

Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina de Lisboa



**Tradução neuroimagiológica dos ritmos de maturação pubertária em
adolescentes do sexo feminino**

Paula Maria Rodrigues da Fonseca Coutinho

Dissertação de Mestrado em Saúde do Adolescente, realizado sob orientação científica da Professora Doutora Helena Fonseca e coorientação científica do Professor Doutor Manuel Fontoura e Professora Doutora Daniela Seixas

Mestrado em Saúde do Adolescente

Lisboa, 2013

A impressão desta dissertação foi aprovada em reunião do conselho científico dia 18 de junho de 2013

Tudo o que um sonho precisa para ser realizado é alguém que acredite que ele possa ser realizado.

Roberto Shinyashiki

Prólogo

Conseguir juntar num projeto três áreas tão distintas como as Neurociências, a Endocrinologia e a Pediatria foi um grande desafio e conseguir concretizá-lo só foi possível graças aos meus orientadores que acreditaram e me apoiaram.

Esta tese representa um longo trajeto com muitas incertezas, mas encerra a certeza de que vale a pena acreditar e que a perseverança faz um sonho tornar-se realidade.

Agradeço a todos quantos fizeram possível este projeto e em particular...

À Professora Helena Fonseca, minha grande impulsionadora pela paixão pela Medicina do Adolescente, pela longa amizade e por me ter feito acreditar que seria capaz de prosseguir com este projeto.

Ao Professor Fontoura pelo apoio e orientação.

À Professora Daniela Seixas por toda a disponibilidade, incentivo e ajuda na concretização deste projeto.

À técnica Sofia Brandão pela preciosa colaboração no trabalho e ajuda na aquisição das imagens.

A toda a minha família pelo apoio incondicional.

À Carolina e Francisco por compreenderem as minhas ausências.

Ao meu pai ...

Resumo

A adolescência tem sido encarada desde sempre como um período de vulnerabilidade, muitas vezes associada à impulsividade, à dificuldade na avaliação do risco-benefício e à busca de sensações. Há evidência que adolescentes com a mesma idade cronológica mas com estádios pubertários distintos têm comportamentos psicossociais diferentes.

Na última década, estudos no âmbito das Neurociências têm demonstrado que muitos desses comportamentos parecem ser não só explicados por processos psicossociais, mas também por uma base orgânica, relacionada com o facto de a maturação do sistema límbico e do córtex pré-frontal (CPF) ocorrerem em fases distintas, sendo este responsável pela avaliação do risco/benefício, o último centro a maturar.

Desconhece-se, no entanto, se existe alguma relação entre o ritmo de maturação pubertária (precoce e tardia) e o desenvolvimento do CPF e sistema límbico.

Pretendeu-se com este trabalho avaliar o desenvolvimento cerebral de adolescentes do sexo feminino com a mesma idade cronológica mas com distintos ritmos de maturação pubertária.

Foram incluídas nove adolescentes (cinco maturadoras precoces e quatro maturadoras médias) de 14 anos de idade. Avaliaram-se parâmetros hormonais e imagiológicos (idade óssea, ultrassonografia pélvica e ressonância magnética cerebral estrutural e funcional (RMf) em *resting-state*).

Apesar de não se encontrar significado estatístico verificou-se que as maturadoras precoces, com exceção do núcleo accumbens, apresentavam volumes de todas as estruturas subcorticais estudadas superiores às maturadoras médias.

Foram identificadas as diferentes redes neuronais em repouso nomeadamente a Default-mode network, no entanto, não nos foi possível encontrar diferenças entre os dois grupos.

Com base na pesquisa bibliográfica efetuada, desconhecemos à data a existência de outra investigação que tenha analisado a relação entre o ritmo de maturação pubertária e o desenvolvimento cerebral através da RMf. Consideramos que poderá constituir o ponto de partida para investigações futuras de forma a compreender melhor o desenvolvimento adolescente e assim, encontrar-se formas mais eficazes de intervenção.

