Landén M, Lawrence NS, van Haren NEM, Horn NR, Freimer NB, Gruber O, Schofield PR, Mitchell PB, Kahn RS, Lenroot R, Machado-Vieira R, Ophoff RA, Sarró S, Frangou S, Satterthwaite TD, Hajek T, Dannlowski U, Malt UF, Arolt V, Gattaz WF, Drevets WC, Caseras X, Agartz I, Thompson PM, Andreassen OA. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. 2018;23(4):932-42.

Hibar DP, Westlye LT, van Erp TG, Rasmussen J, Leonardo CD, Faskowitz J, Haukvik UK, Hartberg CB, Doan NT, Agartz I, Dale AM, Gruber O, Krämer B, Trost S, Liberg B, Abé C, Ekman CJ, Ingvar M, Landén M, Fears SC, Freimer NB, BeckettCE; Costa Rica/Colombia Consortium for Genetic Investigation of Bipolar Endophenotypes, Sprooten E, Glahn DC, Pearlson GD, Emsell L, Kenney J, Scanlon C, McDonald C, Cannon DM, Almeida J, Versace A, Caseras

- X, Lawrence NS, Phillips ML, Dima D, Delvecchio G, Frangou S, Satterthwaite TD, Wolf D, Houenou J, Henry C, Malt UF, Bøen E, Elvsåshagen T, Young AH, Lloyd AJ, Goodwin GM, Mackay CE, Bourne C, Bilderbeck A, Abramovic L, Boks MP, van Haren NE, Ophoff RA, Kahn RS, Bauer M, Pfennig A, Alda M, Hajek T, Mwangi B, Soares JC, Nickson T, Dimitrova R, Sussmann JE, Hagenaaars S, Whalley HC, McIntosh AM, Thompson PM, Andreassen OA. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2016;21(12):1710-6.
- Hoang U, Stewart R, Goldacre MJ. Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics, 1999-2006. *BMJ*. 2011;343:d5422.
- Hosang GM, Fisher HL, Uher R, Cohen-Woods S, Maughan B, McGuffin P, Farmer AE. Childhood maltreatment and the medical morbidity in bipolar disorder: a case-control study. *Int J Bipolar Disord*. 2017;5(1):30.
- Hoertnagl CM, Muehlbacher M, Biedermann F, Yalcin N, Baumgartner S, Schwitzer G, Deisenhammer EA, Hausmann A, Kemmler G, Benecke C, Hofer A. Facial emotion recognition and its relationship to subjective and functional outcomes in remitted patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2011;13(5-6):537-44.
- Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M, Wessa M. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J Affect. Disord*. 2011;132(3):344-55.
- Hsiao YL, Wu YS, Wu JY, Hsu MH, Chen HC, Lee SY, Lee IH, Yeh TL, Yang YK, Ko HC, Lu RB. Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11(5):547-54.
- Jackowski A, Perera TD, Abdallah CG, Garrido G, Tang CY, Martinez J, Mathew SJ, Gorman JM, Rosenblum LA, Smith EL, Dwork AJ, Shungu DC, Kaffman A, Gelernter J, Coplan JD, Kaufman J. Early-life stress, corpus callosum

