

NEUROIMAGEM NO TRANSTORNO BIPOLAR

NEUROIMAGING IN BIPOLAR DISORDER

Resumo

Nas últimas décadas, pesquisas de neuroimagem no transtorno bipolar (TB) têm demonstrado anormalidades nos circuitos neuronais supostamente envolvidos no processamento e na regulação da emoção, bem como no processamento de recompensas. Entretanto, os resultados relativos a diversas estruturas do sistema nervoso central são escassos e difíceis de serem comparados, devido à grande heterogeneidade do TB e às diferentes metodologias empregadas para a coleta das imagens. Esta revisão teve como objetivo sintetizar os principais achados em neuroimagem estrutural e funcional no TB, descrevendo as estruturas corticais e subcorticais do encéfalo mais relevantes e que embasam a provável fisiopatologia desse transtorno.

Palavras-chave: Neuroimagem, transtorno bipolar, circuitos neuronais.

Abstract

In the past few decades, neuroimaging research in bipolar disorder (BD) has demonstrated abnormalities in neural circuits thought to be involved in emotion processing and regulation, and reward processing as well. However, results related to a number of structures of the central nervous system are scarce and difficult to compare, due to both the clinical heterogeneity of BD and the different methodologies used to collect images. The objective of this review was to synthesize the main findings available in structural and functional neuroimaging in BD and to describe major cortical and subcortical brain structures that underpin the likely pathophysiology of this disorder.

Keywords: Neuroimaging, bipolar disorder, neural circuits.

INTRODUÇÃO

Nos últimos 30 anos, assistiu-se ao desenvolvimento das técnicas de neuroimagem, o que tornou possível o estudo estrutural e funcional do cérebro *in vivo*, através de medidas

da estrutura, do metabolismo e da neuroquímica cerebral. Em pesquisas, esse fato tem resultado em uma maior compreensão dos transtornos psiquiátricos, do ponto de vista não apenas fenomenológico ou comportamental, mas também biológico^{1,2}. A neuroimagem pode ser definida como um conjunto de técnicas que permite a obtenção de imagens do encéfalo de forma não invasiva¹.

Em termos de avaliação estrutural do tecido, existem, na atualidade, a tomografia axial computadorizada (TAC) e a ressonância nuclear magnética (RNM). A TAC explora o fato de que tecidos com diferentes densidades absorvem os raios X de modo diferente, gerando uma imagem da densidade tecidual. Na TAC, um feixe de raios X é utilizado ao longo de cortes seriados do cérebro, sendo o grau de atenuação medido quando o feixe emerge do outro lado da cabeça. No entanto, os maiores avanços ocorreram com a utilização da RNM a partir de 1983, uma vez que ela permite maior detalhamento e melhor resolução e contraste do que a TAC². Não só a resolução da RNM é superior; ela permite uma melhor discriminação entre as substâncias branca e cinzenta. A RNM possibilita também a reconstituição e visualização da imagem cerebral em todos os planos, ou seja, para além dos planos transversal e sagital obtidos com a TAC. Os cortes coronais são particularmente valiosos para a visualização de estruturas subcorticais, como a amígdala e o hipocampo, importantes na expressão do comportamento e da emoção¹.

As técnicas imagiológicas ou de neuroimagem funcional são aquelas que permitem a quantificação da função cerebral, ou seja, medem o metabolismo cerebral e a densidade dos neurorreceptores. Os princípios básicos dessas técnicas comuns e envolvem a visualização de isótopos radiativos localizados em áreas de elevada atividade funcional. No caso da espectroscopia por emissão de fóton único (SPECT), os isótopos são emissores de fótons isolados, enquanto que na tomografia por emissão de pósitrons (PET), os isótopos são emissores de pósitrons¹.