Palavras chave

Adolescência, puberdade, desenvolvimento cerebral, ressonância magnética funcional, resting-state.

Summary

Adolescence has been regarded as a period of high susceptibility to risk behaviors, often associated with impulsivity, difficulty in assessing the risk-benefit and sensation seeking. There is evidence that adolescents at the same chronological age but at different pubertal stages have distinct psychosocial behaviors.

In the last decades, research in the field of Neurosciences has shown that many of these behaviors are apparently not only explained by psychosocial processes, but also by biological causes. This is related to the fact that the maturation of the limbic and prefrontal cortex occur in distinct phases. The prefrontal cortex, being responsible for assessing the risk / benefit of one's behavior, is the last cerebral area to mature.

However, it is unknown, whether there is any relationship between pubertal maturation timing and specific patterns of development of the both prefrontal cortex and limbic system.

The aim of this study was to evaluate the brain development of teenagers with the same chronological age but with different timings of pubertal maturation. We compared two groups of 14 year old adolescents (early and average maturers). Hormonal parameters, bone age, pelvic ultrasound and magnetic resonance brain structural and functional magnetic resonance imaging (fMRI) at resting-state were assessed.

In this study we found that early maturers had higher (although not statistically significant) volumes of all the subcortical structures studied, compared to the average maturers.

It was identified different neuronal networks at rest, including the Default-mode network, however, we were unable to find differences between the two groups.

To our knowledge, this research is among the first seeking to assess potential associations between the timing of pubertal maturation and Central Nervous System development, through fMRI. It may be the starting point for further

research directed to better understand adolescent's behavior and, thus, intervene more effectively.

Keywords

Adolescence, puberty, brain development, functional magnetic resonance image, resting state.

Abreviaturas

| | |
|---------------|--|
| 17-OHP | 17- hidroxiprogesterona |
| ACI | Análise de componentes independentes |
| ACTH | Hormona corticotrópica |
| BOLD | Blood oxygen level dependent |
| CPF | Córtex pré-frontal |
| DHEAS | Sulfato de dehidroepiandrosterona |
| DMN | Default-mode network |
| FIRST | FMRIB's integrated registration and segmentation tool |
| FSH | Hormona folículo-estimulante |
| FSL | FMRIB's software library |
| FT4 | Tiroxina livre |
| GABA | Ácido gama-aminobutírico |
| GnRH | Hormona libertadora das gonadotrofinas |
| HC | Hormona do crescimento |
| IGF1 | Insulin-like growth fator 1 |
| IMC | Índice de massa corporal |
| LH | Hormona luteínica |
| MPRAGE | Magnetisation-prepared rapid acquisition gradient echo |
| RM | Ressonância magnética |
| RMf | Ressonância magnética funcional |
| RSN | Resting state networks |
| SNC | Sistema nervoso central |
| SR | Glândula suprarrenal |
| TSH | Hormona tiroestimulante |

Índice

| | |
|---|-----------|
| 1.Introdução | 17 |
| 1.1 Desenvolvimento Psicossocial | 17 |
| 1.2 Desenvolvimento Pubertário | 20 |
| 1.3 Efeitos hormonais e neuroendócrinos no desenvolvimento pubertário | 23 |
| 1.4 Desenvolvimento cerebral na adolescência | 26 |
| 1.5 Neuroimagem | 28 |
| 2.Questão de Investigação e Objetivos | 31 |
| 2.1 Questão de investigação | 31 |
| 2.2 Objetivos gerais | 31 |
| 2.3 Objetivos específicos | 31 |
| 3. Metodologia | 32 |
| 3.1 População e amostra | 32 |
| 3.2 Seleção da amostra | 32 |
| 3.3 Parâmetros avaliados | 32 |
| 3.3.1 Parâmetros clínicos | 32 |
| 3.3.2 Parâmetros laboratoriais | 33 |
| 3.3.3 Avaliação da idade óssea | 33 |
| 3.3.4 Avaliação ultrassonográfica pélvica | 33 |
| 3.3.5 RM Encefálica | 33 |
| 3.4 Aquisição e análise de imagem | 34 |
| 3.4.1 RM estrutural | 34 |
| 3.4.2 RM funcional em repouso | 34 |
| 3.5 Análise estatística | 35 |
| 4.Organização | 36 |
| 4.1 Autorização para a Recolha de Dados | 36 |
| 4.2 Local de recolha de dados | 37 |
| 4.3 Cronograma de atividades | 37 |
| 5. Resultados | 38 |
| 6. Discussão | 46 |
| 7. Bibliografia | 50 |
| Anexo 1 | 57 |
| Anexo 2 | 59 |