- development, hippocampal volumetrics, and anxious behavior in male nonhuman primates. *Psychiatry Res.* 2011;192(1):37-44.
- Janiri D, Sani G, Danese E, Simonetti A, Ambrosi E, Angeletti G, Erbuto D, Caltagirone C, Girardi P, Spalletta G. Childhood traumatic experiences of patients with bipolar disorder type I and type II. *J Affect Disord.* 2015;175:92-7.
- Janiri D, Sani G, Rossi P, Piras F, Iorio M, Banaj N, Giuseppin G, Spinazzola E, Maggiora M, Ambrosi E, Simonetti A, Spalletta G. Amygdala and hippocampus volumes are differently affected by childhood trauma in patients with bipolar disorders and healthy controls. *Bipolar Disord.* 2017;19(5):353-62.
- Jiménez E, Solé B, Arias B, Mitjans M, Varo C, Reinares M, Bonnín CDM, Ruíz V, Saiz PA, García-Portilla MP, Burón P, Bobes J, Amann BL, Martínez-Arán A, Torrent C, Vieta E, Benabarre A. Impact of childhood trauma on cognitive profile in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2017;19(5):363-74.
- Johnson DE, Guthrie D, Smyke AT, Koga SF, Fox NA, Zeanah CH, Nelson CA 3rd. Growth and associations between auxology, caregiving environment, and cognition in socially deprived Romanian children randomized to foster vs ongoing institutional care. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(6):507-16.
- Kapczinski F, Vieta E, Magalhães PVS, Berk M. *Neuroprogressão e estadiamento no transtorno bipolar*. Porto Alegre: Artmed Editora; 2016.
- Kaufman J, Plotsky PM, Nemeroff CB, Charney DS. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry.* 2000;48(8):778-90.
- Kelly PA1, Viding E, Wallace GL, Schaer M, De Brito SA, Robustelli B, McCrory EJ. Cortical thickness, surface area, and gyrification abnormalities in children exposed to maltreatment: neural markers of vulnerability? *Biol Psychiatry.* 2013;74(11):845-52.

- Kessing LV, Andersen PK. Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(1):51-64.
- Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disord*. 2010;12:87-94.
- Kieseppä T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lonnqvist J. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry*. 2004;161(10):1814-21.
- Koenen KC, Moffitt TE, Caspi A, Taylor A, Purcell S. Domestic violence is associated with environmental suppression of IQ in young children. *Dev Psychopathol*. 2003;15(2):297-311.
- Koizumi M, Takagishi H. The relationship between child maltreatment and emotion recognition. *PLoS One*. 2014;9(1):e86093.
- Konrad K, Firk C, Uhlhaas PJ. Brain development during adolescence: Neuroscientific insights into this developmental period. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(25):425-31.
- Kremen WS, Prom-Wormley E, Panizzon MS, Eyler LT, Fischl B, Neale MC, Franz CE, Lyons MJ, Pacheco J, Perry ME, Stevens A, Schmitt JE, Grant MD, Seidman LJ, Thermenos HW, Tsuang MT, 13 Eisen SA, Dale AM, Fennema-Notestine C. Genetic and environmental influences on the size of specific brain regions in midlife: the VETSA MRI study. *Neuroimage*. 2010;49(2):1213-23.
- Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, Zwi AB, Lozano R. *World report on violence and health*. Geneva: World Health Organization; 2002.
- Kumar CT, Frangou S. Clinical implications of cognitive function in bipolar disorder. *Ther Adv Chronic Dis*. 2010;1(3):85-93.

- Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA*. 2005;293(20):2528-30.
- La Fougère C, Grant S, Kostikov A, Schirmacher R, Gravel P, Schipper HM, Reader A, Evans A, Thiel A. Where in-vivo imaging meets cytoarchitectonics: the relationship between cortical thickness and neuronal density measured with high-resolution [18F]flumazenil-PET. *Neuroimage*, 2011;56(3):951-60.
- Latalova K, Prasko J, Diveky T, Velartova H. Cognitive impairment in bipolar disorder. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2011;155(1):19-26.
- Leverich GS, Post RM. Course of bipolar illness after history of childhood trauma. *Lancet*. 2006;367(9516):1040-2.
- Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*. 2011;41(2):225-41.
- Lim L, Hart H, Mehta M, Worker A, Simmons A, Mirza K, Rubia K. Grey matter volume and thickness abnormalities in young people with a history of childhood abuse. *Psychol Med*. 2018;48(6):1034-46.
- Lim L, Radua J, Rubia K. Gray matter abnormalities in childhood maltreatment: a voxel-wise meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2014;171:854-63.
- Loring DW. (Ed.). *INS dictionary of neuropsychology*. New York: Oxford University Press; 1999.
- Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(6):434-45.