MARLOS FERNANDO VASCONCELOS ROCHA¹, AMANDA GALVÃO-DE ALMEIDA², FABIANA NERY-FERNANDES³, ÂNGELA MIRANDA-SCIPPA⁴

¹ Neurologista. Colaborador, Centro de Estudos de Transtornos do Humor e de Ansiedade (CETHA), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA. Doutorando, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, UFBA, Salvador, BA. ² Psiquiatra. Colaboradora, CETHA, UFBA, Salvador, BA. Professora adjunta, Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina, UFBA, Salvador, BA. ³ Psiquiatra. Colaboradora, CETHA, UFBA, Salvador, BA. Professora, Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina, UFBA, Salvador, BA. ⁴ Psiquiatra. Coordenadora, CETHA, UFBA, Salvador, BA. Professora associada, Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina, UFBA, Salvador, BA.

Uma modificação da RNM permitiu o desenvolvimento da ressonância nuclear magnética funcional (RNMf), que é uma técnica mista, estrutural e funcional. Diferentemente da RNM, a RNMf permite medir variáveis fisiológicas, como volume sanguíneo regional, consumo de oxigênio e consumo de glicose nos tecidos. Além disso, ela avalia os efeitos de paradigmas de ativação sobre essas variáveis (estado de repouso *versus* estado de ativação)^{1,3}. A ressonância magnética por espectroscopia de prótons de hidrogênio (H⁺MRS) é uma técnica também não invasiva que permite medir os constituintes bioquímicos *in vivo*. Em particular, a H⁺MRS permite medir as concentrações de glutamato, glutamina, N-acetil-aspartato (NAA), creatina, lactato, mioinositol, glicose e colina. Finalmente, a P³¹MRS determina o pH e a concentração de fósforo contido em metabólitos energéticos no cérebro¹.

A imagem por tensor de difusão (DTI) é um exame baseado em uma modificação da RNM convencional que permite a quantificação não invasiva das características de difusão das moléculas de água *in vivo*. As moléculas de água se difundem livremente ao longo dos tratos das fibras nervosas, mas a difusão é restrita em outras direções. Essa dependência direcional, chamada de difusão anisotrópica, é descrita matematicamente por um tensor, que é muitas vezes representado como um elipsoide. A análise do tensor de difusão permite a reconstrução dos tratos de fibras nervosas e a quantificação da anisotropia da substância branca do cérebro. Dessa forma, a tratografia por tensor de difusão (DTT) permite a avaliação dos tratos de fibras com base no DTI e fornece ferramentas importantes para a visualização dos tratos de substância branca, como o mapeamento por cor e o acompanhamento contínuo das fibras.

Imagens de fibras nervosas obtidas por DTT mostram boa correspondência com sintomas clínicos ou mudanças histológicas; além disso, áreas de substância branca relacionadas a transtornos psiquiátricos, tais como o cíngulo, o fascículo uncinado, o fórnix cerebral e o corpo caloso (CC), podem ser identificadas com relativa facilidade através da DTT⁴.

O transtorno bipolar (TB) é uma doença multifatorial grave, decorrente de influências genéticas e ambientais. Caracteriza-se por anormalidades de pensamento, comportamento, cognição e humor. Os portadores de TB se apresentam com quadro clínico, curso e prognóstico muito variáveis, sendo este considerado um transtorno

bastante heterogêneo. Nesse contexto, o grande impulso da pesquisa em neuroimagem documentado nas últimas décadas não só tem permitido a melhor compreensão da fisiopatologia do TB, por meio do estabelecimento de prováveis associações entre áreas e circuitos neuronais de um lado e os diversos fenótipos clínicos de outro, assim como também tem sinalizado a utilidade das diversas modalidades de neuroimagem enquanto métodos para a definição de potenciais marcadores neurobiológicos da doença. Mais ainda, alguns autores propõem conceitos de biomarcadores em neuroimagem para transtornos de humor, tais como: biomarcadores prognósticos, que caracterizariam o risco para o surgimento da doença; biomarcadores preditores, associados à probabilidade de resposta terapêutica; e biomarcadores farmacodinâmicos, implicados na evidência dos efeitos relacionados ao tratamento farmacológico⁵.

