TACIANA GONTIJO DA COSTA DIAS

**Envolvimento do núcleo accumbens e da amígdala na neurobiologia
dos transtornos do comportamento disruptivo e do transtorno de
déficit de atenção/hiperatividade: um estudo de conectividade
funcional de repouso em crianças**

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. Guilherme Vanoni
Polanczyk

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Dias, Taciana Gontijo da Costa

Envolvimento do núcleo accumbens e da amígdala na neurobiologia dos transtornos do comportamento disruptivo e do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade : um estudo de conectividade funcional de repouso em crianças / Taciana Gontijo da Costa Dias -- São Paulo, 2017.

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

Orientador: Guilherme Vanoni Polanczyk.

Descritores: 1.Transtornos de deficit da atenção e do comportamento disruptivo
2.Transtorno por deficit de atenção com hiperatividade 3.Tonsila do cerebelo 4.Núcleo
Accumbens 5.Imagem por ressonância magnética 6.Neuroimagem funcional
7.Neurobiologia

USP/FM/DBD-325/17

AGRADECIMENTOS

Este trabalho pôde ser realizado graças à participação direta e indireta de várias pessoas e entidades. Gostaria de iniciar agradecendo àqueles que colaboraram com o planejamento e execução deste projeto.

Primeiro, agradeço ao meu orientador, Guilherme, pela atenção, paciência e inspiração e por me oferecer diversas oportunidades ao longo desta jornada.

Agradeço ao Prof. Damien Fair, que me orientou no início da minha carreira como pesquisadora em neuroimagem e que continuou me apoiando e dando suporte para desenvolver este trabalho.

Agradeço a Raphael Giovanini, Erick Earl e Sam Carpenter, que me instruíram e auxiliaram na preparação dos sistemas para que as análises fossem realizadas.

Agradeço ao Prof. Dr. João Sato, que, além de auxiliar com o manejo dos programas e análises, também esteve disponível para discussões prolíficas ao longo do caminho.

Agradeço aos membros do INCT-INPD (Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Psiquiatria do Desenvolvimento para Infância e Adolescência), pois foram essenciais para a implementação da Coorte de Alto Risco, de onde saiu o meu estudo.

Agradeço aos Profs. Drs. Luis Augusto Rohde, Rodrigo Bressan, Andrea Jackowski, Giovanni Salum e Eurípedes Miguel e ao Pedro Pan, que têm papel fundamental no INPD e me inspiraram com discussões aprofundadas sobre interpretação e apresentação dos resultados.

Agradeço aos membros da banca do Exame de Qualificação, Prof. Dra. Tânia Corrêa Alves, Dr. Marcelo Hoexter e Prof. Dr. João Sato, cujas sugestões e comentários contribuíram para o desenvolvimento do trabalho final.

Agradeço às entidades financiadoras que tornaram este estudo possível, CNPQ (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), e à CAPES (Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), que me concedeu bolsas de estudos.

Não posso deixar de mencionar os amigos da sala 9 do CEAPESQ-IPQ (Centro de Apoio à Pesquisa do Instituto de Psiquiatria) e amigos do PRODIP (Programa de Diagnóstico e Intervenções Precoces), com quem convivi de perto e que participaram desta minha caminhada. Obrigada!

Obrigada, Eliza Fukoshima e Isabel Ataíde, secretárias do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria, pelo apoio e orientação durante o percurso e principalmente nas etapas finais do doutorado.

Agradeço também aos meus colegas de Ribeirão Preto, Maria Luiza, Mirella, William, Maria Sílvia e Gabriela e ao Prof. Dr. Erikson Furtado, pelo suporte e compreensão.

Por fim, gostaria de agradecer àqueles que não participaram diretamente deste projeto, mas que representaram o sustentáculo e a motivação para seguir esta caminhada. À minha mãe, Christiane, por sempre me incentivar e apoiar; ao meu pai, Eduardo, pela confiança e torcida; aos meus irmãos, por sempre acreditarem em mim; aos meus sogros, pelo apoio durante o percurso, mas principalmente na reta final; à minha avó Solange, por ser meu modelo de persistência, resiliência e busca constante de conhecimento.

Agradeço, finalmente, ao meu esposo, João Marcello, por todo o amor e paciência e por me incentivar e apoiar durante toda esta jornada. Agradeço ao meu filho, Lucas, que chegou há tão pouco tempo, mas se tornou o meu principal incentivo para crescer e mudou completamente a minha forma de encarar a vida, os desafios e as conquistas.

“Rewards are the most crucial objects of life. (...) Brains make individuals learn, select, approach, and consume the best rewards for survival and reproduction and thus make them succeed in evolutionary selections. (...) For these functions, nature has endorsed us with explicit neuronal reward signals that process all crucial aspects of reward functions.”

Wolfram Schultz (Physiol Rev. 2015)

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

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

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	IX
LISTA DE TABELAS	X
LISTA DE SIGLAS	XI
LISTA DE ABREVIATURAS	XIV
LISTA DE SÍMBOLOS	XV
RESUMO	XVI
ABSTRACT	XVIII
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. O TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE E OS TRANSTORNOS DO COMPORTAMENTO DISRUPTIVO	2
1.2. NEUROBIOLOGIA DO TDAH E DOS TCD	3
1.2.1. O NÚCLEO ACCUMBENS E SEU ENVOLVIMENTO NO TDAH E NOS TCD	6
1.2.2. A AMÍGDALA E SEU ENVOLVIMENTO NO TDAH E NOS TCD	8
1.3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CONECTIVIDADE FUNCIONAL DE REPOUSO	11
1.3.1. CONECTIVIDADE FUNCIONAL DE REPOUSO DO NACC E DA AMÍGDALA	12
1.4. CONECTIVIDADE FUNCIONAL DO NÚCLEO ACCUMBENS E DA AMÍGDALA NO TDAH E NOS TCD	13
1.5. ABORDAGEM DIMENSIONAL COMO ESTRATÉGIA PARA SUPERAR LIMITAÇÕES DAS CATEGORIAS DIAGNÓSTICAS	19
2. OBJETIVOS E HIPÓTESES	21
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL	22
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
2.3. HIPÓTESES	23
3. MATERIAL E MÉTODOS	24
3.1. DESENHO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS	25
3.2. AMOSTRAGEM	26
3.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	30
3.2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	30
3.2.3. ANÁLISES ESTATÍSTICAS EMPREGADAS	31
3.3. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO	32
3.4. AQUISIÇÃO DE IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	33
3.5. PROCESSAMENTO DAS IMAGENS	34
3.6. SEGMENTAÇÃO DAS REGIÕES DE INTERESSE	36
3.7. ANÁLISES DE DADOS DE RMf DE REPOUSO	37
3.7.1. ABORDAGEM CATEGÓRICA: COMPARAÇÕES ENTRE GRUPOS	38
3.7.2. ABORDAGEM DIMENSIONAL: CORRELAÇÃO ENTRE CONECTIVIDADE FUNCIONAL E COMPORTAMENTO	39
4. RESULTADOS	40
4.1. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	41
4.2. CONECTIVIDADE FUNCIONAL DO NÚCLEO ACCUMBENS E COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS	44

4.3.	ASSOCIAÇÃO ENTRE CONECTIVIDADE DO NACC E COMPORTAMENTO.....	48
4.4.	CONECTIVIDADE FUNCIONAL DA AMÍGDALA E COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS ...	50
4.5.	ASSOCIAÇÃO ENTRE CONECTIVIDADE DA AMÍGDALA E COMPORTAMENTO	52
5.	DISCUSSÃO	55
5.1.	CONECTIVIDADE FUNCIONAL DE REPOUSO DO NACC E DA AMÍGDALA	57
5.2.	CONECTIVIDADE FUNCIONAL DO NACC E DA AMÍGDALA NO TDAH.....	59
5.3.	CONECTIVIDADE FUNCIONAL DO NACC E DA AMÍGDALA NOS TCD.....	61
5.4.	COMPARAÇÕES ENTRE TDAH E TCD	62
5.5.	RELAÇÃO ENTRE CONECTIVIDADE FUNCIONAL DAS REGIÕES DE INTERESSE E COMPORTAMENTO	63
5.6.	INTEGRANDO OS RESULTADOS DAS ABORDAGENS CATEGÓRICA E DIMENSIONAL 65	
5.7.	LIMITAÇÕES.....	67
6.	CONCLUSÕES	70
7.	ANEXOS	72
	ANEXO A.....	73
	ANEXO B.....	74
	ANEXO C.....	75
	ANEXO D.....	76
8.	REFERÊNCIAS	77
	APÊNDICES.....	86

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Representação esquemática das conexões do núcleo accumbens	7
Figura 2 –	Representação esquemática das conexões da amígdala	9
Figura 3 –	Fluxograma da “Coorte de escolares de alto risco para o desenvolvimento de psicopatologia e resiliência na infância e adolescência”	27
Figura 4 –	Fluxograma: inclusão de participantes	29
Figura 5 –	Regiões de interesse (ROIs): Núcleo Accumbens e Amígdala	37
Figura 6 –	Mapas de conectividade funcional de repouso do Nacc	46
Figura 7 –	Mapas de conectividade funcional de repouso do NAcc no grupo TCDpuro e mapas das comparações com o grupo TCDpuro	47
Figura 8 –	Correlação entre conectividade funcional do NAcc e pontuações no CBCL	49
Figura 9 –	Mapas de conectividade funcional de repouso da amígdala	51
Figura 10 –	Mapa de conectividade funcional de repouso da amígdala no grupo TCDpuro	52
Figura 11 –	Correlação entre conectividade funcional da amígdala e pontuações no CBCL	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Estudos de conectividade funcional do NAcc no TDAH	14
Tabela 2 –	Estudos de conectividade funcional da amígdala no TDAH	16
Tabela 3 –	Estudos de conectividade funcional da amígdala nos TCD	17
Tabela 4 –	Características clínicas e demográficas	42
Tabela 5 –	Distribuição de comorbidades psiquiátricas	43

LISTA DE SIGLAS

3D FSPGR	<i>Three-Dimensional Fast Spoiled Gradient Echo</i>
A.B.	Área de Brodmann
ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ANOVA	Análise de Variância, do inglês <i>Analysis of Variance</i>
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, do inglês <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
BL	Basolateral (amígdala)
BOLD	Sinal Dependente da Oxigenação do Sangue, do inglês <i>Blood Oxygenation Level Dependent</i>
Caret	<i>Computerized Anatomical Reconstruction Toolkit</i>
CBCL	"Checklist" de Comportamento da Criança, do inglês <i>Child Behavior Checklist</i>
CC	Conectividade
CCA	Córtex Cingulado Anterior
CCAd	Córtex Cingulado Anterior dorsal
CCAr	Córtex Cingulado Anterior rostral
CCP	Córtex Cingulado Posterior
COF	Córtex Orbito-Frontal
CPF	Córtex Pré-Frontal
CPFa	Córtex Pré-Frontal anterior
CPFam	Córtex Pré-Frontal anterior medial
CPFdl	Córtex Pré-Frontal dorsolateral
CPFdm	Córtex Pré-Frontal dorsomedial
CPFm	Córtex Pré-Frontal medial
CPFvm	Córtex Pré-Frontal ventro-medial
DAWBA	<i>Development and Well-Being Assessment</i> (do inglês)
DNA	Ácido Desoxirribonucleico, do inglês <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DP	Desvio Padrão
DSM-IV-TR	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4a Edição, Revisão do Texto, do inglês <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision</i>
DT	Desenvolvimento Típico
EUA	Estados Unidos da América
EV	Estriado Ventral
FD	Deslocamento Quadro-a-quadro, do inglês <i>Frame-to-frame Displacement</i>
FIRST	<i>FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool</i>
FMRIB	<i>Oxford Centre for Functional MRI of the Brain</i>
FOV	Campo de Visão, do inglês <i>Field of View</i>
FSL	<i>FMRIB Software Library</i>

GE [®]	<i>General Electric[®] Corporation</i>
GOM	Giro Occipital Médio
GTM	Giro Temporal Médio
GTS	Giro Temporal Superior
IBM [®]	<i>Internation Business Machines[®] Corporation</i>
INCT-INPD	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Psiquiatria do Desenvolvimento para Infância e Adolescência
LE	Labilidade Emocional
LPI	Lóbulo Parietal Inferior
MO	Missouri (Estado dos EUA)
MT+	Complexo Temporal Médio, do inglês <i>Middle Temporal Complex</i>
NAcc	Núcleo Accumbens
OR	Oregon (Estado dos EUA)
PALS-B12	<i>Population-Average, Landmark- and Surface-Based, 12 Brains</i>
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons, do inglês <i>Positron Emission Tomography</i>
pré-AMS	porção anterior da Área Motora Suplementar
QI	Quociente de Inteligência
RDoC	<i>Research Domain Criteria</i>
RM	Ressonância Magnética
RMcf-r	Ressonância Magnética de conectividade funcional de repouso
RMf	Ressonância Magnética funcional
RMS	Raiz do Valor Quadrático Médio, do inglês <i>Root Mean Square</i>
RNA	Ácido Ribonucleico, do inglês <i>Ribonucleic Acid</i>
ROI	Região de Interesse
RS	Rio Grande do Sul
SN	Sistema Nervoso
SP	São Paulo
SPrCes	Sulco Pré-Central Superior
SPSS [®]	<i>Statistical Package for the Social Sciences[®]</i>
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TC	Transtorno de Conduta
TCD	Transtornos do Comportamento Disruptivo
TCD _{puro}	Transtornos do Comportamento Disruptivo puro (i.e. sem comorbidade com TDAH)
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade
TDAH-C	Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, subtipo combinado
TDC	Transtorno do Desenvolvimento da Coordenação
TE	<i>Echo Time</i>
TEPSL	Traços de Emoção Prosocial Limitada
TEPT	Transtorno de Estresse Pós-Traumático

TOD	Transtorno de Oposição Desafiante
TR	<i>Repetition Time</i>
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
USP	Universidade de São Paulo
WISC-III [®]	Escala de Inteligência Wechsler para Crianças, do inglês <i>Wechsler Intelligence Scale for Children[®]</i>

LISTA DE ABREVIATURAS

Ansiedade/depressão indif.	Ansiedade e depressão indiferenciadas
Subst. cinz. periaquedutal transt.	Substância cinzenta periaquedutal transtorno

LISTA DE SÍMBOLOS

↑	aumentado(a)
↓	reduzido(a)
Δ	delta (variação)
=	igual a
+	mais ou positivo(a)
-	menos ou negativo(a)
<	menor que
>	maior que
%	por cento
mm	milímetros
mm ³	milímetros cúbicos
ms	milissegundos
°	graus

RESUMO

Dias TGC. Envolvimento do núcleo accumbens e da amígdala na neurobiologia dos transtornos do comportamento disruptivo e do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: um estudo de conectividade funcional de repouso em crianças [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2017.

Os transtornos do comportamento disruptivo (TDC), representados pelo transtorno de oposição desafiante e pelo transtorno de conduta, e o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) são transtornos intimamente relacionados. Teorias e estudos sugerem o envolvimento de regiões relacionadas ao processamento de emoções e de recompensas, entre elas a amígdala e o núcleo accumbens (NAcc), em ambos os transtornos. Avaliar as conexões cerebrais do NAcc e da amígdala nos TCD e no TDAH pode contribuir para a elucidação da neurobiologia dos transtornos e de comportamentos relacionados. O objetivo do presente estudo foi caracterizar a conectividade funcional do NAcc e da amígdala em crianças com TDAH e com TCD e avaliar a relação entre a conectividade funcional destas regiões e comportamentos atípicos característicos e comuns a ambos os transtornos. Neste estudo, crianças (idade média = 11,28 anos) classificadas como apresentando TCD (n=22), TDAH (n=25) ou desenvolvimento típico (DT; n=236) foram submetidas a sessão de ressonância magnética funcional de repouso. Foi avaliada a conectividade funcional de repouso de 2 regiões de interesse (NAcc e amígdala) ao restante do cérebro. Em uma abordagem categórica, os mapas de conectividade foram comparados entre os grupos. Além disto, em uma abordagem dimensional, conectividade funcional do NAcc e da amígdala foi correlacionada a pontuações em 3 dimensões de comportamento: desatenção/hiperatividade, agressividade e problemas de conduta, gerando 3 mapas de correlação (conectividade x comportamento) para cada região. Nesta etapa toda a amostra foi incluída (n=283). Os resultados da abordagem categórica mostraram algumas conexões específicas do TCD e do TDAH. As conexões do NAcc à insula posterior e ao precuneus diferenciaram os TCD do DT e do TDAH. A conexão entre amígdala e giro lingual diferenciou TDAH de DT e de TCD. O TDAH também exibiu conectividade atípica da amígdala com o giro pré-central e com o lóbulo parietal inferior, comparado a crianças com DT. Não foi encontrada conectividade funcional

alterada do NAcc em crianças com TDAH ou da amígdala em crianças com TCD, comparadas a crianças com DT. A abordagem dimensional demonstrou um padrão diferente de resultados. Pontuações de desatenção/hiperatividade e agressividade estiveram associadas a conectividade do NAcc ao giro fusiforme e ao córtex pré-frontal dorso-medial. Desatenção/ hiperatividade esteve correlacionada com conectividade da amígdala ao lóbulo parietal inferior, ao giro temporal médio e ao sulco pré-central superior. Agressividade esteve correlacionada com conectividade da amígdala ao precuneus e ao giro frontal superior. Problemas de conduta estiveram correlacionados com a conectividade NAcc-giro frontal superior e com a conectividade da amígdala ao giro cingulado posterior, ao precuneus, ao córtex pré-frontal medial e ao giro lingual. Os resultados indicam, portanto, que existem conexões funcionais do NAcc e da amígdala especificamente associadas aos TCD ou ao TDAH e que comportamentos atípicos comuns a ambos os transtornos estão relacionados a alterações na conectividade funcional do NAcc e da amígdala. Concluindo, a abordagem dimensional pode complementar a abordagem categórica na avaliação da neurobiologia dos TCD e do TDAH.

Descritores: transtornos de deficit da atenção e do comportamento disruptivo; transtorno do deficit de atenção com hiperatividade; tonsila do cerebelo; núcleo accumbens; imagem por ressonância magnética; neuroimagem funcional; neurobiologia.

ABSTRACT

Dias TGC. Involvement of the nucleus accumbens and the amygdala in the neurobiology of disruptive behavior disorders and of attention deficit/hyperactivity disorder: a resting-state functional connectivity study in children [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2017.

Disruptive behavior disorders (DBD), represented by oppositional defiant disorder and conduct disorder, and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) are intrinsically related disorders. Theories and studies suggest the involvement of regions related to emotional and reward processing, among them the amygdala and the nucleus accumbens (NAcc), in both disorders. Evaluating brain connections of the NAcc and of the amygdala in DBD and in ADHD may contribute to elucidate the neurobiology of the disorders and of related behaviors. The objective of this study was to characterize functional connectivity of the NAcc and of the amygdala in children with ADHD and with DBD, and to evaluate the relationship between functional connectivity of those regions and atypical behaviors characteristic and common to both disorders. In this study, children (mean age= 11.28 years) classified as DBD (n=22), ADHD (n=25), or typical development (TD; n=236) underwent resting-state functional magnetic resonance imaging session. Whole-brain resting-state functional connectivity of 2 regions of interest (NAcc and amygdala) was evaluated. In a categorical approach, connectivity maps were compared between groups. Furthermore, in a dimensional approach, functional connectivity of the NAcc and of the amygdala was correlated to scores in 3 behavior dimensions: inattention/hyperactivity, aggressiveness, and conduct problems, producing 3 correlation maps (connectivity vs. behavior) for each region. For this phase the entire sample was included (n=283). Results from the categorical approach showed some connections specific to DBD and to ADHD. NAcc connections to posterior insula and to precuneus differed DBD from TD and from ADHD. The connection between amygdala and lingual gyrus differed ADHD from TDC and from DBD. ADHD also exhibited atypical amygdala connectivity with precentral gyrus and with inferior parietal lobule, compared to children with TD. There was no altered NAcc functional connectivity in children with ADHD or altered amygdala functional connectivity in children with DBD, compared to children with TD. The dimensional

approach showed a different pattern of results. Inattention/hyperactivity and aggression scores were associated with NAcc connectivity to fusiform gyrus and dorsomedial prefrontal cortex. Inattention/hyperactivity was correlated with amygdala connectivity to inferior parietal lobule, middle temporal gyrus, and superior precentral sulcus. Aggression was related with amygdala connectivity to precuneus and superior frontal gyrus. Conduct problems were correlated with NAcc-superior frontal gyrus connectivity, and with amygdala connectivity to posterior cingulate cortex, precuneus, medial prefrontal cortex, and lingual gyrus. Results indicate, therefore, that there are NAcc and amygdala functional connections specifically associated with DBD or with ADHD, and that atypical behaviors common to both disorders are related to changes in functional connectivity of the NAcc and of the amygdala. In conclusion, the dimensional approach may complement the categorical approach in evaluating the neurobiology of DBD and of ADHD.