- Lutz PE, Turecki G. DNA methylation and childhood maltreatment: from animal models to human studies. *Neuroscience*. 2014;264:142-56.
- Maguire C, McCusker CG, Meenagh C, Mulholland C, Shannon C. Effects of trauma on bipolar disorder: the mediational role of interpersonal difficulties and alcohol dependence. *Bipolar Disord*. 2008;10(2):293-302.
- Majer M, Nater UM, Lin JM, Capuron L, Reeves WC. Association of childhood trauma with cognitive function in healthy adults: a pilot study. *BMC Neurol*. 2010;10:61.
- Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord*. 2007;9(1-2):114-25.
- Martino DJ, Samamé C, Ibañez A, Strejilevich SA. Neurocognitive functioning in the premorbid stage and in the first episode of bipolar disorder: a systematic review. *Psychiatry Res*. 2015;226(1):23-30.
- Martino DJ, Strejilevich SA, Fassi G, Marengo E, Igoa A. Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Res*. 2011;189(3):379-84. Erratum in: *Psychiatry Res*. 2012;199(3):228-9.
- Matsuo K, Nicoletti MA, Peluso MAM, Hatch JP, Nemoto K, Watanabe Y, Nery FG, Monkul ES, Zunta-Soares GB, Bowden CL, Soares JC. Anterior cingulate volumes associated with trait impulsivity in individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11:628-36.
- Mehta MA, Golembo NI, Nosarti C, Colvert E, Mota A, Williams SC, Rutter M, Sonuga-Barke EJ. Amygdala, hippocampal, and corpus callosum size following severe early institutional deprivation: the English and Romanian adoptees study pilot. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009;50(8):943-51.

- Mezzacappa E, Kindlon D, Earls F. Child abuse and performance task assessments of executive functions in boys. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001;42(8):1041-8.
- Missio G, Moreno DH, Fernandes F, Bio DS, Soeiro-de-Souza MG, Rodrigues Dos Santos D Jr, David DP, Costa LF, Demétrio FN, Moreno RA. The ARIQUELI study: potentiation of quetiapine in bipolar I nonresponders with lithium versus aripiprazole. *Trials*. 2013;14(1):190.
- Molnar BE, Buka SL, Kessler RC. Child sexual abuse and subsequent psychopathology: results from the National Comorbidity Survey. *Am J Public Health*. 2001;91(5):753-60.
- Morandotti N, Dima D, Jogia J, Frangou S, Sala M, Vidovich GZ, Lazzaretti M, Gambini F, Marraffini E, d'Allio G, Barale F, Zappoli F, Caverzasi E, Brambilla P. Childhood abuse is associated with structural impairment in the ventrolateral prefrontal cortex and aggressiveness in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 2013;213(1):18-23.
- Moreno DH, Bio DS, Petresco S, Petresco D, Gutt EK, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA. Burden of maternal bipolar disorder on at-risk offspring: a controlled study on Family planning and maternal care. *J Affect Disord*. 2012;143(1-3):172-8.
- Moreno RA, Moreno DH. Escalas de avaliação para depressão de Hamilton (HAM-D) e Montgomery-Asberg (MADRS). In: Clarisse G, Laura HSG, Andrade WZ (Eds.). *Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia*. São Paulo: Lemos; 2000. p.71-88.
- Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118(5):373-81.

- Navalta CP, Polcari A, Webster DM, Boghossian A, Teicher MH. Effects of childhood sexual abuse on neuropsychological and cognitive function in college women. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18(1):45-53.
- Nery FG, Gigante AD, Amaral JA, Fernandes FB, Berutti M, Almeida KM, Carneiro CG, Duran FL, Otaduy MG, Leite CC, Busatto G, Lafer B. Gray matter volumes in patients with bipolar disorder and their first-degree relatives. *Psychiatry Res*. 2015;234(2):188-93.
- Neves MC, Albuquerque MR, Malloy-Diniz L, Nicolato R, Neves FS, Souza Duran FL, Busatto G, Corrêa H. A voxel-based morphometry study of gray matter correlates of facial emotion recognition in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2015;30:158-64.
- Nikulina V, Widom CS. Child maltreatment and executive functioning in middle adulthood: a prospective examination. *Neuropsychology*. 2013;27(4):417-27.
- Nooner KB, Hooper SR, De Bellis MD. An examination of sex differences on neurocognitive functioning and behavior problems in maltreated youth. *Psychol Trauma*. 2018;10(4):435-43.
- Norman RE, Byambaa M, De R, Butchart A, Scott J, Vos T. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9(11):e1001349.
- Nortje G, Stein DJ, Raduab J, Mataix-Cols D, Horn N. Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013;150(2):192-200.
- Nunes MA, Viel TA, Buck HS. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10:104-7.