O objetivo deste trabalho foi reunir dados recentes e discutir os estudos mais relevantes relacionados à neuroimagem estrutural e funcional no TB, descrevendo a neuroanatomia provavelmente envolvida na expressão do comportamento e da emoção, com ênfase no TB.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão clássica da literatura na base de dados PubMed para encontrar artigos científicos em português, espanhol ou inglês, publicados nos últimos 20 anos, que abordassem o uso da neuroimagem na compreensão de aspectos fisiopatológicos ou clínicos do TB. As seguintes palavras-chave foram utilizadas na busca: "bipolar disorder" OR "mood disorder" OR "affective disorder" AND "neuroimaging". Foram selecionados os artigos originais e as revisões mais pertinentes ao tema. As referências dos artigos encontrados também foram consultadas, a fim de identificar artigos adicionais importantes.

RESULTADOS

Substância branca

O hipersinal de substância branca é uma alteração frequentemente descrita em pacientes bipolares, tanto na população adulta⁶ quanto em crianças e adolescentes⁷. Entre os feixes de associação de substância branca, o CC representa uma das estruturas de grande interesse na pesquisa do TB. Nessa área, pesquisas que utilizam a técnica do tensor de difusão frequentemente mostram perda da integridade estrutural do CC em seus diversos segmentos (joelho, corpo ou esplênio)^{8,9}. Mais ainda, um estudo recente conduzido pelo nosso grupo e

MARLOS FERNANDO VASCONCELOS ROCHA
AMANDA GALVÃO-DE ALMEIDA
FABIANA NERY-FERNANDES
ÂNGELA MIRANDA-SCIPPA

que avaliou pacientes bipolares tipo I eutímicos mostrou redução do CC nas áreas do joelho e istmo quando comparados a controles saudáveis¹⁰, confirmando dados de outras pesquisas^{11,12}. Recentemente, ratificando dados anteriores, uma metanálise documentou a redução volumétrica dessa estrutura em pacientes bipolares¹³. Importante ressaltar que as alterações do CC foram também descritas em crianças e adolescentes com TB¹⁴ e em grupos de risco para o TB, como familiares de primeiro grau¹⁵.

Além disso, a perda da integridade funcional foi verificada em outros feixes associativos de substância branca, tais como o fascículo uncinado, os fascículos longitudinais superior e inferior; o fascículo fronto-occipital e do cíngulo anterior em pacientes com TB¹⁶. Em conjunto, esses achados sugerem que as anormalidades da substância branca podem preceder o início da doença bipolar e predispor a alterações de desenvolvimento do encéfalo durante o processo de neurodesenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) na infância e adolescência.

Lobo frontal

O cíngulo anterior, o córtex pré-frontal dorsolateral e o córtex orbitofrontal (COF) representam as áreas mais extensamente estudadas do lobo frontal na pesquisa do TB. Os estudos que avaliaram o giro do cíngulo por meio de RNM demonstraram de forma recorrente a redução volumétrica do cíngulo subgenual (áreas 24 e 25 de Brodmann), achado confirmado em uma metanálise recente¹⁷. Adicionalmente, no cíngulo anterior, têm sido observadas alterações funcionais tanto em pacientes em estado de repouso quanto naqueles submetidos a tarefas de ativação. A maioria deles mostra hiperatividade do cíngulo anterior; notadamente da região subgenual, em pacientes nas fases depressiva¹⁸ e de mania¹⁹. Observa-se, ainda, em pacientes com TB, redução do NAA e aumento da colina no cíngulo anterior como os resultados mais consistentes da H-MRS²⁰. O hipometabolismo do córtex pré-frontal dorsolateral tem sido descrito em estudos que avaliaram pacientes em estado de depressão²¹ e de mania²². Da mesma forma, níveis menores de NAA têm sido encontrados em pacientes adultos eutímicos²⁰. Em relação ao COF, os estudos também sugerem disfunção, com presença de hipometabolismo^{23,24} e redução volumétrica da substância cinzenta, em particular do giro frontal inferior, conforme documentado em uma metanálise²⁵.