Descriptors: attention deficit and disruptive behavior disorders; attention deficit disorder with hyperactivity; amygdala; nucleus accumbens; magnetic resonance imaging; functional neuroimaging; neurobiology.

1. INTRODUÇÃO

1.1. O TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE E OS TRANSTORNOS DO COMPORTAMENTO DISRUPTIVO

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e os transtornos do comportamento disruptivo (TCD), representados pelo transtorno de oposição desafiante (TOD) e pelo transtorno de conduta (TC), são transtornos intrinsecamente relacionados. Com frequência estes transtornos ocorrem em comorbidade e apresentam características clínicas e neurobiológicas relacionadas. O TDAH é caracterizado por padrão persistente de dificuldade de atenção, agitação psicomotora e impulsividade, incompatíveis com a fase de desenvolvimento do indivíduo (1). Os TCD são caracterizados por comportamento persistentemente agressivo, desafiador e que viola as regras de convívio social (1). Esta classificação de transtornos inclui o TOD e o TC. O TOD caracteriza-se por padrões recorrentes de comportamento desafiador contra autoridades e o TC caracteriza-se por violação dos direitos dos outros e das regras sociais, assim como por comportamentos anti-sociais (1). Embora o TC e o TOD sejam dois transtornos distintos, os construtos são fortemente correlacionados; até muito recentemente o TC era considerado uma versão mais grave do TOD, que era visto como um precursor do TC (2). Ao longo do texto, portanto, o TOD e o TC serão tratados em conjunto como TCD.

Os TCD e o TDAH iniciam-se na infância e estão associados a consequências negativas ao longo do desenvolvimento e na vida adulta, como transtornos psiquiátricos comórbidos, baixo desempenho acadêmico ou ocupacional, problemas de relacionamento (3-5). Dentre as crianças com TDAH, a taxa de TCD pode variar entre 13 e 100%, e 3 a 41% das crianças com TCD apresentam diagnóstico comórbido de TDAH (6). A frequente comorbidade entre TCD e TDAH sugere que os transtornos podem compartilhar mecanismos etiológicos e neurobiológicos, ao mesmo tempo que apresentam características específicas (6).

Algumas características neuropsicológicas e comportamentais comuns aos TCD e ao TDAH estão bem documentadas. Por exemplo, ambos TCD e TDAH estão associados a déficits em funções executivas, enfatizando que estes ocorrem nos TCD mesmo na ausência de comorbidade com o TDAH (7,8). Além disto, muito se tem estudado sobre o papel do processamento de emoções nos TCD e no TDAH. Estudos e teorias apontam que há um prejuízo no processamento emocional tanto nos TCD quanto no TDAH (9-12). Outro processo que está alterado em ambos os transtornos é o processamento de recompensa, cujo prejuízo pode levar a dificuldade antecipando recompensas e, conseqüentemente, a comportamento impulsivo e que viola regras sociais (13-16).

Pesquisadores sugerem que os TCD e o TDAH fazem parte de um mesmo espectro e que a comorbidade entre eles pode ser uma entidade com diversas especificidades etiológicas, neurobiológicas e clínicas em relação aos transtornos isolados (17,18). A relação próxima entre TDAH e TCD pode ser confundida por psicopatologia geral, morbididade múltipla e uma variedade de riscos ambientais presentes em amostras clínicas, características da maioria dos estudos. Muitos estudos avaliando TDAH ou TCD incluem indivíduos com o outro transtorno em comorbidade e raros estudos comparam TDAH e TCD. Estudos em amostras comunitárias e incluindo TCD e TDAH podem contribuir para iluminar mecanismos fisiopatológicos subjacentes aos transtornos e identificar características semelhantes ou específicas.

1.2. NEUROBIOLOGIA DO TDAH E DOS TCD

Os mecanismos neurobiológicos do TDAH e dos TCD ainda não estão completamente esclarecidos, mas o conhecimento avançou consideravelmente nos últimos anos nesta área (19-22). Os TCD e o TDAH, assim como todos os transtornos psiquiátricos, são entidades

heterogêneas diagnosticadas a partir de pontos de corte de listas de sintomas. A etiologia dos transtornos psiquiátricos em geral está relacionada a uma combinação de diferentes sistemas neurobiológicos, cada um resultando em manifestações comportamentais específicas (23). Diferentes indivíduos com um mesmo transtorno podem, portanto, apresentar padrões distintos de comportamento ou de apresentação dos sintomas, ao mesmo tempo que determinadas manifestações podem ocorrer em transtornos diferentes. Por esta razão, teorias mais aceitas atualmente sobre a etiologia do TDAH e dos TCD propõem que os transtornos se originam de prejuízos em múltiplos sistemas, sendo que os sistemas envolvidos e a intensidade do envolvimento em cada indivíduo podem influenciar a manifestação fenotípica (tanto a existência/inexistência de determinados sintomas quanto a gravidade destes). Além disto, há uma inter-relação entre os sistemas envolvidos, tornando a etiologia dos transtornos mentais ainda mais complexa.

Em relação ao TDAH, as teorias propõem a participação principalmente de sistemas relacionados a controle inibitório e atenção, a motivação ou processamento de recompensa e a processamento de emoções (11,14,15,24). Alterações nos sistemas cognitivos resultariam em desatenção e em déficits de controle cognitivo, incluindo disfunções executivas (14,15). Por sua vez, alterações no processamento de recompensas estariam relacionadas à dificuldade em antecipar uma recompensa ou em aguardar por uma recompensa adiada, resultando em aproximação excessiva a recompensas potenciais e impulsividade/hiperatividade (14,15). Alterações no processamento de emoções, por sua vez, estariam relacionadas a desregulação emocional, que é comum ao TDAH (11,14). Ressalta-se novamente que os sistemas envolvidos na neurobiologia do TDAH estão inter-relacionados. Interação entre processos cognitivos e de motivação ou emocionais é vital para a regulação do comportamento diante de diferentes estímulos.

A neurobiologia do TOD e do TC também envolve sistemas mentais interconectados. Matthys et al (16) propuseram o envolvimento de três domínios na neurobiologia dos TCD, o processamento de recompensa, processamento de punição e controle cognitivo. Déficit no processamento de punições levaria a persistência de comportamentos inadequados apesar das consequências negativas. Alterações no processamento de recompensa levaria a maior busca por sensações e recompensas, resultando no envolvimento em comportamentos de risco e prejuízo no aprendizado de comportamentos adequados. Por último, falha no controle cognitivo de emoções, pensamento e comportamento resultaria em comportamentos impulsivos e inadequados. O envolvimento de processos afetivos nos TCD e no comportamento anti-social é bastante estudado e discutido. Estudiosos apontam prejuízos no processamento de emoções – e no funcionamento de sistemas cerebrais relacionados – como o déficit chave associado à etiologia dos TCD (9,10,25). No entanto, evidências recentes têm enfatizado a importância de que sejam estudados tanto os processos afetivos quanto os relacionados à recompensa e punição, além da inter-relação destes com processos cognitivos (10,26).

Este estudo focou-se no envolvimento dos sistemas relacionados a processamento de recompensas e de emoções nos TCD e no TDAH, em especial no papel do núcleo accumbens (NAcc) e da amígdala, duas regiões centrais dos sistemas de recompensa e emocional, respectivamente. A amígdala, além de estar envolvida no processamento de emoções, também tem um papel no sistema de recompensa.

1.2.1. O NÚCLEO ACCUMBENS E SEU ENVOLVIMENTO NO TDAH E NOS TCD

A busca por recompensa é um grande motivador do comportamento humano. Os seres humanos são motivados a reconhecer no ambiente dicas que podem predizer recompensas ou consequências negativas para, então, tomar decisões – geralmente com o intuito de maximizar desfechos positivos/recompensas (27,28). O NAcc é a região central envolvida neste processo, pois tem o papel de integrar informações sobre recompensas com controle motor para promover tomada de decisões (27,29). O NAcc faz parte do estriado ventral e recebe aferentes do córtex pré-frontal (especialmente córtex pré-frontal ventromedial [CFPvm] e córtex cingulado anterior dorsal [CCAd]), do tálamo, do hipocampo e da amígdala (porção basolateral) (27,29). O hipocampo oferece informação espacial e contextual, o córtex pré-frontal promove controle executivo e a amígdala basolateral comunica informações sobre o valor afetivo e associações condicionais do estímulo (29). O NAcc projeta para o pálido ventral, que, por sua vez, projeta para o tálamo, completando o circuito cortico-estriado-pálido-talamocortical (29). Em seguida, a informação é levada ao córtex motor, finalizando o processo de tomada de decisão (28,30). A **Figura 1** apresenta esquematicamente as conexões do NAcc relacionadas ao processamento de recompensas e tomada de decisões.

Estudos de neuroimagem anatômica e funcional apoiam o envolvimento do NAcc no TDAH. Em uma mega-análise recente, Hoogman et al. encontraram, entre outros achados, uma redução do volume do núcleo accumbens em indivíduos com TDAH comparados a indivíduos saudáveis (31). Estudos de ressonância magnética funcional (RMf) encontraram que o TDAH estava associado a hiporresponsividade do NAcc (ou estriado ventral) à antecipação de recompensas (32-34). A hipoativação do NAcc durante a antecipação de recompensas no TDAH indica uma dificuldade em prever recompensas, resultando em

difficuldade em aguardar por recompensas adiadas e preferência por recompensas imediatas e, conseqüentemente, em impulsividade (15,35).

Figura 1 – Representação esquemática das conexões do núcleo accumbens. Modelo esquemático apresentando as principais conexões do núcleo accumbens. Linhas verdes representam conexões excitatórias, linhas vermelhas, conexões inibitórias e linhas pontilhadas, conexões indiretas. BL = basolateral, referente à amígdala basolateral; CPFvm = córtex pré-frontal ventromedial; CPF = córtex pré-frontal; CCAd = córtex cingulado anterior dorsal.

Estudos de neuroimagem também apontam o envolvimento do NAcc nos TCD, embora sua participação nestes transtornos seja menos estudada e, muitas vezes, avaliada incluindo-se indivíduos com TDAH. Uma meta-análise de estudos de RMf em TCD encontrou hipoativação do estriado ventral nos TCD e apontou esta região como uma das mais consistentemente envolvidas nos TCD (26). Resultados de estudos de neuroimagem

funcional indicam que os TCD, assim como o TDAH, estão associados a prejuízo na antecipação de recompensas. Gatzke-Kopp et al demonstraram que transtornos externalizantes (que incluíram TDAH e TC) estavam associados a persistência da ativação do estriado em condições de recompensa e não-recompensa, enquanto os indivíduos saudáveis deslocavam a ativação para o córtex cingulado anterior (CCA) na condição não-recompensa (36). Este achado indica um prejuízo no feedback de recompensas nos transtornos externalizantes, o que poderia resultar em persistência em um comportamento inadequado mesmo na ausência de recompensa ou na presença de punição. Wallace et al. encontraram redução do volume do estriado como um todo em indivíduos com TCD, comparados a indivíduos saudáveis, mas não avaliaram o NAcc e outras subregiões do estriado (37).

1.2.2. A AMÍGDALA E SEU ENVOLVIMENTO NO TDAH E NOS TCD

A amígdala é uma região subcortical em formato de amêndoa (de onde deriva o nome) localizada no lobo temporal medial (38). A amígdala é composta de subregiões, ou núcleos, que participam de processos distintos, mas interconectados. A amígdala lateral recebe inputs sensoriais (auditório, olfatório, somatossensorial, visual) do tálamo e de regiões corticais (38). Outros núcleos recebem inputs sensoriais menos densos e os núcleos basal e central recebem inputs do córtex pré-frontal (CPF) medial (38). Os aferentes da amígdala originam-se principalmente dos núcleos basal e central, sendo os aferentes deste último relacionados a respostas emocionais inatas (38). O núcleo basal tem aferentes para o estriado ventral e o CPF, os quais estão associados a controle de ações (27,38). A principal função atribuída à amígdala é o condicionamento de medo e processamento de emoções negativas, mas ela também está associada a processamento de recompensas (amígdala basolateral), aprendizado de reforço, memória e atenção (27,29,38). Especificamente, a conexão entre amígdala

basolateral e o CPF medial parece ser importante para determinação do valor de um estímulo e para resposta a um estímulo afetivo (29). A amígdala também está conectada a regiões do sistema nervoso autônomo e substância cinzenta periaquedutal, que estão envolvidas com respostas automáticas e condicionamento de medo (38). Apesar de se reconhecer que a amígdala é composta por subregiões com funções distintas (embora correlacionas), grande parte dos estudos em humanos avalia a amígdala como uma região única. A **Figura 2** apresenta uma representação esquemática das conexões da amígdala.

Figura 2 – Representação esquemática das conexões da amígdala. Modelo esquemático apresentando as principais conexões da amígdala. CPF = córtex pré-frontal medial; SN = sistema nervoso; subst. cinz. periaquedutal = substância cinzenta periaquedutal.

O interesse pelo papel de sistemas cerebrais envolvidos em emoções no TDAH é crescente, acompanhando o aumento do interesse em se compreender melhor a associação do transtorno com prejuízos na regulação emocional. Estudos de neuroimagem estrutural e funcional apontam o envolvimento da amígdala com a neurobiologia do TDAH (31,32,39-42). Estudos de neuroimagem estrutural encontraram a associação entre TDAH e volume

reduzido da amígdala (ou de subregião basolateral) (31,39). Nesta linha, uma mega-análise recente avaliou alterações em regiões subcorticais em crianças e adultos com TDAH e encontrou que a redução da amígdala era a alteração com maior tamanho de efeito (31), enfatizando a importância dos processos emocionais no TDAH. Um estudo de neuroimagem funcional encontrou associação entre TDAH e hiperativação da amígdala durante o adiamento de recompensas (32). Como a amígdala está frequentemente associada ao processamento de emoções negativas, este achado apóia a teoria de que no TDAH haveria aversão ao adiamento de recompensas (15). Mais amplamente, este achado também indica um envolvimento da amígdala no processamento alterado de recompensas no TDAH. O TDAH também se mostrou associado à hiperativação da amígdala em tarefas emocionais: em resposta a estímulos emocionais (40,41) ou a estímulos emocionalmente neutros (em contraste com estímulos carregados de significado emocional) (42). Estes achados denotam o envolvimento da amígdala no prejuízo do processamento de emoções no TDAH.

Os TCD também estão associados a comportamentos que indicam um prejuízo do processamento de emoções, como agressividade, irritabilidade, violação de regras. Por esta razão, o envolvimento da amígdala na neurobiologia dos TCD é bastante estudado e discutido. Estudos de neuroimagem estrutural encontraram redução do volume da amígdala em indivíduos com TCD (19,37,43). Estudos de neuroimagem funcional encontraram alteração na ativação da amígdala nos TCD (19,44). Uma meta-análise recente não encontrou evidências do envolvimento de alteração funcional da amígdala nos TCD (26), contrariando os resultados do estudo de Noordermeer et al. (19), cujos estudos pesquisados avaliaram indivíduos com DBD, com ou sem TDAH comórbido.

Os achados ressaltados acima reforçam, portanto, que o NAcc e a amígdala desempenham um papel importante na neurobiologia dos TCD e do TDAH. Além disto, está

evidente que o NAcc e a amígdala desempenham suas funções a partir da interação com outras regiões cerebrais (corticais e subcorticais). Estudar a conexão do NAcc e da amígdala com outras regiões cerebrais nos TCD e no TDAH, pode contribuir para a elucidação da neurobiologia dos transtornos e de comportamentos relacionados.

1.3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CONECTIVIDADE FUNCIONAL DE REPOUSO

A ressonância magnética de conectividade funcional de repouso (RMcf-r) provou-se uma ferramenta útil para se estudarem conexões e redes (do inglês “*networks*”) cerebrais. Esta técnica é baseada na descoberta de que, em repouso, regiões cerebrais que desempenham funções semelhantes, mesmo distantes, apresentam uma correlação entre as flutuações de baixa frequência ($<0,1$ Hz) do sinal dependente do nível de oxigenação do sangue (BOLD, do inglês “*blood oxygenation level dependent*”) (45). Tais achados indicam que, em repouso, a atividade neuronal espontânea, ou intrínseca, oferece informações sobre a organização funcional do cérebro. Reforçando a validade biológica da informação oferecida pelo cérebro em repouso, o grupo do Prof. Marcus Raichle, na Washington University, demonstrou que durante o desempenho de tarefas o consumo da energia utilizada pelo cérebro aumenta menos de 5%, o que ilustra o enorme consumo de energia pela atividade neuronal espontânea e, conseqüentemente, a importância da atividade neuronal desenvolvida no repouso (46).

O método de RMcf-r avalia a oscilação da sinal BOLD enquanto o indivíduo não está executando nenhuma atividade (45-47). A técnica permite identificar interações entre regiões e sistemas analisando as correlações das séries temporais de uma região de interesse (no caso, NAcc e amígdala) com as de todas as outras regiões do cérebro (48,49). Este método determina quais “voxels” estão funcionalmente conectados à região de interesse sem os

problemas intrínsecos à RMf de tarefas, como a variabilidade em desempenho e esforço. Entende-se que regiões cerebrais com atividade espontânea correlacionada estão funcionalmente conectadas, enquanto regiões anti-correlacionadas estão associadas a objetivos antagônicos (47,50).

O cérebro humano está organizado em sistemas (ou redes) funcionais, que constituem a base para comportamentos complexos (47,51,52). Portanto, o estudo de conexões de regiões cerebrais específicas pode ajudar a esclarecer os correlatos neurais de comportamentos e transtornos específicos e a RMcf-r coloca-se como uma excelente ferramenta para este fim. Neste estudo foi aplicada a técnica de RMcf-r para se avaliar as conexões funcionais no NAcc e da amígdala no TCD e no TDAH. Além disto, avaliou-se a correlação entre a intensidade das conexões destas regiões e medidas de comportamento disruptivo e desatento/hiperativo.

1.3.1. CONECTIVIDADE FUNCIONAL DE REPOUSO DO NACC E DA AMÍGDALA

Um estudo de RMcf-r em indivíduos saudáveis avaliando a conectividade funcional do NAcc, dentre outras subregiões do estriado, encontrou que o NAcc estava positivamente conectado ao córtex orbitofrontal (COF), ao giro frontal inferior, ao giro temporal médio/inferior e a regiões implicadas em processamento emocional, como o giro parahipocampal e o córtex cingulado posterior (CCP)/precuneus (53). Por outro lado, o NAcc apresentou conectividade funcional negativa com regiões parietais superiores, geralmente implicadas com atenção (53). O NAcc exhibe, portanto, conectividade funcional positiva com regiões da *default network* (em português, “rede/network padrão”). Esta network é geralmente implicada com processos auto-referenciais, como sonhar acordado, reminiscência do passado e planejamento do futuro, e está envolvida com tomada de decisões (54). As conexões

negativas do NAcc encontradas no estudo de Di Martino et al. (53) fazem parte de uma network que, em repouso, apresenta anti-correlação com a *default network*, a chamada *task-positive network*. Este sistema está, por sua vez, implicado com processos de atenção e controle cognitivo (47,51). Os resultados do estudo de Di Martino et al. indicam, portanto, um envolvimento do NAcc com processos auto-referenciais e com tomada de decisões e um papel regulatório de processos cognitivos sobre o processamento de recompensas.