- Nunes SOV, Nunes LVA, Moraes JB, Uemura V. Transtorno depressivo e fibromialgia: associação com estresse de vida precoce. Relato de caso. *Rev Dor*. 2012;13(3):282-6.
- Panizzon MS, Fennema-Notestine C, Eyler LT, Jernigan TL, Prom-Wormley E, Neale M, Jacobson K, Lyons MJ, Grant MD, Franz CE, Xian H, Tsuang M, Fischl B, Seidman L, Dale A, Kremen WS. Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. *Cereb Cortex*, 2009;19:2728-35.
- Paquola C, Bennett MR, Lagopoulos J. Understanding heterogeneity in grey matter research of adults with childhood maltreatment - A meta-analysis and review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;69:299-312.
- Pereira TV, Patsopoulos NA, Salanti G, Ioannidis JP. Critical interpretation of Cochran's Q test depends on power and prior assumptions about heterogeneity. *Res Synth Methods*. 2010;1(2):149-61.
- Perlstein WM, Elbert T, Stenger VA. Dissociation in human prefrontal cortex of affective influences on working memory-related activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(3):1736-41.
- Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ*. 1998;316(7139):1236-8.
- Perron BE, Howard MO, Nienhuis JK, Bauer MS, Woodward AT, Kilbourne AM. Prevalence and burden of general medical conditions among adults with bipolar I disorder: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(10):1407-15.
- Petresco S, Gutt EK, Krelling R, Neto FL, Rohde LAP, Moreno RA. The prevalence of psychopathology in offspring of bipolar women from a Brazilian tertiary center. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31(3):240-6.

- Poletti S, Vai B, Smeraldi E, Cavallaro R, Colombo C, Benedetti F. Adverse childhood experiences influence the detrimental effect of bipolar disorder and schizophrenia on cortico-limbic grey matter volumes. *J Affect Disord.* 2016;189:290-7.
- Pollak SD, Cicchetti D, Hornung K, Reed A. Recognizing emotion in faces: developmental effects of child abuse and neglect. *Dev Psychol.* 2000;36(5):679-88.
- Pollak SD, Cicchetti D, Klorman R, Brumaghim J. Cognitive brain event-related potentials and emotion processing in maltreated children. *Child Development.* 1997;68:773-87.
- Pollak SD, Cicchetti D, Klorman R. Stress, memory, and emotion: Developmental considerations from the study of child maltreatment. *Dev Psychopathol.* 1998;10(4):811-28.
- Pollak SD, Kistler DJ. Early experience is associated with the development of categorical representations for facial expressions of emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(13):9072-6.
- Pollak SD, Sinha P. Effects of early experience on children's recognition of facial displays of emotion. *Dev Psychopathol.* 2002;38:784-91.
- Pollak SD, Tolley-Schell SA. Selective attention to facial emotion in physically abused children. *J Abnorm Psychol.* 2003;112(3):323-38.
- Pomarol-Clotet E, Moro N, Sarró S, Goikolea JM, Vieta E, Amann B, Fernandez-Corcuera P, Sans-Sansa B, Monté GC, Capdevila A, McKenna PJ, Salvador R. Failure of de-activation in the medial frontal cortex in mania: evidence for default mode network dysfunction in the disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2012;13(8):616-26.