Lobo temporal

A alteração volumétrica da amígdala representa o achado de neuroimagem estrutural mais reportado entre pacientes com TB, com a descrição frequente de redução do seu volume em

amostras de pacientes adolescentes, enquanto que, em adultos, os resultados ainda são conflitantes. Essa variação nos resultados obtidos em adultos pode ser justificada pelos efeitos neurotróficos de fármacos utilizados na estabilização do humor, pelas variações genéticas de cada indivíduo ou pelos aspectos relacionados ao neurodesenvolvimento. De fato, alguns estudos que utilizaram PET ou SPECT demonstraram anormalidades funcionais da amígdala – hipermetabolismo na fase depressiva em alguns estudos, versus hipometabolismo em outros, nas fases tanto de depressão quanto de mania²⁶. Por outro lado, vários estudos que utilizaram RNMf e mediram resposta a estímulos emocionais positivos utilizando tarefas cognitivas sem valência emocional descreveram hiperatividade da amígdala apenas na fase de mania²⁷.

Os estudos de RNM que mediram o hipocampo encontraram resultados muito variáveis, o que pode ser explicado em parte por variações genéticas (carreamento do alelo Met, associado a menores volumes hipocámpais), efeitos de tratamento (uso de lítio, associado a aumento do volume hipocámpal) ou hormônios sexuais²⁶. Entretanto, uma menor concentração de NAA no hipocampo de pacientes adultos eutímicos foi documentada em uma metanálise²⁰. Por fim, a hiperatividade do giro para-hipocámpal foi relatada em duas metanálises que utilizaram a RNMf²⁷.

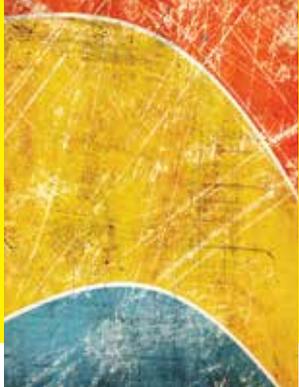
Cerebelo

Estudos em geral demonstraram redução do volume do vérmis cerebelar²⁸; porém, em relação ao volume dos hemisférios cerebelares, os resultados são controversos^{28,29}. Nesse sentido, pesquisa realizada pelo nosso grupo que mediu o tamanho das diversas áreas do cerebelo em pacientes bipolares tipo I eutímicos mostrou perda volumétrica tanto do vérmis quanto dos hemisférios cerebelares³⁰.

CIRCUITOS E MODELOS NEURONAIS DE REGULAÇÃO EMOCIONAL

Circuito pré-frontal ventrolateral

Este circuito é constituído pelo córtex pré-frontal ventrolateral (CPFVL) (áreas 10 e 47 de Brodmann), o qual envia fibras para o *striatum* ventromedial (núcleo caudado ventromedial, putâmen ventral, núcleo *accumbens* e tubérculo olfatório), que, por sua vez, projeta-se ao globo pálido. Fibras palidais seguem para os núcleos ventroanterior e dorsomedial do tálamo, que se conecta novamente ao CPFVL. O córtex temporal anterior, que compreende as áreas 20 e 38 de Brodmann, mantém conexões recíprocas com o CPFVL e a amígdala³¹.



MARLOS FERNANDO VASCONCELOS ROCHA¹, AMANDA GALVÃO-DE ALMEIDA², FABIANA NERY-FERNANDES³, ÂNGELA MIRANDA-SCIPPA⁴

¹ Neurologista. Colaborador, Centro de Estudos de Transtornos do Humor e de Ansiedade (CETHA), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA. Doutorando, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, UFBA, Salvador, BA. ² Psiquiatra. Colaboradora, CETHA, UFBA, Salvador, BA. Professora adjunta, Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina, UFBA, Salvador, BA. ³ Psiquiatra. Colaboradora, CETHA, UFBA, Salvador, BA. Professora, Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina, UFBA, Salvador, BA. ⁴ Psiquiatra. Coordenadora, CETHA, UFBA, Salvador, BA. Professora associada, Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina, UFBA, Salvador, BA.