Roy et al. (55) avaliaram a conectividade da amígdala total, bem como de suas subdivisões. A amígdala estava positivamente conectada ao giro frontal medial, ao córtex cingulado anterior rostral (CCAr), a uma pequena região no CCA dorsal (CCAd), à insula, ao tálamo e ao estriado (55). As regiões conectadas negativamente à amígdala eram: giro frontal superior, giro frontal médio, CCP, percuneus, e lobos occipital e parietal (55). Roy et al. (55) também avaliaram a conectividade funcional de subregiões da amígdala e os resultados revelaram que subregiões distintas apresentavam padrões específicos de conectividade funcional de repouso. Provavelmente por incluir subregiões com diferentes padrões de conectividade, a avaliação da amígdala total revelou conexões difusas com regiões de diferentes networks; os resultados não revelaram interação clara com networks cerebrais específicas, como o NAcc.

1.4. CONECTIVIDADE FUNCIONAL DO NÚCLEO ACCUMBENS E DA AMÍGDALA NO TDAH E NOS TCD

Neste estudo aplicou-se a técnica de RMcf-r para avaliar a conectividade do NAcc e da amígdala nos TCD e no TDAH. A técnica de RMcf vem sendo amplamente usada para avaliar o neurodesenvolvimento normal (56,57), padrões normais de conectividade funcional (47,53,55) e também características de transtornos mentais e do neurodesenvolvimento

(13,58,59), mas poucos estudos avaliaram a conectividade funcional do NAcc e da amígdala nos TCD e no TDAH. Estudos utilizaram RMf de repouso ou de tarefas para avaliar conectividade funcional no NAcc e da amígdala nos TCD e no TDAH (13,40,44,60-73).

Tabela 1 – Estudos de conectividade funcional do NAcc no TDAH

Autor	Ano	Tipo de estudo	ROI	Tamanho amostral	Resultados
Costa Dias et al.	2013	RMcf-r	NAcc bilateral	TDAH-C = 35 DT = 64	TDAH-C: ↑CC+ do NAcc com CPFvm, ↑CC- com tálamo, giro pré-central e ínsula posterior; ↓CC- com giro frontal médio
				TDAH = 52 DT = 70	Correlação entre ↑conectividade NAcc-CPFa e intolerância a atraso de recompensas
Costa Dias et al.	2015	RMcf-r	NAcc E	TDAH = 42 DT = 63	TDAH: ↓CC+ com CPFam, GTM, CCP; ↓CC- com CPFdl, LPI, giro lingual; ↑CC- com tálamo; ↑CC+ com COF esquerdo
					Diferenças entre TDAH e DT variaram na análise de subgrupos homogêneos
Tomasi & Volkow	2012	RMcf-r	EV (dentre outras)	TDAH = 247 DT = 300	TDAH: ↑densidade de CC no estriado ventral; ↓CC do estriado ventral com precuneus, polo temporal e giro parahipocampal ; DT: correlação + entre densidade de CC no estriado ventral e desatenção
Oldehinkel et al.	2016	RMcf-r	NAcc (e outras divisões do estriado)	TDAH = 169 DT = 122	Nenhuma diferença entre grupos na CC do NAcc; nenhuma relação entre CC do NAcc e sintomas de TDAH
Posner et al.	2013	RMcf-r	EV D e E (dentre outras)	TDAH = 22 DT = 20	TDAH: ↓CC com COF E, hipocampo D CPFa D
					CC EV-COF correlacionada com labilidade emocional, mas não com déficits de atenção executiva

ROI = região de interesse; RMcf-r = ressonância magnética de conectividade funcional de repouso; NAcc = núcleo accumbens; EV = estriado ventral; E = esquerdo(a); D = direito(a); TDAH-C = transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, subtipo combinado; DT = desenvolvimento típico; TDAH = transtorno de déficit de atenção/hiperatividade; CC = conectividade; CPFvm = córtex pré-frontal ventromedial; CPFa = córtex pré-frontal anterior; CPFam = córtex pré-frontal anterior medial; GTM = giro temporal médio; CCP = córtex cigulado posterior; CPFdl = córtex pré-frontal dorsolateral; LPI = lóbulo parietal inferior; COF = córtex orbitofrontal

Estudos avaliando a conectividade funcional do NAcc no TDAH encontraram redução da conectividade positiva do NAcc/estriado ventral com: córtex orbitofrontal (COF), córtex

pré-frontal anterior (CPF_a), giro temporal médio, córtex cingulado posterior/precuneus, hipocampo, giro parahipocampal (13,66,68); redução da conectividade negativa com: regiões de controle ou regiões pertencentes à chamada *task positive network* (CPF dorsolateral, lóbulo parietal inferior, giro lingual), giro frontal médio (13,65); aumento da conectividade positiva com: COF/CPF ventromedial (CPF_{vm}), CPF_a; aumento da conectividade negativa com: tálamo, giro pré-central/lóbulo parietal inferior e ínsula posterior (13,65). Oldehinkel et al. (67) avaliaram a conectividade funcional de várias regiões do estriado (incluindo o NAcc) no TDAH e não encontraram nenhuma conexão atípica na análise categórica. Alguns estudos avaliaram a relação dimensional entre conectividade do NAcc e comportamento: Costa Dias et al (13) encontraram uma correlação entre a conectividade NAcc-CPF_a e aumento da desvalorização de recompensas adiadas; Posner et al (68) encontraram correlação entre reduzida conectividade estriado ventral-COF e labilidade emocional; Oldehinkel et al (67) não encontraram relação entre sintomas de TDAH ou desempenho motor e conectividade do NAcc. A **Tabela 1** resume os achados de estudos que avaliaram a conectividade funcional do NAcc em indivíduos com TDAH.

A maioria dos estudos analisando a conectividade funcional da amígdala no TDAH aplicou a técnica de RMcf-r. Um estudo de Hulvershorn et al. (69) avaliando indivíduos com TDAH e níveis alto e baixo de labilidade emocional não encontrou alterações na conectividade funcional da amígdala comparando-se a indivíduos com DT. Outros estudos encontraram que o TDAH estava associado a aumento da conectividade funcional da amígdala com: rede afetiva, CPF lateral e giro pré-central; e a redução da conectividade da amígdala com: giro occipital médio, núcleo lentiforme, giro pós-central, córtex motor primário (em crianças com TDAH e transtorno de desenvolvimento da coordenação), e COF (40,70-72). Alguns estudos analisaram a relação entre conectividade da amígdala e sintomas/comportamentos no TDAH e encontraram conectividade atípica da amígdala

associada a: desatenção (amígdala-giro pré-central) (73); problemas de conduta, agressividade e pior funcionamento global (amígdala-rede afetiva) (71); e labilidade emocional (amígdala-CPF medial, amígdala-ínsula posterior, amígdala-giro temporal superior) (69). A **Tabela 2** resume os achados de estudos que avaliaram a conectividade funcional da amígdala em indivíduos com TDAH.

Tabela 2 – Estudos de conectividade funcional da amígdala no TDAH

Autor	Ano	Tipo de estudo	ROI	Tamanho amostral	Resultados
Hulvershorn et al.	2014	RMcf-r	Amígdala D e E	TDAH ↑LE = 18 TDAH ↓LE = 20 DT = 19	Nenhuma diferença entre grupos na CC da amígdala; correlação + entre LE e CC amígdala-CPFm; correlação - entre LE e CC da amígdala com ínsula/GTS e ínsula posterior
Hwang et al.	2015	RMf (tarefa afetiva)	Amígdala D	TDAH = 36 DT = 35	TDAH: ↓CC com GOM, núcleo lentiform esquerdo em resposta a estímulo +; ↓CC giro pós-central em resposta a estímulo neutro
Ho et al.	2015	RMcf-r	Amígdala D e E	TDAH = 15 DT = 12	TDAH: ↑CC da amígdala D e E com network afetiva Correlação + entre CC da amígdala e problemas de conduta e agressividade; correlação - entre CC da amígdala e funcionamento global
Posner et al.	2011	RMf (tarefa relacionada a medo)	Amígdala D e E (dentre outras)	TDAH = 15 DT = 15	TDAH: ↑CC da amígdala D e E com CPF lateral
McLeod et al.	2014	RMcf-r	Córtex motor primário	TDC = 7 TDAH = 21 TDC+TDAH = 18 DT = 23	TDC com ou sem TDAH = ↓CC entre córtex motor primário e amígdala
Cocchi et al.	2012	RMcf-r	Amígdala (dentre outras)	TDAH = 16 DT = 18	TDAH: ↓CC entre amígdala E e COF E; ↑CC entre amígdala E e giro pré-central D Correlação negativa entre CC amígdala-giro pré-central e sintomas de desatenção

ROI = região de interesse; RMcf-r = ressonância magnética de conectividade funcional de repouso; RMf = ressonância magnética funcional; E = esquerdo(a); D = direito(a); TDAH = transtorno de déficit de atenção/hiperatividade; ↑LE = alta pontuação de labilidade emocional; ↓LE = baixa pontuação de labilidade emocional; TDC = transtorno do desenvolvimento da coordenação; DT = desenvolvimento típico; CC = conectividade; CPFm = córtex pré-frontal medial; GTS = giro temporal superior; GOM = giro occipital médio; CPF = córtex pré-frontal; COF = córtex orbitofrontal

Tabela 3 – Estudos de conectividade funcional da amígdala nos TCD

Autor	Ano	Tipo de estudo	ROI	Tamanho amostral	Resultados
Finger et al.	2012	RMcf-r	Amígdala E	TC/TOD+TP = 15 DT = 16	TC/TOD+TP: ↓CC da amígdala com CPF e GTS
Marsh et al.	2011	RMf (tarefa de julgamento moral)	Amígdala D	TC/TOD+TP = 14 DT = 14	TC/TOD+TP: ↓CC da amígdala com COF, córtex parietal inferior, córtex temporal
White et al.	2006	RMf (jogo de imparcialidade)	Amígdala D e E	TCD = 30 DT = 26	TCD: ↓CC entre amígdala D e CPFvm em condições de provocação
Marsh et al.	2008	RMf (tarefa relacionada a medo)	Amígdala D	TC/TOD+TEPSL = 12 TDAH = 12 DT = 12	TCD: ↓CC entre amígdala e CPFvm, comparado a TDAH TEPSL: correlação - entre CC amígdala-CPFvm e pontuações de traços de psicopatia
Bebko et al.	2015	RMcf-r	Amígdala bilateral	DE = 48 (incluindo TCD) DT = 18	Nenhuma diferença entre os grupos de transtornos e DT Correlação - entre CC amígdala-ínsula posterior E e desregulação emocional e entre CC amígdala-ínsula posterior D e sintomas depressivos
Hwang et al.	2016	RMf (tarefa afetiva)	Amígdala D	TCD/↑TEPSL = 18 TCD/↓TEPSL = 17	TCD/↓TEPSL: ↓CC da amígdala com giro frontal inferior E, CCP E, caudado E e ínsula E, em resposta a estímulo emocional TCD/↑TEPSL: ↑CC da amígdala com o caudado em resposta a estímulo positivo

ROI = região de interesse; RMcf-r = ressonância magnética de conectividade funcional de repouso; RMf = ressonância funcional; E = esquerdo(a); D = direito(a); TC = transtorno de conduta; TOD = transtorno de oposição desafiante; TP = traços psicopáticos; DT = desenvolvimento típico; TCD = transtornos do comportamento disruptivo; TEPSL = traços de emoção prossocial limitada; TDAH = transtorno de déficit de atenção/hiperatividade; DE = desregulação emocional; CC = conectividade; CPF = córtex préfrontal; GTS = giro temporal superior; CPFvm = córtex pré-frontal ventromedial; CCP = córtex cingulado posterior

Considerando os TCD, estudos avaliaram a conectividade funcional da amígdala usando RMf de repouso (60,64) ou RMf tradicional (com tarefas) (44,61-63). Os estudos encontraram redução da conectividade entre amígdala e: CPFvm/COF, córtex temporal superior, córtex parietal inferior, córtex cingulado posterior e ínsula (44,60-63). Um estudo

de Bebkö et al. (64) não encontrou associação entre conectividade da amígdala e categorias diagnósticas, que incluíram, entre outras, TDAH e TCD, mas encontraram uma correlação inversa entre a conectividade amígdala-insula posterior e desregulação emocional e sintomas depressivos. Não foi encontrado nenhum estudo avaliando a conectividade funcional do NAcc nos TCD. A **Tabela 3** resume os achados de estudos que avaliaram a conectividade funcional da amígdala em indivíduos com TCD.

Em resumo, os resultados acima sugerem uma sobreposição das alterações na conectividade funcional do NAcc e da amígdala entre os transtornos, como exemplo, cita-se a conectividade atípica entre amígdala e CPFvm encontrada tanto nos TCD quanto no TDAH (60-63,69,73). Por outro lado, alguns achados sugerem especificidades no envolvimento da conectividade do NAcc e da amígdala nos diferentes transtornos, por exemplo: conectividade atípica entre amígdala e córtex temporal nos TCD (60,61), conectividade atípica entre amígdala e giro pré-central no TDAH (72,73) e conectividade atípica entre NAcc e CCP no TDAH (65,66).

No entanto, alguns destes estudos apresentam limitações importantes. Primeiro, a maioria deles não implementou um controle rigoroso de movimentos transitórios de cabeça (ou micromovimentos), que podem influenciar o sinal BOLD e criar correlações espúrias em dados de RMcf-r (74). Segundo, apenas um estudo comparou diretamente crianças com TDAH a crianças com TCD, e encontrou conectividade reduzida entre a amígdala e o CPFvm nos TCD comparados ao TDAH (63). Terceiro, a maioria dos estudos avaliou amostras não comunitárias, portanto os resultados podem ser confundidos por gravidade de transtorno, comorbidade com múltiplos transtornos psiquiátricos e fatores de risco ambientais. A heterogeneidade dos grupos analisados pode também responder por parte das inconsistências e pelos resultados negativos. As inconsistências dos resultados podem também estar

relacionadas a outras diferenças metodológicas: inclusão nas análises de variáveis controle que poderiam influenciar os resultados, como idade, sexo e movimento de cabeça; ferramenta utilizada para segmentar as regiões de interesse.

Neste estudo, estratégias foram implementadas para minimizar as limitações encontradas em estudos anteriores. Crianças e adolescentes foram recrutadas da comunidade e incluídas se classificadas como apresentando TCD, TDAH ou DT (desenvolvimento típico). O recrutamento na comunidade permitiu a inclusão de uma amostra com maior representatividade da população afetada pelos transtornos e menos sujeita à influência de multi-morbidade, gravidade dos transtornos e uso de medicação, comuns em amostras clínicas. A inclusão de crianças com TDAH e com TCD no mesmo estudo permitiu comparar os transtornos e avaliar alterações da conectividade funcional do NAcc e da amígdala potencialmente específicas de cada transtorno. Além disto, neste estudo o movimento de cabeça foi rigorosamente controlado, assim como potenciais variáveis de confusão, aumentando a confiabilidade dos resultados.

1.5. ABORDAGEM DIMENSIONAL COMO ESTRATÉGIA PARA SUPERAR LIMITAÇÕES DAS CATEGORIAS DIAGNÓSTICAS

Atualmente tem-se discutido amplamente como as categorias diagnósticas não representam apropriadamente grupos neurobiológicos (75). Pacientes que apresentam perfis clínicos bastante diversos podem ser diagnosticados com o mesmo transtorno (76,77). Por outro lado, pacientes que apresentam sintomas e traços de comportamento semelhantes podem apresentá-los devido a alterações em vias neurobiológicas distintas. Tradicionalmente, os estudos em neurociência e transtornos psiquiátricos partem das categorias diagnósticas, definidas a partir de critérios de sintomas, em busca da psicopatologia. Esta metodologia

esbarra na heterogeneidade das populações com transtornos psiquiátricos, e mesmo na da população saudável. Por esta razão, a busca por biomarcadores em psiquiatria não tem sido bem sucedida (77). Pensando nisto, o *National Institute of Mental Health*, agência americana financiadora de pesquisa em saúde mental, lançou o projeto chamado *Research Domain Criteria* (RDoC, em tradução livre: Critérios de Domínio de Pesquisa). O RDoC inverte o paradigma de pesquisa, visando investigar novas formas de classificar doenças mentais a partir de medidas neurobiológicas e dimensões de comportamento observáveis (75,78). O primeiro passo proposto pelo RDoC é investigar sistemas cerebrais envolvidos com funções comportamentais específicas, por exemplo: circuitos de recompensa, medo, memória operacional (78). O segundo passo envolve considerar a psicopatologia a partir de diferentes graus de acometimento de sistemas específicos, levando-se também em conta as interações entre diversos sistemas (78).

Considerando este novo paradigma de pesquisa, neste estudo, em complemento à abordagem categórica comparando os grupos (TCD, TDAH e DT) entre si, foi também implementada uma abordagem dimensional, que avaliou a neurobiologia associada a comportamentos que cruzam as categorias diagnósticas. Especificamente, foi investigada a correlação entre conectividade funcional do NAcc e da amígdala e intensidade de comportamentos disruptivos e desatento/hiperativo. Esta abordagem contribui para elucidar os sistemas cerebrais envolvidos na implementação destes comportamentos. O objetivo de se implementar ambas as abordagens foi permitir uma avaliação ampla da neurobiologia dos TCD e do TDAH, por um lado avaliando os correlatos das categorias diagnósticas e possíveis características específicas dos transtornos e, por outro lado, avaliando os correlatos de comportamentos não específicos mas comuns às duas categorias de transtornos.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESES

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Caracterizar a conectividade funcional do núcleo accumbens e da amígdala em crianças com TDAH e TCD e a relação com comportamentos característicos e comuns a ambos os transtornos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Investigar conexões funcionais atípicas do NAcc em crianças com TDAH através da comparação com grupo DT.
2. Investigar conexões funcionais atípicas do NAcc em crianças com TCD através da comparação com grupo DT.
3. Investigar padrões de conectividade funcional do NAcc específicos a crianças com TDAH e com TCD através da comparação entre os grupos.
4. Investigar conexões funcionais atípicas da amígdala em crianças com TDAH através da comparação com grupo DT.
5. Investigar conexões funcionais atípicas da amígdala em crianças com TCD através da comparação com grupo DT.
6. Investigar padrões de conectividade funcional da amígdala específicos a crianças com TDAH e com TCD através da comparação entre os grupos.
7. Avaliar a correlação entre conectividade funcional do NAcc e dimensões de comportamento disruptivo e desatento/hiperativo.
8. Avaliar a correlação entre conectividade funcional da amígdala e dimensões de comportamento disruptivo e desatento/hiperativo.

2.3. HIPÓTESES

A hipótese geral desta tese era de que a conectividade do NAcc e da amígdala estaria alterada tanto nos TCD quanto no TDAH, considerando que ambos transtornos estão associados a prejuízo no processamento de recompensas e emoções. Especificamente em crianças com TDAH, esperávamos encontrar redução da conectividade do NAcc com o CPFvm e o CCP, considerando a consistência deste achado em estudos prévios. Além disto, esperávamos encontrar conectividade funcional da amígdala reduzida com CPFvm e aumentada com regiões motoras. Em crianças com TCD, esperávamos que a conectividade funcional da amígdala estaria alterada com o CPFvm e com regiões do córtex temporal. Apesar de haver uma lacuna na literatura em relação à conectividade funcional do NAcc nos TCD, nossa hipótese é de que o NAcc apresentaria conectividade atípica a regiões da *default network*. Nós também esperávamos que a conectividade funcional do NAcc e da amígdala seria diferente entre crianças com TCD e com TDAH, reforçando que cada transtorno apresenta padrões específicos de conectividade (e de alterações de conectividade) do NAcc e da amígdala. Finalmente, nós prevíamos que o grau de comprometimento do comportamento estaria correlacionado com a intensidade das conexões entre regiões subcorticais (NAcc e amígdala) e corticais.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. DESENHO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS

Este é um estudo caso-controle, observacional e transversal. Este estudo foi executado no contexto do projeto “Coorte de escolares de alto risco para o desenvolvimento de psicopatologia e resiliência na infância e adolescência”, que integra o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Psiquiatria do Desenvolvimento para Infância e Adolescência (INCT-INPD), coordenado pelos Profs. Eurípedes Constantino Miguel (da Universidade de São Paulo – USP) e Luis Augusto Rohde (da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS), e do qual o Prof. Guilherme V. Polanczyk (também da USP) é Diretor Executivo. O planejamento e a coleta de dados de imagem cerebral do estudo são coordenados pelos Profs. Rodrigo Bressan (da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP) e Andrea Jackowski (também da UNIFESP). Este estudo está vinculado ao subprojeto intitulado “A intervenção baseada em evidências para problemas emocionais e de comportamento em crianças evita diagnósticos psicopatológicos?”, que recebeu aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa em 26/03/2009, sob número de Protocolo de Pesquisa 0192/09 (**Apêndice A**). Todos os participantes e seus responsáveis foram informados sobre todos os procedimentos; os participantes (menores) ofereceram consentimento e responsáveis assinaram Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) antes do início de qualquer etapa do estudo. O **Apêndice B** apresenta o TCLE da etapa de neuroimagem.