- Post RM. The new news about lithium: an underutilized treatment in the United States. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(5):1174-9.
- Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord*. 2002;72(3):209-26. Review.
- Quartini A, Iannitelli A, Bersani G. Lithium: from mood stabilizer to putative cognitive enhancer. *Neural Regen Res*. 2016;11:1234-5.
- Radenbach K, Flaig V, Schneider-Axmann T, Usher J, Reith W, Falkai P, Gruber O, Scherk H. Thalamic volumes in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;260:601-7.
- Raine A, Park S, Lencz T, Bihrlé S, LaCasse L, Widom C, Dayeh L, Singh M. Reduced right hemisphere activation in severely abused violent offenders during a working memory task: an fMRI study. *Aggressive Behavior*. 2001;27:111-29.
- Rakic P. Evolution of the neocortex: a perspective from developmental biology. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(10):724-35.
- Redlich R, Almeida JJ, Grotegerd D, Opel N, Kugel H, Heindel W, Arolt V, Phillips ML, Dannlowski U. Brain morphometric biomarkers distinguishing unipolar and bipolar depression. A voxel-based morphometry-pattern classification approach. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(11):1222-30. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2014 Dec 1;71(12):1408.
- Rego MA. Estudos caso-controle: uma breve revisão. *Gazeta Médica da Bahia*. 2010;79(1):101-10.
- Repetti RL, Taylor SE, Seeman TE. Risky families: family social environments and the mental and physical health of offspring. *Psychol Bull*. 2002;28(2):330-66.

- Rey A. Figuras Complexas de Rey: Teste de Cópia e de Reprodução de Memória de Figuras Geométricas Complexas. (M. S. Oliveira, trad.). São Paulo, SP: Casa do Psicólogo; 1999. (Original publicado em 1959).
- Rocca CC, Heuvel E, Caetano SC, Lafer B. Facial emotion recognition in bipolar disorder: a critical review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31(2):171-80.
- Rocca CCA, Lafer B. Alterações neuropsicológicas no transtorno bipolar. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(3):226-37.
- Russo M, Mahon K, Shanahan M, Solon C, Ramjas E, Turpin J, E Burdick K. The association between childhood trauma and facial emotion recognition in adults with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2015;229(3):771-6.
- Rybakowski JK, Suwalska A. Excellent lithium responders have normal cognitive functions and plasma BDNF levels. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13: 617-22.
- Sala R, Goldstein BI, Wang S, Blanco C. Childhood maltreatment and the course of bipolar disorders among adults: epidemiologic evidence of dose-response effects. *J Affect Disord.* 2014;165:74-80.
- Saleh A, Potter GG, McQuoid DR, Boyd B, Turner R, MacFall JR, Taylor WD. Effects of early life stress on depression, cognitive performance and brain morphology. *Psychol Med.* 2017;47(1):171-81.
- Salzinger S, Feldman R, Hammer M, Rosario M. The effects of physical abuse on children's social relationships. *Child Development.* 1993;64:109-87.
- Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord.* 2014;164:130-8.

- Sanchez MM, Hearn EF, Do D, Rilling JK, Herndon JG. Differential rearing affects corpus callosum size and cognitive function of rhesus monkeys. *Brain Res.* 1998;812(1-2):38-49.
- Savitz JB, van der Merwe L, Stein DJ, Solms M, Ramesar RS. Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disord.* 2008;10:479-94.
- Scott KM, McLaughlin KA, Smith DA, Ellis PM. Childhood maltreatment and DSM-IV adult mental disorders: comparison of prospective and retrospective findings. *Br J Psychiatry.* 2012;200(6):469-75.
- Schaefer KL, Baumann J, Rich BA, Luckenbaugh DA, Zarate CA Jr. Perception of facial emotion in adults with bipolar or unipolar depression and controls. *J Psychiatr Res.* 2010;44(16):1229-35
- Selvaraj S, Arnone D, Job D, Stanfield A, Farrow TFD, Nugent AC, Scherk H, Gruber O, Chen X, Sachdev PS, Dickstein DP, Malhi GS, Ha TH, Ha K, Phillips ML, McIntosh AM. Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Bipolar Disord.* 2012;14:135-45.
- Sheffield JM, Williams LE, Woodward ND, Heckers S. Reduced gray matter volume in psychotic disorder patients with a history of childhood sexual abuse. *Schizophr Res.* 2013;143:185-91.
- Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry.* 2003;54(3):338-52.
- Shonkoff JP, Phillips DA. *From neurons to neighborhoods: The science of early childhood development.* Washington, D.C.: National Academy Press; 2000.
- Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Hansen CF, Jónsdóttir H, Ringen PA, Opjordsmoen S, Friis S, Andreassen OA. Neurocognitive profiles