Circuito pré-frontal ventromedial

Este circuito é formado pela região pré-frontal ventromedial, definida pelas áreas corticais 11 e 12 de Brodmann, da qual partem fibras que seguem para o núcleo caudado ventromedial e *striatum* ventral. Dessas topografias partem projeções para os núcleos talâmicos ventroanterior, dorsomedial e ventrolateral, os quais fecham o circuito com vias talâmicas para o córtex ventromedial. Devem-se mencionar as projeções dessas áreas corticais também para o córtex entorrinal e amígdala. Vale lembrar que o córtex pré-frontal ventral está associado à modulação de comportamentos adaptativos e da autorregulação afetiva mediante contingências ambientais sociais e emocionais, e também participa da integração entre informações sensoriais do ambiente e estímulos internos (por exemplo, pensamentos e respostas fisiológicas), o que influencia a atividade de outras estruturas, tais como a amígdala e o hipotálamo, e, subsequentemente, as funções neurovegetativas e respostas emocionais.

Circuito pré-frontal dorsolateral

Este circuito é composto pelas áreas corticais 9, 10 e 46 de Brodmann, as quais abrangem parte da superfície lateral dos lobos frontais. Dessas regiões partem fibras para o núcleo caudado dorsolateral, que, por sua vez, envia fibras para o globo pálido dorsal, o qual se projeta para os núcleos ventroanterior, ventrolateral e dorsomedial do tálamo; vias talâmicas provenientes desses núcleos retornam ao circuito pré-frontal dorsolateral. Esse circuito está associado às funções executivas, que envolvem um sistema de diversas habilidades cognitivas que capacitam o indivíduo para a formulação de metas e planejamento de processos e estratégias e para a realização de ações ou comportamentos voluntários, autônomos (independentes), auto-organizados, eficazes e orientados a objetivos, especialmente no contexto de situações novas ou em circunstâncias que exigem ajustamento, adaptação ou flexibilidade do comportamento para as demandas ambientais. Apreende-se, então, que funções executivas designam um construto multidimensional, no qual os processos cognitivos caracterizam operações distintas, ainda que relacionadas.

Circuito do cíngulo anterior

O cíngulo anterior corresponde à maior parte das áreas 24, 25 e 32 de Brodmann. Essa área cortical mantém conexões com o *striatum* ventromedial, do qual seguem fibras para o globo pálido ventral e rostralateral, que, por sua vez, envia projeções para o núcleo dorsomedial do tálamo; vias dessa topografia retornam ao cíngulo anterior e fecham o circuito. Funcionalmente, o córtex

do cíngulo anterior é subdividido em cíngulo anterior ventral e dorsal: o primeiro inclui as porções rostrais das áreas 24 e 25 de Brodmann e está envolvido no processamento afetivo em termos de regulação das funções endócrinas e autonômicas e geração de comportamentos sociais apropriados, e também contribui para a resposta emocional global pela ativação de estados somáticos e viscerais relevantes para a experiência emocional; o segundo abrange as porções posteriores das áreas 24 e 32 de Brodmann e está envolvido na seleção de respostas a estímulos nociceptivos, no aprendizado associado à predição e prevenção à exposição ao estímulo nociceptivo, e também na atenção e orientação motora a estímulos externos.

Compondo esses circuitos, o cerebelo recebe projeções corticais por meio de núcleos situados na base da ponte. As fibras dos núcleos pontinos decussam e seguem pelo pedúnculo cerebelar médio para alvos cerebelares específicos: enquanto o córtex motor se projeta para o cerebelo (região paravermiana) via núcleos pontinos laterais, áreas corticais associativas da região pré-frontal, parietal e temporal, bem como o cíngulo anterior, alcançam o cerebelo via núcleos pontinos mediais. Essas vias córtico-ponto-cerebelares apresentam organização topográfica: as fibras provenientes do córtex pré-frontal descem na porção mais anterior da cápsula interna e na porção mais medial do pedúnculo cerebral; as outras áreas corticais associativas enviam fibras que descem na porção mais posterior da cápsula interna e na porção mais lateral do pedúnculo cerebral; fibras do córtex motor primário apresentam um trajeto intermediário.