A Coorte de Alto Risco tem como objetivo principal compreender as trajetórias de desenvolvimento de transtornos mentais através do acompanhamento de crianças de escolas públicas em dois centros, São Paulo – SP e Porto Alegre – RS. O projeto está em andamento, atualmente realizando avaliações longitudinais. Este estudo utilizou dados demográficos, clínicos, neuropsicológicos e de imagem cerebral já coletados na avaliação basal.

3.2. AMOSTRAGEM

Para a Coorte de Alto Risco crianças e adolescentes com idade entre 7 e 15 anos foram recrutados de 57 escolas da rede estadual de ensino de São Paulo, SP e Porto Alegre, RS. A fase de avaliação basal do projeto constituiu-se de 6 etapas principais. O artigo de Salum et al. (2015) descreve com detalhes a fase de avaliação basal da Coorte de Alto Risco (79). A **Figura 3** apresenta um fluxograma ilustrando a inclusão de participantes na Coorte de Alto Risco.

Na **etapa de triagem**, 9937 crianças foram triadas para a presença de sintomas psiquiátricos e história familiar de doença psiquiátrica em escolas públicas de São Paulo, SP e Porto Alegre, RS. Em seguida, foi realizada a **etapa de seleção**, em que foi selecionada uma subamostra aleatoriamente ($n = 958$) e uma subamostra considerada de alto-risco para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos ($n = 1554$). Foram selecionadas 2512 crianças nesta etapa.

Na **etapa de avaliação domiciliar** ($n = 2512$) crianças e seus pais foram avaliados por profissional treinado para identificação de diagnóstico psiquiátrico. Foram também aplicadas escalas que avaliaram: comportamento, transtorno mental nos pais, nível socioeconômico, fatores de risco psiquiátricos e tratamento.

Na **etapa escolar** ($n = 2401$), avaliações clínicas e neuropsicológicas foram realizadas com a criança, na escola, por profissionais treinados. Nesta etapa, psicólogos realizaram avaliação neuropsicológica ampla, que incluiu quociente de inteligência (QI) estimado, testes de processamento temporal, disfunção executiva inibitória, medidas de intolerância ao atraso de recompensa (do inglês *delay-aversion task*), entre outros testes que avaliaram funções executivas. Testes fonológicos também foram aplicados nesta etapa. Desta etapa, os

resultados da escala *Wechsler Intelligence Scale for Children*[®] – Third Edition (WISC-III[®]) foram de interesse para este estudo. Houve também uma **etapa de avaliação genética**, cujos dados não foram incluídos neste estudo.

Figura 3 – a Fluxograma da “Coorte de escolares de alto risco para o desenvolvimento de psicopatologia e resiliência na infância e adolescência”

Por último, uma sub-amostra de 750 crianças foi convidada para **etapa de neuroimagem e busca de biomarcadores**. Setecentas e quarenta e uma crianças foram submetidas a sessão de ressonância magnética (RM), que coletou dados funcionais de

repouso, imagem estrutural e imagens por tensor de difusão (do inglês *Diffusion Tensor Imaging*). A duração total da sessão foi de 28 minutos. Além disto foram coletadas amostras sanguíneas, que não foram usadas neste estudo. Os dados de RM funcional de repouso eram de interesse para o presente estudo e as imagens estruturais foram utilizadas para registro das imagens funcionais. Seiscentas e vinte e nove crianças tiveram sessão de RM bem sucedida, com dados potencialmente aproveitáveis; as demais não completaram a sessão ou foram excluídas devido a movimento durante a coleta de imagens (excluídas crianças com deslocamento médio da cabeça > 3mm). Quinhentos e trinta e nove participantes classificados como apresentando TC, TOD e/ou TDAH, ou como apresentando desenvolvimento típico (DT; indivíduos sem transtornos psiquiátricos) eram de interesse para este estudo e tiveram suas imagens pré-processadas. Sete indivíduos foram excluídos devido a anormalidades cerebrais anatômicas e 86 devido a erros no pré-processamento que impossibilitaram o uso da imagem; 163 foram excluídos devido a movimento excessivo da cabeça durante a coleta (veja a seção “Processamento das imagens” abaixo). Portanto, 283 participantes foram considerados nas análises.

Dos 283 participantes incluídos, 25 eram diagnosticados com TDAH-sem TCD comórbido, 9 com TCD e TDAH comórbidos e 13 com TCD-sem TDAH comórbido e 236 não apresentavam diagnóstico psiquiátrico. Cento e vinte e oito participantes foram avaliados em Porto Alegre (centro 1) e 155 em São Paulo (centro 2). A **Figura 4** exibe um fluxograma apresentando o processo de inclusão de participantes neste estudo.

Inicialmente todas as crianças com TCD foram incluídas em um mesmo grupo, para se investigar o efeito destes transtornos. Portanto, os participantes foram classificados em 3 grupos: TDAH, sem comorbidade com TCD ($n = 25/ n_{\text{centro 1}} = 16$), TCD ($n = 22/ n_{\text{centro 1}} = 16$) e DT ($n = 236/ n_{\text{centro 1}} = 96$). Em seguida, os participantes com TCD e TDAH comórbidos

foram excluídos, resultando em um grupo com TCD sem comorbidade com TDAH, ao qual se referirá como TCD_{puro} (n = 13).

Figura 4 – Fluxograma: inclusão de participantes. A figura sintetiza a inclusão e exclusão de participantes deste estudo, após seleção de participantes para a etapa de Neuroimagem. 750 crianças foram convidadas a participar desta etapa, mas apenas 741 aceitaram e foram submetidas a RM.

3.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão para todos os participantes foram:

- Idade entre 6 e 12 anos na época da triagem;
- Diagnóstico de TDAH, TOD ou TC de acordo com critérios do DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*) (2), para os grupos de indivíduos com transtornos;
- Ausência de diagnóstico psiquiátrico de acordo com o DSM-IV-TR para o grupo DT;
- Interesse em participar do estudo e em ser submetido a sessão de neuroimagem, precedida por sessão de treinamento e dessensibilização.

3.2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão para todos os participantes foram:

- Presença ou antecedente de doença neurológica, trauma craniano ou neurocirurgia;
- Presença de qualquer condição que contra-indicasse realização de exame de RM, como: marca-passo, implantes ou cliques metálicos, implante coclear ou presença de metal no corpo;
- Presença de lesões ou alterações cerebrais estruturais visíveis na inspeção das imagens estruturais;
- Presença de qualquer transtorno psiquiátrico de acordo com o DSM-IV-TR para o grupo DT;
- Excesso de movimento durante a aquisição de imagens observado pelo avaliador.

3.2.3. ANÁLISES ESTATÍSTICAS EMPREGADAS

Os três grupos de participantes (TCD, TDAH e DT) foram comparados em relação às medidas demográficas, clínicas e de comportamento. A principal análise estatística empregada foi a Análise de Variância (ANOVA; do inglês *Analysis of Variance*) para se comparar as médias de variáveis contínuas entre os grupos. Variáveis que atingiram nível de significância menor ou igual a 0,05 foram analisadas com teste de Tukey para comparação das médias entre pares de grupos. O critério de nível de significância estabelecido para todas as análises foi menor ou igual a 0,05.

O teste qui-quadrado foi aplicado para comparações de proporções de variáveis categóricas. Nos casos de comparações de proporções em que a condição de “amostra suficientemente grande” (i.e. no máximo 20% das contagens esperadas [nas células da tabela de contingência] poderia ser menor que 5) não foi satisfeita, aplicou-se o teste exato de Fisher.

Todas as comparações de dados demográficos/clínicos foram feitas entre os 3 grupos, com exceção das proporções de indivíduos com diagnóstico comórbido e da distribuição das apresentações do TDAH. Neste dois casos foram comparados os grupos TCD e TDAH apenas, e em ambos foi aplicado o teste qui-quadrado.

As análises estatísticas foram efetuadas utilizando-se o *IBM® SPSS® Statistics* para Macintosh, versão 20.0 (80). As análises estatísticas relacionadas às imagens de RM são descritas posteriormente.

3.3. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

Diagnósticos psiquiátricos foram investigados utilizando-se a versão em português brasileiro da ferramenta DAWBA (*Development and Well-Being Assessment*) (81,82), administrada a um dos pais ou responsável. A ferramenta consiste num conjunto de entrevistas e questionários para avaliação da presença de transtornos psiquiátricos em indivíduos de 5 a 17 anos. O diagnóstico psiquiátrico foi determinado de acordo com critérios do DSM-IV-TR (2). Crianças e adolescentes com diagnóstico de TOD, TC e TDAH e crianças com desenvolvimento típico (DT) foram incluídas neste estudo.

O instrumento CBCL (*Child Behavior Checklist*) (83) traduzido para o português (84) foi administrado a um dos pais ou responsável no dia da sessão de RM, visando avaliar dimensões e gravidade de psicopatologia. Três dimensões foram consideradas neste estudo e correlacionadas com conectividade funcional cerebral. São elas: problemas de atenção (inclui sintomas de desatenção e hiperatividade/impulsividade), comportamento de quebra de regras (i.e., problemas de conduta) e comportamento agressivo. A proximidade temporal entre a aplicação do CBCL e a sessão de RM aumenta a confiabilidade das correlações entre pontuações do instrumento e conectividade funcional. Também foram investigados no dia da sessão de RM: lateralidade e uso de medicação psicotrópica.

QI foi estimado a partir dos subtestes de vocabulário e design de blocos do *Wechsler Intelligence Scale for Children*[®] – *Third Edition* (WISC-III[®]) (85), utilizando-se normas brasileiras (86). Por se tratar de uma amostra comunitária, não se aplicou um ponto de corte para exclusão de participantes de acordo com o QI.

Nível socioeconômico foi determinado de acordo com o “Critério de Classificação Econômica Brasil”, elaborado pela ABEP (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa)

(87). Os participantes foram classificados em níveis baixo (classes E e D), médio (classes C e B) ou alto (classe A).

3.4. AQUISIÇÃO DE IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

No mesmo dia da sessão de RM, antes da coleta, os participantes passaram por uma sessão de treinamento, que consistiu de atividades recreativas para simulação e dessensibilização. Este procedimento permitiu que os participantes ficassem íntimos com os processos de coleta e conseguissem se sentir mais confortáveis e movimentar menos a cabeça. Também antes de iniciada a sessão de RM, os participantes e os responsáveis passaram por entrevista para investigar a presença de contraindicações para realização do exame.

Imagem de RM foi coletada em máquinas GE[®] de 1.5T (Signa HDX e HD), na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, ou no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, em São Paulo. Foi aplicado o mesmo protocolo para coleta de imagens nas duas instituições e foi realizado um procedimento de calibração para garantir a compatibilidade entre as imagens coletadas em centros diferentes.

Uma imagem estrutural de alta resolução (*Three-Dimensional Fast Spoiled Gradient Echo*, ou 3D FSPGR), *T1-weighted*, foi coletada. A sequência *T1-weighted* durou 6 minutos e 14 segundos; consistiu de até 160 fatias axiais e foi coletada com os seguintes parâmetros: TR = 10.91 ms; TE = 4.2 ms; espessura da fatia = 1.2 mm; gap = 0.5 mm; ângulo de inclinação = 15°; tamanho da matriz = 256 x 196. Imagem funcional, *BOLD-weighted*, foi coletada em repouso, em plano oblíquo, usando imagem *echo-planar T2*-weighted*, com os seguintes parâmetros: TR = 2000 ms, TE = 30 ms, ângulo de inclinação = 80°, FOV=240mm, 26 fatias cobrindo todo o cérebro, espessura da fatia = 4 mm, resolução *in-plane* = 3x3mm. Os

primeiros 10 segundos de dados funcionais foram descartados para aguardar estabilização da magnetização. A sessão de RMf de repouso teve duração de 6 minutos, durante os quais os participantes foram instruídos a ficar parados e focar numa cruz de “fixação” no centro da tela.

3.5. PROCESSAMENTO DAS IMAGENS

Inúmeros passos de pré-processamento foram aplicados às imagens de RMf, para reduzir artefatos (88): (a) remoção de um espícula central gerada pelo deslocamento do sinal de RM; (b) correção das diferenças de intensidade entre fatias pares e ímpares, atribuídas a aquisição intercalada sem intervalos; (c) correção de movimento de cabeça; (d) normalização da intensidade do sinal para uma moda de 1000. Os dados funcionais foram transformados para o atlas Talairach (89) através da imagem estrutural, em uma grade de 3 mm³, combinando correção para movimento e transformação em um única interpolação. Todas as operações subsequentes foram realizadas nas imagens registradas ao atlas.

Para se realizar as análises de conectividade, etapas adicionais de pré-processamento foram aplicadas seguindo métodos bem aceitos e amplamente usados, com o objetivo de reduzir variações espúrias que provavelmente não refletem atividade neuronal (46,47,58,90). As etapas foram: (a) aplicação de um filtro de *band-pass* ($0.009 \text{ Hz} < f < 0.08 \text{ Hz}$); (b) regressão de 6 parâmetros obtidos a partir da correção do movimento de cabeça; (c) regressão da média de sinal do cérebro todo; (d) regressão da média do sinal ventricular; (e) regressão da média do sinal da substância branca; (f) regressão dos 6 parâmetros de movimento obtidos da correção do movimento de cabeça. Regressão dos termos da derivada de primeira ordem para os sinais do cérebro todo, dos ventrículos e da substância branca também foi incluída no

pré-processamento de conectividade e todos os regressores foram filtrados com o mesmo filtro de *band-pass* (91). Programas e softwares desenvolvidos na Oregon Health & Science University em Portland, OR (EUA) e na Washington University em Saint Louis, MO (EUA) foram usados para o processamento das imagens e análises estatísticas.

Foram aplicados dois métodos para controlar para movimento da cabeça: (1) exclusão de participantes baseado num limiar de RMS (*Root Mean Square*); (2) remoção de volumes de acordo com um parâmetro de movimento volume-a-volume e exclusão subsequente de participantes com remoção de volumes além de um limite. No primeiro método (tradicional), foram usados 6 parâmetros de movimento necessários para realinhar a cabeça a um volume de referência para o cálculo de valores de RMS para translação e rotação nos eixos x, y e z em milímetros. O RMS total foi calculado para cada participante e participantes com RMS maior que 1,5 mm foram excluídos.

O segundo método, mais recente, mas bem descrito e aceito foi introduzido por Power et al. (74), visa eliminar a influência de micro-movimentos de cabeça nas correlações. Power et al. demonstraram que micro-movimentos da cabeça podem promover mudanças amplas do sinal BOLD e gerar correlações espúrias entre regiões (74). Este método consiste em excluir volumes de acordo com o deslocamento da cabeça de um volume para outro (FD, do inglês: *frame-to-frame displacement*), a partir de 6 parâmetros de corpo rígido. FD foi calculado de acordo com Power et al (74) e Fair et al (92), através da fórmula:

$$FD_i = |\Delta d_{ix}| + |\Delta d_{iy}| + |\Delta d_{iz}| + |\Delta \alpha_i| + |\Delta \beta_i| + |\Delta \gamma_i|,$$

onde $\Delta d_{ix} = d(i-1)_x - d_{ix}$ e assim por diante para os outros 5 parâmetros.

Volumes foram removidos se $FD > 0.3$ mm, e 1 volume antes e 2 volumes depois do volume removido foram também excluídos para levar em conta o efeito temporal (74). Só

foram incluídos participantes com pelo menos 4 minutos (ou 240 segundos) de dados remanescentes após a remoção de volumes. Após a exclusão de indivíduos com excesso de movimento ($n = 163$), 283 participantes (TDC: $n = 22$; TDAH: $n = 25$; DT: $n = 236$) foram incluídos na análise. O tempo de dados remanescentes foi usado como covariável nas análises para se levar em conta a influência do movimento nos resultados.

3.6. SEGMENTAÇÃO DAS REGIÕES DE INTERESSE

Regiões de interesse (ROIs, do inglês: *regions of interest*), NAcc e amígdala direitos e esquerdos, foram obtidas para todos os participantes incluídos, utilizando-se *FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool* (FIRST), distribuído com *FMRIB Software Library* (FSL) (93). As ROIs direita e esquerda foram combinadas em uma ROI bilateral para cada região, gerando uma ROI para o NAcc e uma para a amígdala. A segmentação de todos os participantes foi inspecionada visualmente para garantir que o processo funcionou corretamente.

As ROIs foram criadas em espaço nativo e convertidas subsequentemente para o espaço do atlas Talairach, em uma grade de 3 mm^3 , semelhante ao que foi feito com os dados funcionais. Todas as operações subsequentes foram realizadas nas ROIs convertidas para Talairach. A **Figura 5** ilustra as ROIs para um dos participantes.

Regiões de Interesse

Núcleo accumbens

Amígdala

Figura 5 – Regiões de interesse (ROIs): Núcleo Accumbens e Amígdala. Núcleo accumbens e amígdala esquerdos e direitos foram segmentados utilizando-se a ferramenta FIRST, do software FSL. Em seguida as regiões foram agrupadas em ROIs bilaterais para cada região, originando uma ROI para o núcleo accumbens e uma para a amígdala. A figura apresenta as ROIs para um dos participantes.

3.7. ANÁLISES DE DADOS DE RMf DE REPOUSO

Para as análises dos dados de RMf de repouso foram usados programas desenvolvidos na Oregon Health & Science University e na Washington University em Saint Louis.

Para cada participante as séries temporais do sinal BOLD de cada ROI foram correlacionadas com todas as outras regiões cerebrais (ou voxels), gerando um coeficiente de

correlação para cada voxel. Em seguida, para cada ROI, em cada grupo foi aplicado teste T de uma amostra para gerar mapas de conectividade funcional para os grupos (TCD, TDAH e DT). Os coeficientes de correlação foram transformados em escores z através da transformação de Fisher, portanto os mapas de conectividade funcional apresentam os escores z .

3.7.1. ABORDAGEM CATEGÓRICA: COMPARAÇÕES ENTRE GRUPOS

Os grupos TCD, TDAH e TCD_{puro} foram comparados ao grupo DT para investigar alterações na conectividade funcional do NAcc e da amígdala nas categorias diagnósticas. Os grupos TCD e TCD_{puro} foram comparados ao grupo TDAH para investigar diferenças na conectividade funcional entre as categorias diagnósticas e identificar possíveis padrões específicos de conectividade funcional do NAcc e da amígdala.

Na abordagem categórica foram aplicadas análises covariadas para controlar para efeitos de variáveis que poderiam influenciar a relação entre grupo e conectividade. Desta forma, as seguintes variáveis foram inseridas no modelo: idade, sexo, centro e tempo remanescente de dados (em segundos, após removidos volumes devido a movimento). As seguintes comparações foram avaliadas para cada ROI (i.e. NAcc e amígdala): DT – TCD, DT – TDAH, DT – TCD_{puro}, TDAH – TCD e TDAH – TCD_{puro}. Simulação de Monte Carlo foi implementada para corrigir para comparações múltiplas. Foram adotados os limiares de 13 voxels e $z > 3,00$ para os *clusters*.

As análises foram realizadas utilizando-se um software desenvolvido na Washington University e resultados foram mapeados à superfície do atlas PALS-B12, utilizando-se o

software Caret (94). Coordenadas dos picos dos *clusters* encontrados nas comparações foram classificadas através do *applet* do banco de dados Talairach Daemon (95).