- in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord.* 2008;10(2):245-55.
- Singh MK, DelBello MP, Stanford KE, Soutullo C, McDonough-Ryan P, McElroy SL, Strakowski SM. Psychopathology in children of bipolar parents. *J Affect Disord.* 2007;102(1-3):131-6.
- Solé B, Martínez-Arán A, Torrent C, Bonnin CM, Reinares M, Popovic D, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Are bipolar II patients cognitively impaired? A systematic review. *Psychol Med.* 2011;41(9):1791-803.
- Souza-Queiroz J, Boisgontier J, Etain B, Poupon C, Duclap D, d'Albis MA, Daban C, Hamdani N, Le Corvoisier P, Delavest M, Bellivier F, Guevara P, Leboyer M, Henry C, Houenou J. Childhood trauma and the limbic network: a multimodal MRI study in patients with bipolar disorder and controls. *J Affect Disord.* 2016;200:159-64.
- Sparding T, Silander K, Pålsson E, Östlind J, Sellgren C, Ekman CJ, Joas E, Hansen S, Landén M. Cognitive functioning in clinically stable patients with bipolar disorder I and II. *PLoS One.* 2015;10(1):e0115562.
- Spreen O, Strauss E. *Compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary.* Oxford: Oxford University Press; 1998.
- Stein MB, Koverola C, Hanna C, Torchia MG, McClarty B. Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med.* 1997;27:951-9.
- Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry.* 2005;10(1):105-16.

- Strejilevich SA, Samamé C, Martino DJ. The trajectory of neuropsychological dysfunctions in bipolar disorders: a critical examination of a hypothesis. *J Affect Disord.* 2015;175:396-402.
- Summers M, Papadopoulou K, Bruno S, Cipolotti L, Ron MA. Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. *Psychol Med.* 2006;36(12):1799-809.
- Sun YR, Herrmann N, Scott CJM, Black SE, Khan MM, Lanctôt KL. Global grey matter volume in adult bipolar patients with and without lithium treatment: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2018;225:599-606.
- Takahashi T, Malhi GS, Wood SJ, Yucel M, Walterfang M, Kawasaki Y, Suzuki M, Pantelis C. Gray matter reduction of the superior temporal gyrus in patients with established bipolar I disorder. *J Affect. Disord.* 2010;123:276-82.
- Taylor Tavares JV, Clark L, Cannon DM, Erickson K, Drevets WC, Sahakian BJ. Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biol Psychiatry.* 2007;62(8):917-24.
- Tomoda A, Polcari A, Anderson CM, Teicher MH. Reduced visual cortex gray matter volume and thickness in young adults who witnessed domestic violence during childhood. *PLoS One.* 2012;7: e52528.
- Tomoda A, Sheu Y, Rabi K, Suzuki H, Navalta CP, Polcari A, Teicher MH. Exposure to parental verbal abuse is associated with increased gray matter volume in superior temporal gyrus. *NeuroImage.* 2011;54:S280-6.
- Torres JJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2007;434:17-26.
- Tottenham N, Hare TA, Quinn BT, McCarry TW, Nurse M, Gilhooly T, Millner A, Galvan A, Davidson MC, Eigsti IM, Thomas KM, Freed PJ, Booma ES, Gunnar

- MR, Altemus M, Aronson J, Casey BJ. Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Dev Sci.* 2010;13:46-61.
- Trocmé N, Fallon B, MacLaurin B, Daciuk J, Felstiner C, Black T, Tonmyr L, Blackstock C, Barter K, Turcotte D, Cloutier R. *Canadian Incidence Study of Reported Child Abuse and Neglect-2003: Major Findings*. Ottawa, Ontario: Minister of Public Works and Government Services Canada; 2005.
- Trotta A, Murray RM, MacCabe JH. Do premorbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2015;45(2):381-94.
- United Nations Children's Fund. *A Familiar Face: Violence in the lives of children and adolescents*. New York: UNICEF; 2017.
- Van Harmelen AL, Tol MJ, Wee NJA, Veltman DJ, Aleman A, Spinhoven P, Buchem MA, Zitman FG, Penninx WJH, Bernet M. Reduced medial pré-frontal cortex volume in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Biol. Psychiatry.* 2010;68:832-8.
- Van Ijzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Juffer F. Plasticity of growth in height, weight, and head circumference: meta-analytic evidence of massive catch-up after international adoption. *J Dev Behav Pediatr.* 2007;28(4):334-43.
- Vermetten E, Schmahl C, Lindner S, Loewenstein RJ, Bremner JD. Hippocampal and amygdalar volumes in dissociative identity disorder. *Am J Psychiatry.* 2006;163:630-6.
- Vilela JAA. *Estudo da confiabilidade e validade de uma versão modificada da Young Mania Rating Scale*. Dissertação de Mestrado. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2000. p.180.