O cerebelo, além de contribuir no componente motor, é responsável também pela modulação da duração, da intensidade e do perfil da resposta emocional e, dentro do contexto ambiental adequado, recepciona a informação proveniente de estruturas telencefálicas envolvidas no processamento cognitivo emocional e envia informação para sítios efetores (córtex motor, hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal e núcleos de nervos cranianos) e sítios indutores (rede paralímbica ventral).

Discussão

Entre os modelos de circuitos neuronais em pacientes com TB relacionados aos processos de percepção e regulação emocionais propostos na literatura, destaca-se o do grupo de Mary Phillips³². Esse modelo preconiza a existência de dois sistemas neuronais: 1) um sistema ventral, composto por estruturas subcorticais (amígdala, *striatum* ventral) e corticais (ínsula, cíngulo anterior ventral e córtex pré-frontal ventral), e que estaria vinculado à identificação do significado emocional de um estímulo associado à geração de

MARLOS FERNANDO VASCONCELOS ROCHA
AMANDA GALVÃO-DE ALMEIDA
FABIANA NERY-FERNANDES
ÂNGELA MIRANDA-SCIPPA

REVISÃO

estados afetivos e regulação autonômica; e 2) um sistema dorsal, representado pelas regiões dorsais do cíngulo anterior e córtex pré-frontal, bem como pelo hipocampo, e que suportaria processos cognitivos como atenção seletiva, planejamento, monitorização do desempenho e regulação voluntária dos estados emocionais.

A apreciação dos achados de neuroimagem permite corroborar a pertinência desse modelo, a partir de: identificação de disfunções em distintas áreas corticais e subcorticais (como já exposto, estruturas envolvidas no processamento e na regulação da emoção); aumento anormal da atividade da amígdala durante o desempenho de tarefas emocionais e não emocionais; diminuição anormal da atividade do CPFVL, do COF e da conectividade funcional entre a amígdala e córtex pré-frontal durante tarefas de regulação emocional. Ademais, nos estudos que envolvem paradigmas de recompensa (antecipação de recompensa), observa-se aumento anormal da atividade do *striatum* ventral, do CPFVL e do COF.

Em relação aos circuitos e modelos neuronais da regulação emocional, Thompson, citado no trabalho de Phillips et al.³², definiu a regulação emocional da seguinte forma: "Emotion regulation consists of extrinsic and intrinsic processes responsible for monitoring, evaluating, and modifying emotional reactions, especially their intensive and temporal features, to accomplish one's goals"³². Nesse contexto, o processamento normal de estímulos de valência emocional pode ser compreendido em etapas, de acordo com alguns autores³¹:

- avaliação e identificação do estímulo emocional;
- produção de estado afetivo específico em resposta ao estímulo, composto por respostas comportamentais, autonômicas e neuroendócrinas;
- regulação do estado afetivo e do comportamento emocional – envolve modulação dos processos de avaliação/identificação bem como de produção de estados afetivos –, a qual resulta em adequação comportamental para o contexto.

Essa modulação envolve processos tanto automáticos como controlados, os quais podem exercer efeitos em qualquer etapa do processamento emocional³². Assim, na atualidade, o grande desafio é desvendar quais estruturas e sistemas neuronais seriam responsáveis pela neuropatologia da doença bipolar, considerando suas diversas fases e manifestações clínicas. Agrega-se, ainda, como problema, a existência de subtipos de TB (tipo I, II), cujos limites e definições continuam sendo estudados e reavaliados. Outra questão relevante é a diversidade da metodologia empregada, com técnicas diversas e potenciais diferentes de detecção de alterações neuronais teciduais, sejam elas estruturais ou funcionais.