3.7.2. ABORDAGEM DIMENSIONAL: CORRELAÇÃO ENTRE CONECTIVIDADE FUNCIONAL E COMPORTAMENTO

Nas análises com abordagem dimensional, todos os participantes foram analisados em conjunto. Em cada voxel os coeficientes de correlação com a ROI, transformados em Z de Fisher, foram correlacionados às pontuações do CBCL. Três dimensões do CBCL foram analisadas e correlacionadas com conectividade funcional: problemas de atenção (desatenção e hiperatividade/impulsividade), comportamento agressivo e comportamento de quebra de regras.

Novamente foram implementadas análises de covariância para controlar os efeitos de: idade, sexo, centro e tempo remanescente de dados. Simulação de Monte Carlo foi novamente implementada para corrigir por comparações múltiplas ($p < 0.05$; limiar do cluster = 13 voxels; $z > 3.00$). A abordagem dimensional gerou 3 mapas para cada ROI; os voxels exibidos nos mapas são os voxels que apresentam correlação estatisticamente significativa entre conectividade à ROI e pontuações do comportamento.

As análises foram realizadas utilizando-se um software desenvolvido na Washington University e resultados foram mapeados à superfície do atlas PALS-B12, utilizando-se o software Caret (94). Coordenadas dos picos dos *clusters* encontrados nas comparações foram classificadas através do *applet* do banco de dados Talairach Daemon (95).

4. RESULTADOS

As análises deste estudo podem ser divididas em duas partes principais. Primeiro, foi implementada uma abordagem categórica (tradicional) para determinar as conexões funcionais do NAcc e da amígdala que estão em média atípicas em crianças com TCD e com TDAH, comparadas a crianças com DT, ou que diferenciam TCD e TDAH. Em seguida, foi realizada uma abordagem dimensional, que consistiu em correlacionar conectividade funcional do NAcc e da amígdala com dimensões de comportamento (comportamento agressivo, problemas de conduta e desatenção/hiperatividade), para avaliar os correlatos neurais de comportamentos atípicos relacionados aos TCD e TDAH mas não específicos dos transtornos.

4.1. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

As características clínicas e demográficas dos participantes incluídos nas análises estão exibidas na **Tabela 4** e no **Anexo A**. Os participantes foram inicialmente classificados em 3 grupos principais: TCD (n=22), TDAH (n=25) e DT (n=236).

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ao nível socioeconômico. Houve diferença em relação à lateralidade com o grupo DT apresentando maior proporção de indivíduos destros. Um número muito pequeno de participantes tinha feito uso de medicação psicotrópica no último mês (n = 5), sendo que a proporção no grupo TDAH foi estatisticamente maior do que nos outros grupos.

Tabela 4 – Características clínicas e demográficas

Variável	DT		TCD		TDAH		p
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
Idade	11,03	1,95	11,43	1,62	11,17	1,49	0,612 ^a
Tempo remanescente de dados ¹	307,37	32,95	307,09	36,61	305,52	35,28	0,966 ^b
QI	101,99	16,15	103,32	14,97	98,58	17,48	0,556 ^c
Pontuação no CBCL							
Problemas de atenção	5,31	4,27	10,68	4,35	11,72	4,57	<0,001 ^d
Comportamento agressivo	7,14	5,58	18,23	6,14	14,40	8,73	<0,001 ^e
Quebra de regras	2,05	2,24	6,73	4,19	5,76	3,76	<0,001 ^f
	n	%	n	%	n	%	Sig.
Sexo (masculino)	121	51,3	14	63,6	16	64,0	0,289 ^g
Presença de diagnóstico comórbido ²	-	-	8	36,4	7	28,0	0,539 ^h
Apresentação do TDAH ³							1,000 ⁱ
Desatenta	-	-	4	40,0	12	48,0	
Hiperativa/impulsiva	-	-	1	10,0	4	16,0	
Combinada	-	-	4	40,0	9	36,0	
Nível socioeconômico ⁴							0,686 ^j
Baixo	13	5,5	2	9,1	3	12,0	
Médio	148	62,7	13	59,1	16	64,0	
Alto	75	31,8	7	31,8	6	24,0	
Lateralidade (destro)	216	93,5	19	90,5	20	80,0	0,046 ^k
Uso de medicação psicotrópica no último mês	2	0,8	1	4,5	2	8,0	0,034 ^l

¹ Tempo remanescente de dados após remoção de volumes de acordo com o deslocamento volume-a-volume;

² Diagnóstico comórbido exceto TDAH; ³ Distribuição de apresentação do TDAH para os grupos: TDC+TDAH (n=9) e TDAH; ⁴ Classificado de acordo com o Critério de Classificação Econômica Brasil - ABEP: baixo = classes E e D; médio = classes C e B; alto = classe A.

^a ANOVA, F=0,492; ^b ANOVA, F=0,035; ^c ANOVA, F=0,588; ^d ANOVA, F=37,432 (DT < TCD, DT < TDAH); ^e ANOVA, F=47,550 (DT < TCD, DT < TDAH); ^f ANOVA, F=51,206 (DT < TCD, DT < TDAH); ^g X²=2,484; ^h comparação de frequências entre os grupos TCD e TDAH, X²=0,377; ⁱ comparação de frequências entre os grupos TCD+TDAH e TDAH, Teste exato de Fisher = 0,351; ^j X²=2,273; ^k Teste exato de Fisher = 5,275; ^l Teste exato de Fisher = 7,062

DT = desenvolvimento típico; TCD = transtornos do comportamento disruptivo; TDAH = transtorno de déficit de atenção/hipertividade; DP = desvio padrão; QI = quociente de inteligência; CBCL = *Child Behavior Checklist*

Dentre os indivíduos com TCD, 9 (41%) tinham TDAH comórbido. Os participantes com DT não apresentavam nenhum diagnóstico psiquiátrico. Os diagnósticos comórbidos encontrados correspondiam a transtornos classificados como transtornos emocionais e

incluíram: transtorno de ansiedade generalizada, ansiedade de separação, fobia específica, transtorno de estresse pós-traumático, outro transtorno de ansiedade, depressão maior, outro transtorno depressivo, ansiedade/depressão indiferenciadas e transtorno bipolar. Nenhum participante apresentou comorbidade com transtorno psicótico, transtornos alimentares, transtorno estereotípicos, transtorno de tiques, transtorno invasivo do desenvolvimento, mutismo seletivo ou transtorno do apego reativo. A **Tabela 5** apresenta a distribuição de comorbidades nos grupos.

Tabela 5 – Distribuição de comorbidades psiquiátricas

Comorbidade	TCD		TCD-puro		TDAH	
	n	%	n	%	n	%
TDAH	9	40,91	0	0,0	25	100,0
TAG	1	4,5	1	7,69	1	4,0
Ansiedade de separação	1	4,5	1	7,69	3	12,0
Fobia específica	0	0,0	0	0,0	1	4,0
TEPT	1	4,5	1	7,69	2	8,0
outro transt. Ansiedade	1	4,5	0	0,0	0	0,0
Depressão maior	3	13,6	1	7,69	2	8,0
outro transt. Depressivo	1	4,5	1	7,69	0	0,0
Ansiedade/depressão indif.	1	4,5	1	7,69	0	0,0
Transtorno bipolar	0	0,0	0	0,0	1	4,0

TDAH = transtorno de déficit de atenção/hiperatividade; TCD = transtornos do comportamento disruptivo; TDAH = transtorno de déficit de atenção/hiperatividade; TAG = transtorno de ansiedade generalizada; TEPT = transtorno de estresse pós-traumático.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação a idade, QI, tempo remanescente de dados após exclusão de volumes devido a deslocamento da cabeça. As distribuições de sexo, presença de comorbidades (entre os grupos TCD e TDAH) e apresentação do TDAH (entre os grupos TCD+TDAH e TDAH) não foram estatisticamente diferentes entre os grupos.

Os grupos foram estatisticamente diferentes em relação às pontuações no CBCL. Uma análise *post-hoc* (teste de Tukey) demonstrou que TDC e TDAH diferiram-se do grupo DT nas 3 dimensões de comportamento ($p < 0,001$ em todas as comparações TDC x DT e TDAH x DT, nas 3 dimensões). Indivíduos com DT, comparados a TCD e TDAH, apresentaram médias significativamente menores de níveis de problemas de atenção, comportamento agressivo e comportamento de quebra de regras no CBCL. No entanto as diferenças entre TCD e TDAH não foram estatisticamente significativas (problemas de atenção: $p = 0.687$; comportamento agressivo: $p = 0.074$; quebra de regras: $p = 0.411$).

Para uma análise adicional, excluindo-se os participantes com TCD e TDAH comórbidos, criou-se o grupo TCD_{puro}. As informações clínicas e demográficas deste grupo, bem como comparações com os grupos DT e TDAH estão exibidas no **Anexo A**.

4.2. CONECTIVIDADE FUNCIONAL DO NÚCLEO ACCUMBENS E COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS

Foram criados mapas de conectividade funcional do NAcc para os 3 grupos principais analisados (TCD, TDAH e DT) e para o grupo TCD_{puro}. Em geral, o NAcc apresentou conectividade funcional positiva com o córtex pré-frontal, particularmente o CPFvm; o córtex cingulado posterior (CCP); e a ínsula anterior. O NAcc esteve negativamente conectado ao córtex pré-frontal dorso-lateral (CPFdl), ao sulco intraparietal, ao lóbulo parietal inferior; ao sulco pré-central e ao lobo occipital. A **Figura 6** apresenta os mapas de conectividade funcional do NAcc nos grupos TCD, TDAH e DT; a **Figura 7** apresenta a conectividade funcional do NAcc no grupo TCD_{puro}. Cores quentes (e.g. amarelo, laranja) representam voxels cuja atividade BOLD esteve positivamente correlacionada à atividade do NAcc, ou seja, regiões positivamente conectados ao NAcc. Cores frias (e.g. azul claro, azul escuro)

representam voxels cuja atividade BOLD esteve negativamente relacionada à atividade do NAcc, ou seja, regiões negativamente conectadas ao NAcc. Os limiares de z foram ajustados para melhor apresentação gráfica dos mapas, lembrando que em todos os voxels $-2,5 > z > 2,5$, pois este foi o limiar usado na correção de Monte Carlo nos mapas de grupos.

Os grupos TCD e TDAH não foram estatisticamente diferentes do grupo DT na conectividade funcional do NAcc. Comparados a indivíduos com TDAH, os TCD estiveram associados a conectividade funcional negativa mais fraca do NAcc com a ínsula posterior direita. Este resultado se manteve significativo quando crianças com TCD_{puro} foram comparadas a DT e a TDAH. Além disto, análise com o grupo TCD_{puro} também demonstrou conectividade positiva mais fraca do NAcc com o precuneus neste grupo, comparado a DT e a TDAH.

A **Figura 6** apresenta os resultados relacionados à conectividade funcional do NAcc e a **Figura 7** apresenta os resultados das comparações com o grupo TCD_{puro}. No caso das comparações, cores quentes representam conexões do NAcc positivas mais intensas ou negativas menos intensas no grupo de referência. Os grupos de referência eram o grupo DT para as comparações deste com as categorias diagnósticas ou grupo TDAH para as comparações deste grupo com TCD ou TCD_{puro}. O **Anexo B** apresenta as coordenadas Talairach e rótulos das regiões onde foram encontradas diferenças entre os grupos principais. O **Anexo C** apresenta as coordenadas para as comparações com o grupo TCD_{puro}.

Conectividade funcional do núcleo accumbens

A

B

Figura 6 – Mapas de conectividade funcional de repouso do NAcc. A) Mapas de grupos para: desenvolvimento típico (DT), transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e transtornos do comportamento disruptivo (TCD). Cores quentes: voxels positivamente conectados ao NAcc; cores frias: voxels negativamente conectados ao NAcc. Simulação de Monte Carlo foi implementada para corrigir comparações múltiplas ($z > 2,5$, $p < 0,05$). B) Resultados da comparação entre os grupos TDAH e TCD; cores frias: conectividade positiva mais fraca (ou conectividade negativa mais forte) no TDAH. Simulação de Monte Carlo foi implementada para corrigir comparações múltiplas ($z > 3,0$, $p < 0,05$). Observação: não houve diferença estatisticamente significativa entre TCD e DT e entre TDAH e DT. Os limiares de Z foram ajustados para melhor apresentação gráfica dos mapas, lembrando que em todos os voxels $-2,5 > z > 2,5$ nos mapas de grupos, ou $-3,0 > Z > 3,0$ no mapa de comparação.

Conectividade funcional do núcleo accumbens

Figura 7 – Mapas de conectividade funcional de repouso do NAcc no grupo TCD_{puro} e mapas das comparações com o grupo TCD_{puro}. A) Mapa de grupo para transtornos do comportamento disruptivo, sem comorbidade com TDAH (TCD_{puro}). Cores quentes: voxels positivamente conectados ao NAcc; cores frias: voxels negativamente conectados ao NAcc. Simulação de Monte Carlo foi implementada para corrigir comparações múltiplas ($z > 2,5$, $p < 0,05$). B) Resultados da comparação entre os grupos desenvolvimento típico (DT) e TCD_{puro} e entre transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e TCD_{puro}. Cores quentes: conectividade positiva mais intensa (ou conectividade negativa mais fraca) no DT ou no TDAH; cores frias: conectividade positiva mais fraca (ou conectividade negativa mais forte) no DT ou no TDAH. simulação de Monte Carlo foi implementada para corrigir comparações múltiplas ($z > 3,0$, $p < 0,05$). Observação: os limiares de z foram ajustados para melhor apresentação gráfica dos mapas, lembrando que em todos os voxels $2,5 > z > 2,5$ no mapa de grupo, ou $-3,0 > z > 3,0$ nos mapas de comparações.

4.3. ASSOCIAÇÃO ENTRE CONECTIVIDADE DO NACC E COMPORTAMENTO

Os mapas de correlação com problemas de atenção (que incluem desatenção e hiperatividade/impulsividade) e comportamento agressivo foram muito semelhantes. Os níveis de desatenção/hiperatividade e agressividade do CBCL estiveram positivamente correlacionados com a conectividade NAcc-giro fusiforme esquerdo/complexo temporal médio (MT+); quanto mais intensa a conectividade negativa entre o NAcc e o giro fusiforme/MT+, mais baixos eram os níveis de desatenção/hiperatividade e agressividade. Desatenção/hiperatividade e agressividade estiveram negativamente correlacionados com a conectividade NAcc-córtex pré-frontal dorsomedial (CPFdm). Em outras palavras, conectividade aumentada entre o NAcc e o CPFdm esteve associada a redução da desatenção/hiperatividade e da agressividade. A **Figura 8** apresenta a correlação entre conectividade do NAcc e comportamento. O **Anexo D** lista as coordenadas no atlas Talairach das regiões encontradas.

Níveis de problemas de conduta estiveram positivamente correlacionados com conectividade do NAcc com giro frontal superior. Isto é, quanto mais intensa a conectividade entre o NAcc e o giro frontal superior, mais propenso o indivíduo estava a problemas de conduta. Refira-se ao **Anexo D** para coordenadas e à **Figura 8** para visualização dos resultados no mapa de superfície.

Na figura, as cores quentes representam os voxels cuja conectividade com o NAcc estava positivamente correlacionada às pontuações das dimensões de comportamento e as cores frias representam os voxels cuja atividade estava negativamente correlacionada às pontuações. Os limares de z foram ajustados para melhor apresentação gráfica dos mapas e, em todos os voxels, $-3,0 > z > 3,00$.

Relação entre conectividade do núcleo accumbens e comportamento

Figura 8 – Correlação entre conectividade funcional do NAcc e pontuações no CBCL. Cores quentes: correlação positiva entre conectividade e pontuações de comportamento; cores frias: correlação inversa entre conectividade e pontuações de comportamento. Simulação de Monte Carlo foi implementada para corrigir comparações múltiplas ($z > 3,00$, $p < 0,05$). Observação: Os limiares de z foram ajustados para melhor apresentação gráfica dos mapas, lembrando que em todos os voxels $2,5 > z > 2,5$ nos mapas de grupos, ou $-3,0 > z > 3,0$ nos mapas de comparações.

4.4. CONECTIVIDADE FUNCIONAL DA AMÍGDALA E COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS

Novamente, foram criados mapas de conectividade funcional do NAcc para os 3 grupos principais analisados (TCD, TDAH e DT) e para o grupo TCD_{puro}. Em geral a amígdala esteve positivamente conectada com os giros pré-central e pós-central, a porção posterior da ínsula e o giro temporal médio/superior. Ela esteve negativamente conectada com o giro frontal médio, o córtex cingulado anterior, o sulco intraparietal e o giro temporal inferior. Na **Figura 9** são apresentados os mapas de conectividade funcional da amígdala nos grupos TCD, TDAH e DT e na **Figura 10** é apresentado o mapa de conectividade funcional da amígdala no grupo TCD_{puro}. Cores quentes representam voxels cuja atividade BOLD esteve positivamente correlacionada à atividade da amígdala, ou seja, regiões positivamente conectadas à amígdala. Cores frias representam voxels cuja atividade BOLD esteve negativamente relacionada à atividade da amígdala, ou seja, regiões negativamente conectadas à amígdala. Novamente, os limiares de z foram ajustados para melhor apresentação gráfica dos mapas, lembrando que em todos os voxels $-2,5 > z > 2,5$.

Indivíduos com TDAH, comparados a indivíduos com DT, apresentaram conectividade negativa mais fraca com o giro lingual bilateralmente e com o cuneus direito e conectividade negativa mais forte com o lóbulo parietal inferior direito. A comparação entre TCD e DT não gerou resultados estatisticamente significativos, o que foi reforçado pela comparação entre TCD_{puro} e DT. A **Figura 9** apresenta as diferenças entre os grupos na conectividade funcional da amígdala e o **Anexo B** lista as coordenadas no atlas Talairach das regiões encontradas nas comparações.

Conectividade funcional da amígdala

Figura 9 – Mapas de conectividade funcional de repouso da amígdala. A) Mapas de grupos para: desenvolvimento típico (DT), transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e transtornos do comportamento disruptivo (TCD). Cores quentes: voxels positivamente conectados à amígdala; cores frias: voxels negativamente conectados à amígdala. Simulação de Monte Carlo foi implementada para corrigir comparações múltiplas ($z > 2,5$, $p < 0,05$). B) Resultados da comparação entre os grupos DT e TDAH. Cores quentes: conectividade positiva mais intensa (ou negativa mais fraca) no DT; cores frias: conectividade positiva mais fraca (ou conectividade negativa mais forte) no DT. C) Resultados da comparação entre TDAH e TCD. Cores quentes: conectividade positiva mais intensa (ou negativa mais fraca) no TDAH. Em B e C simulação de Monte Carlo foi implementada para corrigir comparações múltiplas ($z > 3,0$, $p < 0,05$). Observação: não houve diferença estatisticamente significativa entre TCD e DT. Os limiares de z foram ajustados para melhor apresentação gráfica dos mapas, lembrando que em todos os voxels $2,5 > z > 2,5$ nos mapas de grupos, ou $-3,0 > z > 3,0$ no mapa de comparação.

Participantes com TCD se diferiram de participantes com TDAH através da conectividade funcional da amígdala com giro lingual direito/cuneus, i.e. conectividade negativa mais fraca no TDAH. Veja **Figura 9** e **Anexo B**. As diferenças entre TDAH e TCD

deixaram de ser significativas quando o grupo TDAH foi comparado ao grupo TCD_{puro} (**Anexo C**).

Nos mapas das comparações, cores quentes representam conexões da amígdala positivas mais intensas ou negativas menos intensas no grupo de referência. Os grupos de referência eram o grupo DT para as comparações deste com as categorias diagnósticas ou grupo TDAH para as comparações deste grupo com TCD ou TCD_{puro} .