- Villarreal G, Hamilton DA, Graham DP, Driscoll I, Qualls C, Petropoulos H, Brooks WM. Reduced area of the corpus callosum in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res.* 2004;131(3):227-35.
- Viola TW, Salum GA, Kluwe-Schiavon B, Sanvicente-Vieira B, Levandowski ML, Grassi-Oliveira R. The influence of geographical and economic factors in estimates of childhood abuse and neglect using the Childhood Trauma Questionnaire: A worldwide meta-regression analysis. *Child Abuse Negl.* 2016;51:1-11.
- Vreeker A, Abramovic L, Boks MPM, Verkooyen S, van Bergen AH, Ophoff RA, Kahn RS, van Haren NEM. The relationship between brain volumes and intelligence in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2017;223:59-64.
- Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, Brummer M, Staib L, Vermetten E, Charney DS, Nemeroff CB, Bremner JD. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry.* 2002;159(12):2072-80.
- Wamboldt MZ, Reiss D. Explorations of parenting environments in the evolution of psychiatric problems in children. *Am J Psychiatry.* 2006;163:951-3.
- Watson S, Gallagher P, Dougall D, Porter R, Moncrieff J, Ferrier IN, Young AH. Childhood trauma in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014;48(6):564-70.
- Weschler D. *WAIS-III: Manual técnico* (Villena MCde, Trad.). São Paulo: Casa do Psicólogo (Original publicado em 1997); 2004.
- Weschler D. *WASI: Manual técnico* (Trentini CM, Yates DB, Heck VS, Adap.). São Paulo: Casa do Psicólogo; 2014.
- Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, Almasy L, Zilles K, Fox PT, Duggirala R, Glahn DC. Cortical thickness or grey matter volume? The importance of

- selecting the phenotype for imaging genetics studies. *Neuroimage*. 2010;53(3): 1135-46.
- Woon FL, Hedges DW. Hippocampal and amygdala volumes in children and adults with childhood maltreatment-related posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Hippocampus*. 2008;18:729-36.
- World Health Organization and International Society for Prevention of Child Abuse and Neglect. *Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence*. Geneva: World Health Organization; 2006.
- World Health Organization. *Child maltreatment*. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/child-maltreatment> Acesso em 30 set 2016.
- Xu G, Lin K, Rao D, Dang Y, Ouyang H, Guo Y, Ma J, Chen J. Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: a longitudinal, naturalistic study. *J Affect Disord*. 2012;136(3):328-39.
- Yatham LN, Torres JJ, Malhi GS, Frangou S, Glahn DC, Bearden CE, Burdick KE, Martínez-Arán A, Dittmann S, Goldberg JF, Ozerdem A, Aydemir O, Chengappa KN. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord*. 2010;12(4):351-63.
- Young A, Perrett DI, Calder A, Sprengelmeyer RH, Ekman P. Facial expressions of emotion: Stimuli and Test (FEEST). Dt. Andrews: University of St. Andrews; 2002.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-35.

Young JC, Widom CS. Long-term effects of child abuse and neglect on emotion processing in adulthood. *Child Abuse Negl.* 2014;38(8):1369-81.

Zero To Three. *FAQ's on the brain.* (2012). Disponível em: <http://www.zerotothree.org/child-development/brain-development/faqs-on-the-brain.html>

Zou Z, Meng H, Ma Z, Deng W, Du L, Wang H, Chen P, Hu H. Executive functioning deficits and childhood trauma in juvenile violent offenders in China. *Psychiatry Res.* 2013;207(3):218-24.