CONCLUSÃO

A aplicação dos diversos métodos de neuroimagem representa um aspecto chave na pesquisa do TB, sobretudo na identificação de biomarcadores que podem não somente proporcionar maior precisão diagnóstica (por exemplo, depressão bipolar versus depressão unipolar), como também quantificar o risco de desenvolvimento da doença e prever estratégias de tratamento mais eficazes. Entretanto, os resultados das pesquisas ainda são escassos e controversos. Dessa forma, na atualidade, os estudos de imagem destinam-se apenas às pesquisas e ao processo de avaliação diagnóstica, a fim de afastar os transtornos relacionados a doenças clínicas, tais como tumores do SNC, doença de Alzheimer, neuroinfecções, doenças hereditárias como a doença de Wilson, entre outras. Assim, as técnicas de neuroimagem atuais são capazes de identificar mudanças estruturais e funcionais nos diversos transtornos mentais (comparação entre grupos), detectar circuitos neuronais e lesões localizadas. Mais ainda, as alterações funcionais parecem ter algum poder preditivo quanto à resposta ao tratamento farmacológico.

Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Marlos Fernando Vasconcelos Rocha, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 3º andar, Serviço de Psiquiatria, Rua Augusto Vianna, s/ nº, Canela, CEP 40110-909, Salvador, BA. E-mail: mfvrocha@gmail.com

Referências

1. Pires AM. Doença bipolar. Do diagnóstico ao tratamento: evidência científica/aspectos atuais. Módulo 2 - Dados neuropsicológicos e imagiológicos na doença bipolar [Internet]. E-learning: Saúde Mental. 2006 [cited 2015 Jan 20]. http://www.saude-mental.net/images/articles/500/DBP_M2_UT4_texto1.pdf
2. Gomes AR, Trzesniak C, Ferrari MCF. Psicoterapia comportamental realmente muda o cérebro? Uma análise crítica dos estudos de neuroimagem vigentes. *Comport Foco*. 2011;1:231-9.
3. Rocha ET, Alves TCT, Garrido GEJ, Buchpiguel CA, Nitrini R, Busatto Filho G. Novas técnicas de



¹ Neurologista. Colaborador, Centro de Estudos de Transtornos do Humor e de Ansiedade (CETHA), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA. Doutorando, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, UFBA, Salvador, BA. ² Psiquiatra. Colaboradora, CETHA, UFBA, Salvador, BA. Professora adjunta, Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina, UFBA, Salvador, BA. ³ Psiquiatra. Colaboradora, CETHA, UFBA, Salvador, BA. Professora, Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina, UFBA, Salvador, BA. ⁴ Psiquiatra. Coordenadora, CETHA, UFBA, Salvador, BA. Professora associada, Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina, UFBA, Salvador, BA.

neuroimagem em psiquiatria: qual o potencial de aplicações na prática clínica? *Rev Bras Psiquiatr.* 2001;23:58-60.