Figura 10 – Mapa de conectividade funcional de repouso da amígdala no grupo TCD_{puro} . Cores quentes: voxels positivamente conectados à amígdala; cores frias: voxels negativamente conectados à amígdala. Simulação de Monte Carlo foi implementada para corrigir comparações múltiplas ($z > 2,5$, $p < 0,05$). Observação: Não houve diferenças estatisticamente significativas entre TCD_{puro} e DT ou entre TCD_{puro} e TDAH. Os limiares de z foram ajustados para melhor apresentação gráfica dos mapas, lembrando que em todos os voxels $2,5 > z > -2,5$.

4.5. ASSOCIAÇÃO ENTRE CONECTIVIDADE DA AMÍGDALA E COMPORTAMENTO

Nível de desatenção/hiperatividade pelo CBCL esteve positivamente correlacionado com a conectividade amígdala-lóbulo parietal inferior (LPI). Como esta é uma conexão negativa, quanto mais intensa era a conectividade negativa entre amígdala e LPI, mais baixo era o nível de desatenção. Nível de desatenção/hiperatividade também esteve negativamente

correlacionado com a conectividade amígdala-giro temporal médio (GTM). Neste caso, quanto mais intensa a conectividade negativa entre amígdala e GTM, mais alto o nível de desatenção/hiperatividade. A conectividade da amígdala também esteve correlacionada com desatenção/hiperatividade em: sulco pré-central superior esquerdo (SPreCeS), i.e. conectividade mais intensa entre amígdala e SPreCeS estava associada a nível mais baixo de desatenção/hiperatividade. A correlação entre conectividade da amígdala e comportamento está apresentada na **Figura 11** e as coordenadas Talairach e rótulos estão enumerados no **Anexo D**.

Nível de agressividade esteve negativamente correlacionado com a conectividade amígdala-precuneus direito; isto é, quanto mais intensa a conectividade entre precuneus e amígdala, mais baixo o nível de agressividade. Pontuações de agressividade no CBCL também estiveram correlacionadas com a conectividade amígdala-giro frontal superior direito; conectividade positiva mais intensa entre amígdala e giro frontal superior estava associada a nível mais alto de agressividade. Refira-se à **Figura 11** e ao **Anexo D**.

Problemas de conduta foram o comportamento que mais apresentou correlações com a conectividade da amígdala. As pontuações estiveram negativamente correlacionadas com a conectividade da amígdala em: CCP direito, precuneus direito e córtex pré-frontal medial (CPFm) esquerdo. Quanto mais intensa a conectividade entre a amígdala e estas regiões, mais baixo o nível de problemas de conduta. Pontuações de problemas de conduta estiveram positivamente correlacionadas com a conectividade amígdala-giro lingual; conectividade mais intensa entre estas regiões estava associada a nível mais baixo de problemas de conduta. Os resultados estão apresentados na **Figura 11** e as coordenadas Talairach estão listadas no **Anexo D**.

Relação entre conectividade da amígdala e comportamento

Figura 11 – Correlação entre conectividade funcional da amígdala e pontuações no CBCL. Cores quentes: correlação positiva entre conectividade e pontuações de comportamento; cores frias: correlação inversa entre conectividade e pontuações de comportamento. Simulação de Monte Carlo foi implementada para corrigir comparações múltiplas ($z > 3,00$, $p < 0,05$). Observação: Os limiares de z foram ajustados para melhor apresentação gráfica dos mapas, lembrando que em todos os voxels $2,5 > z > 2,5$ nos mapas de grupos, ou $-3,0 > z > 3,00$ nos mapas de comparações.

Novamente, na **Figura 11**, as cores quentes representam os voxels cuja conectividade com a amígdala esteve positivamente correlacionada às pontuações das dimensões de comportamento e as cores frias representam os voxels cuja atividade esteve negativamente correlacionada às pontuações. Os limiares de Z foram ajustados para melhorar a apresentação gráfica dos mapas e, em todos os voxels, $-3,0 > z > 3,00$.

5. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi caracterizar a conectividade funcional de duas regiões de interesse – o NAcc e a amígdala – em crianças com TCD e com TDAH e identificar conexões do NAcc e da amígdala envolvidas com comportamentos disruptivos e de desatenção/hiperatividade.

Ao contrário do que foi previsto, este estudo não encontrou conexões alteradas do NAcc ou da amígdala na maioria das comparações entre categorias diagnósticas e DT, apesar das evidências sugerindo a participação do NAcc e da amígdala na psicopatologia tanto dos TCD quanto do TDAH. Especificamente, os resultados deste estudo não replicaram achados prévios de conectividade funcional atípica do NAcc nos TCD (a não ser quando se analisou o subgrupo TCD_{puro}) e no TDAH, ou os achados de conectividade atípica da amígdala nos TCD. Crianças com TDAH apresentaram diferenças de crianças com DT apenas na conectividade funcional da amígdala. No entanto, os resultados puderam identificar conexões do NAcc e da amígdala que distinguem crianças com TCD e TDAH, e também conexões atípicas do NAcc e da amígdala especificamente relacionadas aos TCD e ao TDAH, respectivamente. Além disto, os resultados na análise dimensional corroboram a hipótese de que interações específicas do NAcc e da amígdala com áreas corticais estão relacionadas a comportamentos disruptivos e desatenção/hiperatividade.

Até onde se tem conhecimento, este é o primeiro estudo a investigar a conectividade funcional do NAcc nos TCD e o primeiro a comparar a conectividade funcional do NAcc entre TCD e TDAH. Este é também um dos primeiros estudos a comparar conectividade funcional da amígdala entre TCD e TDAH. Considerando a frequente comorbidade entre TCD e TDAH, este trabalho pode informar marcadores neurobiológicos específicos relacionados aos transtornos e também a comportamentos associados.

Assim como este estudo, alguns estudos prévios também falharam em encontrar diferenças categóricas na conectividade do NAcc e da amígdala, mas encontraram correlações interessantes entre conectividade e comportamento (64,67,69). Alguns aspectos podem justificar a ausência de resultados positivos para a maioria das nossas análises categóricas. Primeiro, a estratégia de recrutamento deste estudo (amostra da comunidade) pode ter incluído indivíduos com manifestações menos graves de TCD e TDAH, comparado a amostras não comunitárias da maioria dos estudos. Segundo, todas as análises deste estudo foram controladas para o efeito de variáveis que poderiam influenciar os resultados (i.e. idade, sexo, centro, movimento da cabeça); nem todos os estudos semelhantes a este adotaram a mesma estratégia conservadora. Terceiro, ainda devido à estratégia de recrutamento, a amostra deste estudo pode ser mais heterogênea do que a de outros estudos e, conseqüentemente, o tamanho amostral dos grupos com transtornos pode não ter sido suficiente para a detecção de diferenças de menor magnitude. A estratégia dimensional usada neste e em estudos anteriores (13,64,67,69) contrabalanceia a limitação da heterogeneidade ao avaliar correlatos neurobiológicos dos TCD e do TDAH e possibilita a investigação de correlatos neurais de comportamentos associados aos transtornos e que cruzam as categorias diagnósticas. Quarto, por ser uma amostra selecionada da comunidade, muito poucos participantes estavam fazendo uso de medicações psicotrópicas, logo é improvável que efeitos de uso de medicações por longo prazo influenciaram os resultados.

5.1. CONECTIVIDADE FUNCIONAL DE REPOUSO DO NACC E DA AMÍGDALA

Em geral o NAcc esteve positivamente conectado a regiões da rede *default network*, uma rede cerebral envolvida com processos auto-referenciais, como recordação do passado, sonhar acordado, planejamento do futuro e analisar as perspectivas de outras pessoas (54). O

NAcc esteve fortemente conectado a regiões do núcleo (ou *core*, em inglês) da *default network* (CCP e CPFam), um subsistema envolvido principalmente com decisões auto-relevantes e afetivas (96). A conectividade entre o NAcc e regiões da *default network* já foi encontrada anteriormente (13,53,65,67) e indica o envolvimento do NAcc na tomada de decisões. O NAcc também esteve conectado à insula anterior, que projeta diretamente para o NAcc e é descrita como parte do circuito de recompensa (27,28). Nos três grupos, o NAcc esteve negativamente conectado a regiões da *task positive network*, que está envolvida com processos de atenção e controle cognitivo (47,51); a interação com esta rede pode ser importante para a implementação de um controle cortical (*top-down*) sobre a atividade do NAcc, modulando a tendência de se aproximar de qualquer recompensa potencial. Estes achados corroboram os achados de Di Martino et al. discutidos no primeiro capítulo (53).

A amígdala também esteve positivamente conectada a regiões da *default network*. Diferentemente do NAcc, a amígdala esteve conectada a regiões mais difusas, mas principalmente ao giro temporal médio, que é parte do subsistema CPFdm. O subsistema CPFdm é ativado ao se considerar o próprio estado mental presente, especialmente informações afetivas, ou ao se inferir o estado mental de outros (96). Este achado sugere um envolvimento da amígdala com diversos processos da *default network*, mas principalmente com decisões afetivas e cognição social. Nos três grupos a amígdala também esteve positivamente conectada a regiões do córtex motor, indicando uma interação de estímulos sensoriais e afetivos com respostas motoras. A amígdala esteve negativamente conectada com regiões de controle cognitivo e atenção (*networks* frontoparietal, cinguloopercular, atencional ventral e atencional dorsal). Estas *networks* são relevantes para controle cognitivo durante execução de tarefas e para inibição de comportamentos inapropriados (97,98). Os resultados deste estudo são muito semelhantes aos de Roy et al. (55), com exceção da conexão com o córtex motor encontrada neste estudo e da conexão com a ínsula encontrada naquele. As

diferenças entre os achados do presente estudo e os de Roy et al podem se dever a mudanças da conectividade da amígdala decorrentes do desenvolvimento, já neste estudo foram avaliadas crianças, enquanto no outro foram avaliados adultos.

5.2. CONECTIVIDADE FUNCIONAL DO NACC E DA AMÍGDALA NO TDAH

Ao se comparar crianças com TDAH a crianças com DT, os resultados mostraram conectividade funcional de repouso atípica da amígdala com diversas conexões. Estes achados reforçam a relevância da amígdala na etiologia do TDAH, em concordância com resultados estruturais (31). Nesta amostra, a conectividade amígdala-córtex visual (giro lingual e cuneus) estava atípica no TDAH. O giro lingual está envolvido com atenção visual e processamento de palavras e interage com a amígdala (38,99). Resultados de um estudo com PET (do inglês *Positron Emission Tomography*) encontrou uma ligação entre a atividade da amígdala e do giro lingual durante o processamento de palavras altamente emocionais, sugerindo que a amígdala tem um papel na modulação afetiva do processamento semântico pelo giro lingual (99). O cuneus também é parte do córtex visual, que tem projeções para a amígdala lateral (38). Conectividade atípica entre a amígdala e o córtex visual pode estar relacionada a prejuízo da modulação afetiva e do processamento de estímulos visuais no TDAH, interferindo com atenção.

O achado de conectividade mais intensa entre a amígdala e o giro pré-central no TDAH é consistente com um estudo prévio de Cocchi et al. em adultos jovens com história de TDAH no passado (73). Nigg e Casey (14) propuseram que o funcionamento atípico da amígdala no TDAH estaria relacionado a dificuldade em evitar punições potenciais. A conectividade entre a amígdala e o córtex motor pode ser o caminho através do qual resposta

motora é implementada permitindo respostas apropriadas a estímulos do ambiente. Conectividade funcional atípica entre a amígdala e o córtex motor no TDAH pode indicar prejuízo na modulação afetiva de ações no TDAH ou prejuízo em evitar comportamentos inapropriados, resultando em impulsividade. Também foi encontrada reduzida anti-correlação entre a atividade da amígdala e a do LPI no TDAH, o que pode indicar prejuízo da modulação *top-down* da amígdala, já que o LPI é parte da *task positive network*, um sistema envolvido em processos cognitivos e de controle (47).

Em resumo, os resultados indicam que no TDAH existe um prejuízo na modulação de estímulos visuais pela amígdala, um déficit no controle *top-down* da amígdala e uma integração aumentada entre a amígdala e o córtex motor. Todos estes déficits combinados podem resultar em falha em evitar comportamentos inapropriados, como proposto por Nigg e Casey (14).

Os resultados deste estudo mostraram que participantes com TDAH não diferiram significativamente dos participantes com DT em relação a conectividade funcional do NAcc. Embora contrário ao que foi previsto, este achado corrobora com resultados de um estudo recente que examinou a conectividade funcional de diversas subregiões estriatais, incluindo o NAcc, e também não encontrou diferenças entre TDAH e DT (67). O NAcc é uma região chave do sistema de recompensa, cujos déficits são discutidos como uma disfunção central no TDAH (35,100,101). Algumas características do estudo podem estar relacionadas a este resultado negativo. Primeiro, a estratégia de recrutamento pode ter incluído um grupo mais heterogêneo e menos grave de TDAH, comparado às amostras clínicas ou de conveniência da maioria dos estudos. Segundo, foram utilizadas variáveis-controle nas análises; esta estratégia, além de ser diferente da maioria dos estudos prévios, também pode ter reduzido o poder para se detectar diferenças de menor amplitude. Terceiro, o grupo TDAH tinha um

tamanho amostral pequeno, por isto diferenças de menor amplitude podem não ter sido detectadas.

5.3. CONECTIVIDADE FUNCIONAL DO NACC E DA AMÍGDALA NOS TCD

O grupo TCD que incluía participantes com TDAH comórbido não diferiu significativamente do grupo DT na conectividade funcional do NAcc. No entanto, após a exclusão dos participantes com TCD+TDAH, foi possível encontrar conexões atípicas do NAcc no grupo TCD_{puro} comparado ao grupo DT. TCD_{puro} esteve associado a conectividade positiva mais intensa entre NAcc e ínsula posterior direita. A conexão funcional entre o NAcc e a ínsula posterior somente ficou evidente nos mapas dos grupos TCD (em limites mais baixos de Z ; $Z < 2.8$) e TCD_{puro}, mas não nos mapas dos grupos TDAH ou DT. De fato, estudos avaliando conexões funcionais de várias subregiões da ínsula não associaram a ínsula posterior com o NAcc (102,103). É possível, portanto, que uma conexão nova esteja interferindo com o equilíbrio do sistema e resultando em comportamento atípico nas crianças com TCD. TCD_{puro} também esteve associado à conectividade NAcc-precuneus atípica. Como parte do núcleo (ou *core*) da *default network*, o precuneus é importante para decisões afetivas e auto-relevantes (96); portanto integração atípica entre esta região e o sistema de recompensa pode estar relacionado a tomada de decisões prejudicada nos TCD. É importante enfatizar, no entanto, que estes achados devem ser interpretados com cautela, considerando o pequeno tamanho amostral do grupo TCD_{puro}.

Os TCD não apresentaram diferenças significativas na conectividade funcional da amígdala comparados ao DT, mesmo após excluir-se participantes com TDAH comórbido. Este resultado também é surpreendente, considerando evidências apoiando o envolvimento da

amígdala na neurobiologia dos TCD. No entanto, este estudo corrobora os achados de Bebko et al., que não encontraram relação entre categorias diagnósticas – incluindo os TCD – e conectividade funcional da amígdala(64).

5.4. COMPARAÇÕES ENTRE TDAH E TCD

Resultados das comparações entre TDAH e TCD revelaram algumas alterações específicas na conectividade funcional. TCD, comparados a TDAH, estiveram associados com conectividade positiva mais intensa entre o NAcc e a ínsula posterior direita. A comparação entre TDAH e TCD_{puro} replicou este achado, que também foi encontrado na comparação entre TCD_{puro} e DT. A comparação da conectividade funcional do NAcc entre TCD_{puro} e TDAH também revelou diferenças no precuneus, similar ao que foi encontrado na comparação entre TCD_{puro} e DT. Estes resultados, portanto, sugerem que a conectividade funcional atípica do NAcc com a ínsula posterior e o com o precuneus estão especificamente relacionados aos TCD em crianças.

Em relação à amígdala, a comparação entre TDAH e TCD encontrou que o TDAH esteve associado a conectividade negativa mais fraca entre a amígdala e o giro lingual direito. Este achado, combinado aos resultados da comparação entre TDAH e DT indicam que a conectividade atípica entre a amígdala e o córtex visual está especificamente relacionada ao TDAH.

5.5. RELAÇÃO ENTRE CONECTIVIDADE FUNCIONAL DAS REGIÕES DE INTERESSE E COMPORTAMENTO

A abordagem dimensional revelou um padrão diferente de resultados. Aumento das pontuações de desatenção/hiperatividade e agressividade correlacionaram-se com alterações nas mesmas conexões do NAcc: MT+ e CPFdm. A região MT+ é parte da *task positive network*, portanto está envolvida com processos cognitivos e de controle. E também tem sido implicada com atenção visual (especificamente com a análise sensorial da dica visual) (47,97). A associação entre a conectividade NAcc-MT+ e desatenção/hiperatividade e agressividade sugere que um controle *top-down* reduzido sobre o NAcc pode resultar em atenção reduzida, hiperatividade e impulsividade (incluindo agressividade impulsiva). O CPFdm parece estar envolvido com agressividade impulsiva, utilizando informações a respeito de expectativa de recompensa ou punição para iniciar ou prevenir agressão (104). O NAcc está envolvido em prever recompensas, portanto uma falha na comunicação de previsão de recompensa ao CPF-dm pode resultar em impulsividade/agressividade. A inclusão de sintomas de hiperatividade e impulsividade na subescala “problemas de atenção” do CBCL pode explicar a relação semelhante de escores agressividade e de desatenção/hiperatividade com a conectividade NAcc-CPFdm.

Aumento do nível de desatenção/hiperatividade esteve correlacionado com conectividade negativa mais fraca da amígdala com LPI e SPreCeS esquerdo, que são parte da *task positive network* (47). Anti-correlação funcional apropriada entre esta network e a amígdala pode ser importante para um controle cognitivo adequado de funções afetivas a fim de promover atenção ou inibir hiperatividade/impulsividade. O papel da amígdala em atenção tem sido discutido (105); estes resultados confirmam, portanto, o envolvimento potencial da amígdala nos sintomas de desatenção no TDAH. Desatenção/hiperatividade também esteve correlacionado à conectividade da amígdala com a porção média do GTM. O GTM-médio

está implicado com processamento de linguagem, especificamente com memória semântica (106) e também coincide com o córtex temporal lateral, incluído no subsistema CPFdm da *default network* (96), que está implicada com processos auto-referenciais, afetivos e de cognição social. A integração atípica entre a amígdala e o GTM-médio pode, portanto, estar relacionada a prejuízo na atribuição de valor afetivo a informações da linguagem e a informações auto-referenciais/sociais, resultando em desatenção e hiperatividade/impulsividade.

Aumento da agressividade esteve correlacionado com conectividade mais fraca entre amígdala e CCP/precuneus, e com conectividade positiva mais intensa entre amígdala e giro frontal superior (área de Brodmann 6). O CCP é parte da *default network* e, como tal, está envolvido em processos auto-referenciais, especialmente com tomada de decisões afetivas (54,96). Entende-se, portanto, que uma comunicação prejudicada entre a amígdala e o CCP resultará comprometimento da tomada de decisões e poderá levar a impulsividade e agressividade. Inúmeras regiões dentro da área de Brodmann 6 são parte da *task positive network* (47), logo, interação adequada entre a amígdala e o giro frontal superior pode ser relevante para controle cognitivo e prevenção de comportamentos inapropriados, como agressão.

Aumento dos problemas de conduta (comportamento de quebra de regras) esteve correlacionado a conectividade mais intensa entre o NAcc e uma região correspondente à porção anterior da área motora suplementar (pré-AMS), que é importante para planejamento de movimentos complexos, inibição executiva e percepção da intenção (de si mesmo ou dos outros) (107-109). A pré-AMS desempenha, portanto, um papel importante na cognição social. Os achados deste estudo sugerem que problemas de conduta estão relacionados a um integração prejudicada entre processos de recompensa (ligado ao NAcc) e de cognição social

(ligado à pré-AMS). Piora dos problemas de conduta esteve correlacionado a conectividade negativa mais fraca entre a amígdala e o giro lingual esquerdo. Interessantemente esta é a mesma conexão que estava atípica no TDAH, comparado a DT. Nossos resultados sugerem que a conexão amígdala-giro lingual está relacionada a problemas de conduta no TDAH. A amígdala é responsável por atribuir valor a estímulos sensoriais e recebe aferentes do córtex visual (38,110); a interação alterada entre as duas regiões no TDAH pode resultar na interpretação inadequada do ambiente e, conseqüentemente, a comportamento impulsivo e de quebra de regras. Problemas de conduta também estiveram relacionados a redução da conectividade da amígdala com regiões do núcleo da *default network* (CCP/precuneus e CPFm), que, como mencionado previamente, está envolvida em tomada de decisões afetivas (96). Logo, interação reduzida entre a amígdala e regiões da *default network* pode resultar em falha em evitar comportamentos que quebram as regras sociais.

5.6. INTEGRANDO OS RESULTADOS DAS ABORDAGENS CATEGÓRICA E DIMENSIONAL

Os resultados da abordagem dimensional não reproduziram os da abordagem categórica, com exceção da conexão amígdala-giro lingual, que esteve associada tanto ao TDAH quanto a problemas de conduta. De fato os resultados indicam que ambas abordagens avaliam aspectos distintos da neurobiologia dos TCD e do TDAH e seus resultados devem ser compreendidos como complementares.

Este estudo reforça o que se tem discutido amplamente nos últimos tempos, que é como as categorias sindrômicas não representam entidades neurobiológicas homogêneas (76). As categorias avaliadas na abordagem categórica (TDAH, TCD e DT) representam grupos heterogêneos cuja psicopatologia é resultado da combinação de sistemas neurobiológicos, a

qual resulta em manifestações de comportamentos/sintomas (23). É possível que combinações diferentes resultem num mesmo transtorno, e que transtornos diferentes possam apresentar sistemas semelhantes envolvidos. Por esta razão, a busca por biomarcadores de transtornos psiquiátricos tem gerado poucos frutos (77). Para se avançar na compreensão da neurobiologia dos transtornos psiquiátricos é necessário combinar abordagens que não se limitem pela classificação categórica, como proposto pelo RDoC (75). Aqui, foi associada uma abordagem dimensional, avaliando-se a neurobiologia associada a comportamentos que cruzam as categorias diagnósticas. No entanto, não se pode deixar de lado a importância das categorias diagnósticas e a significância da abordagem categórica. No panorama clínico atual os comportamentos só fazem sentido quando agrupados em síndromes, definidas a partir de critérios de sintomas/comportamentos (23). A classificação em categorias é essencial para a abordagem clínica dos transtornos, pois possibilita a tomada de decisões pelo clínico.

Os resultados da abordagem categórica são mais facilmente interpretados em relação a implicações clínicas, pois ela levou em conta categorias definidas clinicamente. Em uma interpretação geral, os achados deste estudo indicam duas características importantes e clinicamente relevantes dos TCD e do TDAH. Primeiro, eles reforçam que os TCD e o TDAH estão associados a alterações na organização funcional do cérebro, confirmando, portanto, que os TCD e o TDAH são doenças cerebrais, ou seja, doenças que apresentam um substrato neurobiológico para as alterações de comportamento e sintomas relacionados a elas. Segundo, os resultados indicam que os TDC e o TDAH podem ser diferenciados pelos padrões de conectividade funcional do NAcc e da amígdala, ou seja, o cérebro do TDAH é diferente do cérebro dos TCD no que diz respeito a organização de sistemas relacionados a recompensa e a emoções. Estudos futuros ainda precisam replicar estes resultados em amostras maiores, mas os achados deste estudo sugerem áreas que podem ser alvos potenciais de estratégias terapêuticas.

Por outro lado, a abordagem dimensional levou em conta construtos mais primários: dimensões de comportamento, que cruzam as diferentes categorias avaliadas (comportamento agressivo, por exemplo, pode estar presente em menor ou maior gravidade em indivíduos classificados em qualquer uma das três categorias avaliadas). Este é o primeiro passo dentro da estrutura do RDoC para se avançar na compreensão de mecanismos relacionados a psicopatologia (78). Clinicamente os resultados desta análise são relevantes pois reforçam que comportamentos disruptivos e de desatenção/hiperatividade têm um substrato neurobiológico característico, contrariando o estigma de que o mal-comportamento em crianças é apenas fruto da vontade. Estes resultados também indicam a possibilidade de que diferentes comportamentos estejam relacionados a repostas distintas a diferentes tratamentos ou a diferentes prognósticos.

As duas abordagens deste estudo avaliam, portanto, construtos diferentes e, por esta razão os resultados de uma não replicam o da outra. O objetivo de se implementar ambas as abordagens foi permitir uma avaliação mais global da neurobiologia dos TCD e do TDAH e de comportamentos relacionados, considerando a mudança recente do paradigma de pesquisa, sem, no entanto, deixar de lado a significância da abordagem categórica, ainda apropriada para o panorama clínico atual.

5.7. LIMITAÇÕES

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, ao se considerar a conectividade funcional da amígdala, é crucial enfatizar que a amígdala consiste de um grupo de subregiões (ou núcleos), cada um envolvido em funções específicas e associado com padrões específicos de conectividade funcional (38,55). Neste estudo a amígdala foi analisada com uma região

única, o que pode ter mascarado algumas das diferenças entre grupos ou a correlação entre conectividade e comportamento. No entanto, os atlas usados para subdividir a amígdala são baseados no cérebro adulto e nenhum estudo avaliou quão bem eles representam os núcleos da amígdala em crianças. Estudos futuros devem considerar as subdivisões da amígdala e explorar estratégias para avaliar sua conectividade funcional em crianças e adolescentes, já que cada subregião pode proporcionar contribuições específicas para a etiologia dos TCD e do TDAH.

Segundo, os participantes com TOD e com TC foram agrupados nas análises categóricas. Apesar de serem construtos correlacionados, eles ainda são dois transtornos diferentes e, como tal, podem estar relacionados a perfis distintos de conectividade funcional do NAcc e da amígdala. O tamanho amostral do grupo TCD não permitiu a separação de grupos, logo, estudos futuros com amostras maiores devem ser capazes de explorar as características específicas do TOD e do TC em relação a conectividade do NAcc e da amígdala.

Terceiro, este estudo incluiu indivíduos com TDAH comórbido no grupo TCD, mas estes participantes podem representar um grupo com características neurobiológicas específicas. Nesta direção, análises secundárias restritas a indivíduos com TCD_{puro} (i.e. sem TDAH) confirmaram os resultados.

Quarto, a subescala de “problemas de atenção” do CBCL mede sintomas correlacionados (como desatenção e hiperatividade/impulsividade) que podem estar relacionados a neurobiologia específica.

Quinto, houve uma distância temporal variável entre a avaliação diagnóstica e a aquisição das imagens de RM, logo, sabendo-se que diagnósticos psiquiátricos não são

totalmente estáveis ao longo do tempo, é possível que alguns participantes teriam mudado de grupo na época da RM. Embora não se espera que tal situação teria acontecido para um número grande de participantes, considerando o pequeno tamanho da amostra dos grupos de transtornos, esta possibilidade deve ser levada em conta na interpretação dos resultados categóricos.

6. CONCLUSÕES

Os achados deste estudo sugerem um envolvimento específico das conexões NAcc-ínsula posterior e NAcc-CCP com os TCD e da conexão amígdala-córtex visual com o TDAH, indicando que a conectividade funcional do NAcc e da amígdala pode ser útil para diferenciar os transtornos. A análise dimensional ofereceu informações adicionais a respeito de correlatos neurais de comportamentos relacionados a TCD e TDAH, demonstrando a relação das conexões do NAcc e da amígdala com a intensidade de comportamentos disruptivos e de desatenção/hiperatividade. Os resultados deste estudo, portanto, apoiam a significância do NAcc e da amígdala na neurobiologia dos TCD e do TDAH. Além disto, os resultados reforçam a necessidade de se ir além das comparações categóricas, e indica o uso de correlações comportamento-conectividade como uma ferramenta promissora para este fim. Estudos futuros devem ser conduzidos com amostras maiores e em populações distintas para que estes resultados sejam consolidados. No futuro, espera-se a que elucidação do substrato neurobiológico dos diferentes transtornos seja útil para o diagnóstico precoce e diferencial dos transtornos mentais, permitindo maior sucesso em estratégias de tratamento e prevenção.

ANEXO A

Anexo A – Características clínicas e demográficas dos grupos: DT, TCD_{puro} e TDAH

Variável	DT		TCD-puro		TDAH		p
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
Idade	11,03	1,95	11,63	1,58	11,17	1,49	0,523 ^a
Tempo remanescente de dados ¹	307,37	32,95	306,46	34,76	305,52	35,28	0,963 ^b
QI	101,99	16,15	107,77	15,03	98,58	17,48	0,260 ^c
Pontuação no CBCL							
Problemas de atenção	5,31	4,27	11,38	4,27	11,72	4,57	<0,001 ^d
Comportamento agressivo	7,14	5,58	18,23	5,97	14,40	8,73	<0,001 ^e
Quebra de regras	2,05	2,24	7,08	3,59	5,76	3,76	<0,001 ^f
	n	%	n	%	n	%	Sig.
Sexo (masculino)	121	51,3	7	53,8	16	64,0	0,478 ^g
Presença de diagnóstico comórbido ²	-	-	5	38,5	7	28,0	0,510 ^h
Nível socioeconômico ³							0,249 ⁱ
Baixo	13	5,5	2	15,4	3	12,0	
Médio	148	62,7	6	46,2	16	64,0	
Alto	75	31,8	5	38,5	6	24,0	
Lateralidade (destro)	216	93,5	12	92,3	20	80,0	0,057 ^j
Uso de medicação psicotrópica no último mês	2	0,8	1	7,7	2	8,0	0,020 ^k

¹ Tempo remanescente de dados após remoção de volumes de acordo com o deslocamento volume-a-volume;

² Diagnóstico comórbido exceto TDAH; ³ Classificado de acordo com o Critério de Classificação Econômica Brasil - ABEP: baixo = classes E e D; médio = classes C e B; alto = classe A.

^a ANOVA, F=0,649; ^b ANOVA, F=0,038; ^c ANOVA, F=1,355; ^d ANOVA, F=35,091 (DT < TCD, DT < TDAH); ^e ANOVA, F=35,733 (DT < TCD, DT < TDAH); ^f ANOVA, F=47,119 (DT < TCD, DT < TDAH);

^g X²=1,478; ^h Comparação de frequências entre os grupos TCD and TDAH, X²=0,433; ⁱ Fisher's exact test = 4,923; ^j Fisher's exact test = 5,135; ^k Fisher's exact test = 8,219.

DT = desenvolvimento típico; TCD = transtornos do comportamento disruptivo; TDAH = transtorno de déficit de atenção/hipertividade; DP = desvio padrão; QI = quociente de inteligência; CBCL = *Child Behavior Checklist*.

ANEXO B

Anexo B – Coordenadas e rótulos das regiões encontradas nas análises de comparação

Comparação	Hemisfério	Lobo	Estrutura	Coordenadas			Área de Brodmann	Número de voxels
				x	y	z		
Núcleo Accumbens								
DT x TDAH			Nenhuma diferença encontrada entre DT e TDAH					
DT x TCD			Nenhuma diferença encontrada entre DT e TCD					
TDAH x TCD	Direito	Sub-lobar	Clastrum	31	-13	16	-	20
Amígdala								
DT x TDAH	Esquerdo	Frontal	Giro Pré-central	-51	-1	47	6	16
		Occipital	Giro Lingual	-11	-87	0	17	34
		Occipital	Giro Lingual	-21	-87	0	17	8
	Direito	Parietal	Lóbulo Parietal Inferior	48	-64	45	40	14
		Occipital	Giro Lingual	23	-67	-1	19	23
		Occipital	Cuneus	22	-95	13	18	19
DT x TCD			Nenhuma diferença encontrada entre DT e TCD					
TDAH x TCD	Direito	Occipital	Giro Lingual	13	-64	5	18	17

Nota: Coordenadas das regiões que apresentaram diferenças na conectividade funcional de repouso das regiões de interesse entre os grupos. Detalhes das estruturas foram gerados usando o *applet* do banco de dados *Talairach Daemon* (95). Coordenadas estão em espaço Talairach. DT = desenvolvimento típico; TDAH = transtorno de déficit de atenção/hiperatividade; TCD = transtornos do comportamento disruptivo.

ANEXO C

Anexo C – Coordenadas e rótulos das regiões encontradas nas análises de comparação com o grupo TCD_{puro}

Comparação	Hemisfério	Lobo	Estrutura	Coordenadas			Área de Brodmann	Número de voxels
				x	y	z		
Núcleo Accumbens								
DT x TCD-puro	Direito	Parietal	Precuneus	15	-51	46	7	20
	Direito	Sub-lobar	Ínsula	39	-17	24	13	21
	Direito	Sub-lobar	Ínsula	36	-20	13	13	12
TDAH x TCD-puro	Direito	Parietal	Precuneus	15	-52	45	7	19
	Direito	Sub-lobar	Clastrum	33	-13	15	-	14
Amígdala								
DT x TCD-puro	Nenhuma diferença encontrada entre DT e TCD-puro							
TDAH x TCD-puro	Nenhuma diferença encontrada entre TDAH e TCD-puro							

Nota: Coordenadas das regiões que apresentaram diferenças na conectividade funcional de repouso das regiões de interesse entre os grupos. Detalhes das estruturas foram gerados usando o *applet* do banco de dados *Talairach Daemon* (95). Coordenadas estão em espaço Talairach. DT = desenvolvimento típico; TDAH = transtorno de déficit de atenção/hiperatividade; TCD = transtornos do comportamento disruptivo.

ANEXO D

Anexo D – Coordenadas e rótulos das regiões encontradas nas análises de correlação

Comportamento	Hemosfério	Lobo	Estrutura	Coordenadas			A.B.	N ^o de voxels
				x	y	z		
Núcleo Accumbens								
Desatenção/hiperatividade	Direito	Temporal	Giro Fusiforme	-51	-70	-11	19	46
		Frontal	Giro Frontal Superior	-17	49	29	9	14
Agressividade	Esquerdo	Temporal	Giro Fusiforme	-51	-68	-12	19	13
		Frontal	Giro Frontal Medial	-12	44	32	9	14
Problemas de conduta	Esquerdo/Bilateral	Frontal	Giro Frontal Superior	0	20	58	6	25
Amígdala								
Desatenção/hiperatividade	Esquerdo	Frontal	Giro Pré-central	-16	-19	69	6	15
	Direito	Parietal	Lóbulo Parietal Inferior	59	-37	46	40	13
		Temporal	Giro Temporal Médio	63	-35	-9	21	33
Agressividade	Direito	Frontal	Giro Frontal Superior	20	13	65	6	17
		Parietal	Precuneus	3	-65	37	7	17
Problemas de conduta	Esquerdo	Occipital	Giro Lingual	-2	-75	-1	18	20
		Occipital	Giro Lingual	-3	-85	-13	18	17
		Frontal	Giro Frontal Medial Cingulado	-8	53	13	10	17
	Direito	Límbico	Posterior	2	-46	8	29	16
		Límbico	Giro Cingulado	6	-57	29	31	7
		Parietal	Precuneus	3	-65	36	7	20

Nota: Coordenadas das regiões cuja conectividade com o NAcc ou com a amígdala esteve correlacionada com pontuações de comportamento. Detalhes das estruturas foram gerados usando *Talairach Daemon* (95). Coordenadas estão em espaço Talairach. A.B. = Área de Brodmann.

8. REFERÊNCIAS

- (1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- (2) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- (3) Copeland WE, Shanahan L, Costello EJ, Angold A. Childhood and adolescent psychiatric disorders as predictors of young adult disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2009 Jul;66(7):764-772.
- (4) Biederman J, Petty CR, Woodworth KY, Lomedico A, Hyder LL, Faraone SV. Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2012 Jul;73(7):941-950.
- (5) Biederman J, Petty CR, Dolan C, Hughes S, Mick E, Monuteaux MC, et al. The long-term longitudinal course of oppositional defiant disorder and conduct disorder in ADHD boys: findings from a controlled 10-year prospective longitudinal follow-up study. *Psychol Med* 2008 Jul;38(7):1027-1036.
- (6) Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1999 Jan;40(1):57-87.
- (7) Rhodes SM, Park J, Seth S, Coghill DR. A comprehensive investigation of memory impairment in attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2012 Feb;53(2):128-137.
- (8) Schoemaker K, Bunte T, Wiebe SA, Espy KA, Dekovic M, Matthys W. Executive function deficits in preschool children with ADHD and DBD. *J Child Psychol Psychiatry* 2012 Feb;53(2):111-119.
- (9) Rubia K. "Cool" inferior frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder versus "hot" ventromedial orbitofrontal-limbic dysfunction in conduct disorder: a review. *Biol Psychiatry* 2011 Jun 15;69(12):e69-87.
- (10) Blair JR. The Neurobiology of Disruptive Behavior Disorder. *Am J Psychiatry* 2016 Nov 1;173(11):1073-1074.
- (11) Shaw P, Stringaris A, Nigg J, Leibenluft E. Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2014 Mar;171(3):276-293.
- (12) Connor DF, Glatt SJ, Lopez ID, Jackson D, Melloni RH, Jr. Psychopharmacology and aggression. I: A meta-analysis of stimulant effects on overt/covert aggression-related behaviors in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002 Mar;41(3):253-261.
- (13) Costa Dias TG, Wilson VB, Bathula DR, Iyer SP, Mills KL, Thurlow BL, et al. Reward circuit connectivity relates to delay discounting in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013 Jan;23(1):33-45.
- (14) Nigg JT, Casey BJ. An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol* 2005 Summer;17(3):785-806.
- (15) Sonuga-Barke E, Bitsakou P, Thompson M. Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010 Apr;49(4):345-355.

- (16) Matthys W, Vanderschuren LJ, Schutter DJ. The neurobiology of oppositional defiant disorder and conduct disorder: Altered functioning in three mental domains. *Dev Psychopathol* 2012 Jul 17;1-15.
- (17) Luman M, van Noesel SJ, Papanikolaou A, Van Oostenbruggen-Scheffer J, Veugelers D, Sergeant JA, et al. Inhibition, reinforcement sensitivity and temporal information processing in ADHD and ADHD+ODD: evidence of a separate entity? *J Abnorm Child Psychol* 2009 Nov;37(8):1123-1135.
- (18) Witkiewitz K, King K, McMahon RJ, Wu J, Luk J, Bierman KL, et al. Evidence for a Multi-Dimensional Latent Structural Model of Externalizing Disorders. *J Abnorm Child Psychol* 2012 Aug 31.
- (19) Noordermeer SD, Luman M, Oosterlaan J. A Systematic Review and Meta-analysis of Neuroimaging in Oppositional Defiant Disorder (ODD) and Conduct Disorder (CD) Taking Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Into Account. *Neuropsychol Rev* 2016 Mar;26(1):44-72.
- (20) Kasperek T, Theiner P, Filova A. Neurobiology of ADHD From Childhood to Adulthood: Findings of Imaging Methods. *J Atten Disord* 2015 Nov;19(11):931-943.
- (21) Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2015 Aug 6;1:15020.
- (22) Gallo EF, Posner J. Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *Lancet Psychiatry* 2016 Jun;3(6):555-567.
- (23) Nigg JT. Editorial: The shape of the nosology to come in developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 2015 Apr;56(4):397-399.
- (24) Sonuga-Barke EJ, Fairchild G. Neuroeconomics of attention-deficit/hyperactivity disorder: differential influences of medial, dorsal, and ventral prefrontal brain networks on suboptimal decision making? *Biol Psychiatry* 2012 Jul 15;72(2):126-133.
- (25) Blair RJ. The neurobiology of psychopathic traits in youths. *Nat Rev Neurosci* 2013 Nov;14(11):786-799.
- (26) Alegria AA, Radua J, Rubia K. Meta-Analysis of fMRI Studies of Disruptive Behavior Disorders. *Am J Psychiatry* 2016 Nov 1;173(11):1119-1130.
- (27) Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 2010 Jan;35(1):4-26.
- (28) Camara E, Rodriguez-Fornells A, Ye Z, Munte TF. Reward networks in the brain as captured by connectivity measures. *Front Neurosci* 2009 Dec 15;3(3):350-362.
- (29) Sesack SR, Grace AA. Cortico-Basal Ganglia reward network: microcircuitry. *Neuropsychopharmacology* 2010 Jan;35(1):27-47.
- (30) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F. Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011 Sep 13;108(37):15037-15042.
- (31) Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LS, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry* 2017 Apr;4(4):310-319.