4. Shizukuishi T, Abe O, Aoki S. Diffusion tensor imaging analysis for psychiatric disorders. *Magn Reson Med Sci.* 2013;12:153-9.
5. Savitz JB, Rauch SL, Drevets WC. Clinical application of brain imaging for the diagnosis of mood disorders: the current state of play. *Mol Psychiatry.* 2013;18:528-39.
6. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders - review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry.* 1997;41:86-106.
7. Lyoo IK, Lee HK, Jung JH, Noam GG, Renshaw PF. White matter hyperintensities on magnetic resonance imaging of the brain in children with psychiatric disorders. *Compr Psychiatry.* 2002;43:361-8.
8. Wang F, Kalmar JH, Edmiston E, Chepenik LG, Bhagwagar Z, Spencer L, et al. Abnormal corpus callosum integrity in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry.* 2008;64:730-3.
9. Bruno S, Cercignani M, Ron MA. White matter abnormalities in bipolar disorder: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord.* 2008;10:460-8.
10. Nery-Fernandes F, Rocha MV, Jackowski A, Ladeia G, Guimarães JL, Quarantini LC, et al. Reduced posterior corpus callosum area in suicidal and non-suicidal patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2012;142:150-5.
11. Brambilla P, Nicolett MA, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, et al. Magnetic resonance imaging study of corpus callosum abnormalities in patients with bipolar disorder. *Biol. Psychiatry.* 2003;54:1294-7.
12. Atmaca M, Ozdemir H, Yildirim H. Corpus callosum area in first-episode patients with bipolar disorder. *Psychol Med.* 2007;37:699-704.
13. Arnone D, McIntosh AM, Chandra P, Ebmeier KP. Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;118:357-62.
14. Caetano SC, Silveira CM, Kaur S, Nicoletti M, Hatch JP, Brambilla P, et al. Abnormal corpus callosum myelination in pediatric bipolar patients. *J Affect Disord.* 2008;108:297-301.
15. Versace A, Ladouceur CD, Romero S, Birmaher B, Axelson DA, Kupfer DJ, et al. Altered development of white matter in youth at high familial risk for bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49:1249-59.
16. Heng S, Song AW, Sim K. White matter abnormalities in bipolar disorder: insights from diffusion tensor imaging studies. *J Neural Transm.* 2010;117:639-54.
17. Hajek T, Kozeny J, Kopecek M, Alda M, Höschl C. Reduced subgenual cingulate volumes in mood disorders: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci.* 2008;33:91-9.
18. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2000;48:813-29.
19. Blumberg HP, Stern E, Martinez D, Ricketts S, de Asis J, White T, et al. Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biol Psychiatry.* 2000;48:1045-52.
20. Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. Neurochemical alterations of the brain in bipolar disorder and their implications for pathophysiology: a systematic review of the in vivo proton magnetic resonance spectroscopy findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30:969-95.
21. Brooks JO 3rd, Wang PW, Bonner JC, Rosen AC, Hoblyn JC, Hill SJ, et al. Decreased prefrontal, anterior cingulate, insula, and ventral striatal metabolism in medication-free depressed outpatients with bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 2009;43:181-8.
22. Strakowski SM, DelBello MP, Adler C, Cecil DM, Sax KW. Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2000;2:148-64.
23. O'Connell RA, Van Heertum RL, Luck D, Yudd AP, Cueva JE, Billick SB, et al. Single-photon emission computed tomography of the brain in acute mania and schizophrenia. *J Neuroimaging.* 1995;5:101-4.
24. Rubinsztein JS, Fletcher PC, Rogers RD, Ho LW,

MARLOS FERNANDO VASCONCELOS ROCHA
AMANDA GALVÃO-DE ALMEIDA
FABIANA NERY-FERNANDES
ÂNGELA MIRANDA-SCIPPA

- Aigbirhio FI, Paykel ES, et al. Decision-making in mania: a PET study. *Brain*. 2001;124:2550-63.
25. Selvaraj S, Arnone D, Job D, Stanfield A, Farrow TF, Nugent AC, et al. Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Bipolar Disord*. 2012;14:135-45.
26. Blond BN, Fredericks CA, Blumberg HP. Functional neuroanatomy of bipolar disorder: structure, function, and connectivity in an amygdala-anterior paralimbic neural system. *Bipolar Disord*. 2012;14:340-55.
27. Brooks JO 3rd, Vizueta N. Diagnostic and clinical implications of functional neuroimaging in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2014;57:12-25.
28. Monkul ES, Hatch JP, Sassi RB, Axelson D, Brambilla P, Nicoletti MA, et al. MRI study of the cerebellum in young bipolar patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:613-9.
29. Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, et al. MRI study of posterior fossa structures and brain ventricles in bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2001;35:313-22.
30. Baldaçara L, Nery-Fernandes F, Rocha M, Quarantini LC, Rocha GG, Guimarães JL, et al. Is cerebellar volume related to bipolar disorder? *J Affect Disord*. 2001;135:305-9.
31. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2003;54:515-28.
32. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008;13:829:833-57.