- (32) Plichta MM, Vasic N, Wolf RC, Lesch KP, Brummer D, Jacob C, et al. Neural hypo-responsiveness and hyper-responsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2009 Jan 1;65(1):7-14.
- (33) Plichta MM, Scheres A. Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: a meta-analytic review of the fMRI literature. *Neurosci Biobehav Rev* 2014 Jan;38:125-134.
- (34) Furukawa E, Bado P, Tripp G, Mattos P, Wickens JR, Bramati IE, et al. Abnormal striatal BOLD responses to reward anticipation and reward delivery in ADHD. *PLoS One* 2014 Feb 26;9(2):e89129.
- (35) Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell VA. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci* 2005 Jun;28(3):397-419; discussion 419-68.
- (36) Gatzke-Kopp LM, Beauchaine TP, Shannon KE, Chipman J, Fleming AP, Crowell SE, et al. Neurological correlates of reward responding in adolescents with and without externalizing behavior disorders. *J Abnorm Psychol* 2009 Feb;118(1):203-213.
- (37) Wallace GL, White SF, Robustelli B, Sinclair S, Hwang S, Martin A, et al. Cortical and subcortical abnormalities in youths with conduct disorder and elevated callous-unemotional traits. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014 Apr;53(4):456-65.e1.
- (38) LeDoux J. The amygdala. *Curr Biol* 2007 Oct 23;17(20):R868-74.
- (39) Plessen KJ, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush GA, et al. Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006 Jul;63(7):795-807.
- (40) Posner J, Nagel BJ, Maia TV, Mechling A, Oh M, Wang Z, et al. Abnormal amygdalar activation and connectivity in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011 Aug;50(8):828-37.e3.
- (41) Brotman MA, Rich BA, Guyer AE, Lunsford JR, Horsey SE, Reising MM, et al. Amygdala activation during emotion processing of neutral faces in children with severe mood dysregulation versus ADHD or bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2010 Jan;167(1):61-69.
- (42) Maier SJ, Szalkowski A, Kamphausen S, Feige B, Perlov E, Kalisch R, et al. Altered cingulate and amygdala response towards threat and safe cues in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med* 2014 Jan;44(1):85-98.
- (43) Rogers JC, De Brito SA. Cortical and Subcortical Gray Matter Volume in Youths With Conduct Problems: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016 Jan;73(1):64-72.
- (44) Hwang S, Nolan ZT, White SF, Williams WC, Sinclair S, Blair RJ. Dual neurocircuitry dysfunctions in disruptive behavior disorders: emotional responding and response inhibition. *Psychol Med* 2016 May;46(7):1485-1496.
- (45) Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995 Oct;34(4):537-541.
- (46) Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007 Sep;8(9):700-711.

- (47) Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 Jul 5;102(27):9673-9678.
- (48) Damoiseaux JS, Greicius MD. Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Struct Funct* 2009 Oct;213(6):525-533.
- (49) Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005 May 29;360(1457):1001-1013.
- (50) Fox MD, Zhang D, Snyder AZ, Raichle ME. The global signal and observed anticorrelated resting state brain networks. *J Neurophysiol* 2009 Jun;101(6):3270-3283.
- (51) Dosenbach NU, Fair DA, Miezin FM, Cohen AL, Wenger KK, Dosenbach RA, et al. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 Jun 26;104(26):11073-11078.
- (52) Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2011 Sep;106(3):1125-1165.
- (53) Di Martino A, Scheres A, Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, Shehzad Z, et al. Functional connectivity of human striatum: a resting state FMRI study. *Cereb Cortex* 2008 Dec;18(12):2735-2747.
- (54) Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008 Mar;1124:1-38.
- (55) Roy AK, Shehzad Z, Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, Gotimer K, et al. Functional connectivity of the human amygdala using resting state fMRI. *Neuroimage* 2009 Apr 1;45(2):614-626.
- (56) Dosenbach NU, Nardos B, Cohen AL, Fair DA, Power JD, Church JA, et al. Prediction of individual brain maturity using fMRI. *Science* 2010 Sep 10;329(5997):1358-1361.
- (57) Fair DA, Cohen AL, Dosenbach NU, Church JA, Miezin FM, Barch DM, et al. The maturing architecture of the brain's default network. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 Mar 11;105(10):4028-4032.
- (58) Fair DA, Posner J, Nagel BJ, Bathula D, Dias TG, Mills KL, et al. Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2010 Dec 15;68(12):1084-1091.
- (59) Di Martino A, Kelly C, Grzadzinski R, Zuo XN, Mennes M, Mairena MA, et al. Aberrant striatal functional connectivity in children with autism. *Biol Psychiatry* 2011 May 1;69(9):847-856.
- (60) Finger EC, Marsh A, Blair KS, Majestic C, Evangelou I, Gupta K, et al. Impaired functional but preserved structural connectivity in limbic white matter tracts in youth with conduct disorder or oppositional defiant disorder plus psychopathic traits. *Psychiatry Res* 2012 Jun 30;202(3):239-244.

- (61) Marsh AA, Finger EC, Fowler KA, Jurkowitz IT, Schechter JC, Yu HH, et al. Reduced amygdala-orbitofrontal connectivity during moral judgments in youths with disruptive behavior disorders and psychopathic traits. *Psychiatry Res* 2011 Dec 30;194(3):279-286.
- (62) White SF, VanTieghem M, Brislin SJ, Sypher I, Sinclair S, Pine DS, et al. Neural Correlates of the Propensity for Retaliatory Behavior in Youths With Disruptive Behavior Disorders. *Am J Psychiatry* 2016 Mar 1;173(3):282-290.
- (63) Marsh AA, Finger EC, Mitchell DG, Reid ME, Sims C, Kosson DS, et al. Reduced amygdala response to fearful expressions in children and adolescents with callous-unemotional traits and disruptive behavior disorders. *Am J Psychiatry* 2008 Jun;165(6):712-720.
- (64) Bebko G, Bertocci M, Chase H, Dwojak A, Bonar L, Almeida J, et al. Decreased amygdala-insula resting state connectivity in behaviorally and emotionally dysregulated youth. *Psychiatry Res* 2015 Jan 30;231(1):77-86.
- (65) Costa Dias TG, Iyer SP, Carpenter SD, Cary RP, Wilson VB, Mitchell SH, et al. Characterizing heterogeneity in children with and without ADHD based on reward system connectivity. *Dev Cogn Neurosci* 2015 Feb;11:155-174.
- (66) Tomasi D, Volkow ND. Abnormal functional connectivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2012 Mar 1;71(5):443-450.
- (67) Oldehinkel M, Beckmann CF, Pruim RH, van Oort ES, Franke B, Hartman CA, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms coincide with altered striatal connectivity. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2016 Jul;1(4):353-363.
- (68) Posner J, Rauh V, Gruber A, Gat I, Wang Z, Peterson BS. Dissociable attentional and affective circuits in medication-naïve children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 2013 Jul 30;213(1):24-30.
- (69) Hulvershorn LA, Mennes M, Castellanos FX, Di Martino A, Milham MP, Hummer TA, et al. Abnormal amygdala functional connectivity associated with emotional lability in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014 Mar;53(3):351-61.e1.
- (70) Hwang S, White SF, Nolan ZT, Craig Williams W, Sinclair S, Blair RJ. Executive attention control and emotional responding in attention-deficit/hyperactivity disorder--A functional MRI study. *Neuroimage Clin* 2015 Oct 9;9:545-554.
- (71) Ho NF, Chong JS, Koh HL, Koukouna E, Lee TS, Fung D, et al. Intrinsic Affective Network Is Impaired in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *PLoS One* 2015 Sep 25;10(9):e0139018.
- (72) McLeod KR, Langevin LM, Goodyear BG, Dewey D. Functional connectivity of neural motor networks is disrupted in children with developmental coordination disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage Clin* 2014 Mar 26;4:566-575.
- (73) Cocchi L, Bramati IE, Zalesky A, Furukawa E, Fontenelle LF, Moll J, et al. Altered functional brain connectivity in a non-clinical sample of young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Neurosci* 2012 Dec 5;32(49):17753-17761.

- (74) Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage* 2012 Feb 1;59(3):2142-2154.
- (75) Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010 Jul;167(7):748-751.
- (76) Hyman SE. The diagnosis of mental disorders: the problem of reification. *Annu Rev Clin Psychol* 2010 Apr 27;6:155-179.
- (77) Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012 Dec;17(12):1174-1179.
- (78) Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med* 2013 May 14;11:126-7015-11-126.
- (79) Salum GA, Gadelha A, Pan PM, Moriyama TS, Graeff-Martins AS, Tamanaha AC, et al. High risk cohort study for psychiatric disorders in childhood: rationale, design, methods and preliminary results. *Int J Methods Psychiatr Res* 2015 Mar;24(1):58-73.
- (80) IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 20.0. Released 2011.
- (81) Fleitlich-Bilyk B, Goodman R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004 Jun;43(6):727-734.
- (82) Goodman R, Ford T, Richards H, Gatward R, Meltzer H. The Development and Well-Being Assessment: description and initial validation of an integrated assessment of child and adolescent psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 2000 Jul;41(5):645-655.
- (83) Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA School-Age Forms and Profiles. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, and Families; 2001.
- (84) Bordin IA, Rocha MM, Paula CS, Teixeira MC, Achenbach TM, Rescorla LA, et al. Child Behavior Checklist (CBCL), Youth Self-Report (YSR) and Teacher's Report Form (TRF): an overview of the development of the original and Brazilian versions. *Cad Saude Publica* 2013 Jan;29(1):13-28.
- (85) Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children. 3rd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1991.
- (86) Wechsler D. WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças: Manual. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2002.
- (87) Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de Classificação Econômica Brasil. São Paulo: ABEP; 2010.
- (88) Miezin FM, Maccotta L, Ollinger JM, Petersen SE, Buckner RL. Characterizing the hemodynamic response: effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing. *Neuroimage* 2000 Jun;11(6 Pt 1):735-759.
- (89) Talairach J, Tournoux P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. New York: Thieme Medical Publishers; 1988.

- (90) Fair DA, Cohen AL, Power JD, Dosenbach NU, Church JA, Miezin FM, et al. Functional brain networks develop from a "local to distributed" organization. *PLoS Comput Biol* 2009 May;5(5):e1000381.
- (91) Hallquist MN, Hwang K, Luna B. The nuisance of nuisance regression: spectral misspecification in a common approach to resting-state fMRI preprocessing reintroduces noise and obscures functional connectivity. *Neuroimage* 2013 Nov 15;82:208-225.
- (92) Fair DA, Nigg JT, Iyer S, Bathula D, Mills KL, Dosenbach NU, et al. Distinct neural signatures detected for ADHD subtypes after controlling for micro-movements in resting state functional connectivity MRI data. *Front Syst Neurosci* 2013 Feb 4;6:80.
- (93) Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage* 2011 Jun 1;56(3):907-922.
- (94) Van Essen DC, Drury HA, Dickson J, Harwell J, Hanlon D, Anderson CH. An integrated software suite for surface-based analyses of cerebral cortex. *J Am Med Inform Assoc* 2001 Sep-Oct;8(5):443-459.
- (95) Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 2000 Jul;10(3):120-131.
- (96) Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, Poulin R, Buckner RL. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron* 2010 Feb 25;65(4):550-562.
- (97) Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2002 Mar;3(3):201-215.
- (98) Dosenbach NU, Fair DA, Cohen AL, Schlaggar BL, Petersen SE. A dual-networks architecture of top-down control. *Trends Cogn Sci* 2008 Mar;12(3):99-105.
- (99) Isenberg N, Silbersweig D, Engelien A, Emmerich S, Malavade K, Beattie B, et al. Linguistic threat activates the human amygdala. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 Aug 31;96(18):10456-10459.
- (100) Sonuga-Barke EJ, Halperin JM. Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: potential targets for early intervention? *J Child Psychol Psychiatry* 2010 Apr;51(4):368-389.
- (101) Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJ. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiatry* 2005 Jun 1;57(11):1224-1230.
- (102) Chang LJ, Yarkoni T, Khaw MW, Sanfey AG. Decoding the Role of the Insula in Human Cognition: Functional Parcellation and Large-Scale Reverse Inference. *Cereb Cortex* 2012 Mar 20.
- (103) Droutman V, Bechara A, Read SJ. Roles of the Different Sub-Regions of the Insular Cortex in Various Phases of the Decision-Making Process. *Front Behav Neurosci* 2015 Nov 25;9:309.
- (104) Blair RJ. The Neurobiology of Impulsive Aggression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016 Feb;26(1):4-9.
- (105) Gallagher M, Holland PC. The amygdala complex: multiple roles in associative learning and attention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994 Dec 6;91(25):11771-11776.

- (106) Xu J, Wang J, Fan L, Li H, Zhang W, Hu Q, et al. Tractography-based Parcellation of the Human Middle Temporal Gyrus. *Sci Rep* 2015 Dec 22;5:18883.
- (107) Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci* 2008 Nov;9(11):856-869.
- (108) Isoda M, Noritake A. What makes the dorsomedial frontal cortex active during reading the mental states of others? *Front Neurosci* 2013 Dec 5;7:232.
- (109) Sperduti M, Delaveau P, Fossati P, Nadel J. Different brain structures related to self- and external-agency attribution: a brief review and meta-analysis. *Brain Struct Funct* 2011 Jun;216(2):151-157.
- (110) Baxter MG, Murray EA. The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci* 2002 Jul;3(7):563-573.

APÊNDICE A

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0192/09

Título: A INTERVENÇÃO BASEADA EM EVIDÊNCIAS PARA TRANSTORNOS EXTERNALIZANTES EVITA DIAGNÓSTICOS DA SINDROME COMPLETA?

Pesquisador Responsável: Euripedes Constantino Miguel Filho

Pesquisador Executante: Luis Augusto Rohde

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Departamento: PSIQUIATRIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 06/11/2013, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

• Carta datada de 03/10/13 - Subprojeto de Doutorado da aluna Taciana Gontijo da Costa Dias, intitulado: Caracterização da conectividade funcional do sistema cerebral de recompensa em crianças com transtornos do comportamento disruptivo através da técnica de Teoria de Grafos, tendo como orientador o Prof. Dr. Guilherme Vanoni Polanczyk

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 466/12, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 06 de Novembro de 2013

PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

APÊNDICE B

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(OBRIGATÓRIO PARA PESQUISAS CIENTÍFICAS EM SERES HUMANOS -
RESOLUÇÃO Nº 196 - CNS)

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

**“A intervenção baseada em evidências para problemas emocionais e de
comportamento em crianças evita diagnósticos psicopatológicos?”**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: EURÍPEDES CONSTANTINO MIGUEL FILHO.

CARGO/FUNÇÃO: PROFESSOR ASSOCIADO USP - INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 45280

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Psiquiatria

Investigador executante:

- Dr. Luis Augusto Paim Rohde
Inscrição no Conselho Regional no 122.087 (CRM-SP)

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☒

RISCO BAIXO ☐RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : A duração total deste projeto é prevista em 3 anos.

Proposta da pesquisa

O(a) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa sobre problemas de saúde mental na adolescência. Se o(a) Sr.(a) der sua autorização para participar da pesquisa, poderá participar de um programa de avaliação médica e neuropsicológica. Você será convidado também a preencher um questionário para responder perguntas sobre os próprios sentimentos e comportamentos no dia-a-dia. Como parte da pesquisa você será convidado a fazer coleta de sangue e saliva para estudos genéticos e um exame de ressonância magnética.

Após iniciar a pesquisa o(a) Sr.(a) será acompanhado(a) por 3 anos por uma equipe de profissionais de saúde composta por médicos psiquiatras e psicólogos. Serão realizadas avaliações a cada 6 meses durante esse período. A amostra de sangue será colhida no início do estudo. As amostras de saliva serão colhidas durante todas as visitas durante o primeiro ano da pesquisa. A ressonância magnética será feita duas vezes, uma no início, a outra no final do estudo.

Alguns participantes do estudo serão selecionados aleatoriamente (por sorteio) para participarem juntamente com suas famílias de um programa de educação sobre os transtornos mentais. Esse programa consiste de reuniões semanais por um mês, seguidas de reuniões mensais por 6 meses e reuniões bimensais por mais um ano.

Essa pesquisa vai ajudar os médicos e psicólogos a conhecer melhor os problemas de saúde mental dos adolescentes e planejar estratégias de prevenção.

Em qualquer momento do estudo o(a) Sr.(a) poderá solicitar sua retirada do protocolo de pesquisa sem que isso apresente qualquer consequência para o seu seguimento psiquiátrico. Para tanto, somente pedimos que seja comunicado o desligamento ao corpo clínico da pesquisa. Se necessário (persistência de dúvida quanto a manutenção ou não do paciente no protocolo) será solicitado parecer da comissão de ética do Hospital das Clínicas.

Riscos e Inconveniências

As tarefas a serem realizadas para a conclusão deste projeto possuem alguns riscos e inconveniências para o participante.

1. **Coleta de amostra de sangue.** Neste procedimento pode ocorrer o aparecimento de manchas arroxeadas no local de onde o sangue foi tirado. Todos os participantes serão previamente orientados com relação a este risco e sobre os cuidados necessários caso ocorra. Além disso, raramente o local de onde foi retirada amostra de sangue pode inflamar e necessitar de cuidados locais (limpeza e pomadas) por alguns dias. Exames de sangue são necessários para dois objetivos :1. Avaliar a saúde de seu filho através de exames laboratoriais de rotina; 2. Duas das amostras de sangue (volume equivalente a 2 colheres de chá) coletadas serão utilizadas para estudos que avaliarão o envolvimento de alguns genes com o estado mental de risco.
2. **Coleta de saliva:** Não há riscos físicos envolvidos. Pode gerar angústia ou ansiedade para aqueles que considerem o procedimento desagradável.
3. **Ressonância Magnética de Crânio:** Durante o exame o único desconforto é um ruído intermitente. No entanto para amenizar o desconforto, serão fornecidos tapa-ouvidos. O exame, entretanto, pode gerar angústia ou ansiedade, pois durante o procedimento exige-se que o participante permaneça imóvel dentro da máquina. Uma das vantagens da RM é o fato de não utilizar radiações ionizantes, ao contrário de outros exames como a tomografia computadorizada. Portanto, não existem efeitos nocivos ao organismo dentro das condições normalmente utilizadas.

Caso ocorra qualquer problema relacionado ao procedimento realizado, o nosso serviço se responsabiliza e acarreará os custos de atendimento relativos aos riscos envolvidos.

Benefícios

Não há benefício direto para os indivíduos que participarem deste estudo além de possibilitar a identificação precoce de transtornos mentais. Isso ocorrendo possibilita a instituição mais rápida do tratamento. O potencial benefício para a sociedade é que este estudo pode aumentar o conhecimento sobre a detecção precoce e possibilidade de prevenção dos transtornos de ansiedade.

Uso de material

Durante a pesquisa, amostras de sangue serão colhidas e poderão ser utilizadas para avaliação científica, pesquisa e ensino ou mesmo para o desenvolvimento de novos produtos para a saúde. Caso você concorde, poderá ser convocado para assinar novo termo de consentimento autorizando o uso dessas amostras para os objetivos já propostos.

Sigilo e privacidade

As informações produzidas nesta tarefa serão mantidas em lugar seguro, codificadas e a identificação só poderá ser realizada pelo pessoal envolvido diretamente com o projeto.

Caso o material venha a ser utilizado para publicação científica ou atividades didáticas, não serão utilizados nomes que possam vir a identificá-lo.

Em qualquer momento do estudo você poderá obter mais informações com o Dr. Luis Augusto Rohde, pelo telefone (0XX11) 3069- 7896, que está apto a solucionar suas dúvidas. Você poderá solicitar informações de qualquer conhecimento significativo descoberto durante este projeto.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnnet.usp.br

Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: "A intervenção baseada em evidências para problemas emocionais e de comportamento em crianças evita diagnósticos psicopatológicos?"

Eu discuti com o Dr. Luis Augusto Rohde sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente na minha participação e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____