1.Introdução

A adolescência é um período da vida que se caracteriza por um conjunto de transformações físicas e psicossociais, que fazem com que um indivíduo transite da infância para a idade adulta.¹⁻⁴

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a adolescência é o período compreendido entre os 10 e os 19 anos. No entanto, esta definição baseia-se apenas em critérios cronológicos, excluindo outros aspetos fundamentais para a sua definição. Um desses aspetos importantes é que a adolescência não é um período homogéneo, ou seja, a transição da infância para a idade adulta não ocorre de forma contínua, uniforme nem síncrona tanto em termos biológicos como sociais, emocionais ou cognitivos.²

Embora continue desconhecido o principal fator responsável pelo início da puberdade, sabe-se que fatores étnicos, genéticos, nutricionais e neuroendócrinos estão envolvidos.^{1,4,5}

O desenvolvimento psicossocial é sem dúvida, marcado por influências do meio e por aspetos socioculturais. No entanto, sabe-se que a própria maturação pubertária tem um impacto no desenvolvimento psicossocial e, apesar de o início da puberdade não interferir diretamente com o desenvolvimento cognitivo, está intimamente relacionado, podendo afetar o funcionamento psicossocial do adolescente.

1.1 Desenvolvimento Psicossocial

O desenvolvimento psicossocial do adolescente, caracteriza-se por novas aquisições que vão condicionar modificações do comportamento, tendo como principais metas a autonomia, a independência e a construção de uma identidade própria.^{2,3,6}

A adolescência tem sido encarada, desde há várias décadas, como um período de grande vulnerabilidade, nomeadamente para a comportamentos de risco geralmente associados à impulsividade, à dificuldade na avaliação do

risco-benefício e à busca de sensações, para as quais existem diversas explicações ontogenéticas, sociológicas e psicológicas.⁷⁻¹²

Em animais, diversos estudos têm demonstrado que os efeitos hormonais da puberdade têm um papel extraordinariamente importante na maturação cerebral e no comportamento.^{7,13,14} Alguns autores têm discutido a puberdade sob o ponto de vista ontogénico e, embora alguns considerem que a adolescência é específica da espécie humana, outros têm comprovado que o surto de crescimento pubertário é comum a todos os mamíferos, e que apenas o período de desaceleração pré-pubertária será característico dos primatas e espécie humana.^{3,4,6,7}

Sob esta perspetiva, o comportamento dos adolescentes poderá ser entendido como um processo evolutivo (transição ontogénica) e adaptativo.^{3,4} Efetivamente, em várias espécies, estes comportamentos parecem ser responsáveis pela capacidade de sobrevivência independente dos progenitores. Na espécie humana, alguns dos comportamentos da adolescência, tais como a maior interação social com colegas, a busca de sensações e comportamentos de experimentação, poderão ser entendidos como um processo adaptativo ontogénico que permite a individualização face aos pais.¹⁵

O desenvolvimento psicossocial do adolescente compreende três fases denominadas de adolescência precoce, média e tardia.

A adolescência precoce caracteriza-se por uma separação emocional das figuras parentais com uma necessidade de identificação com o grupo de pares. A adolescência média é marcada pela busca de sensações, exploração de novas relações, impulsividade e comportamentos de experimentação.

Finalmente, na adolescência tardia, a maior capacidade de abstração e de elaboração de raciocínios lógicos permitem que o adolescente consiga analisar as questões sob várias perspetivas, avaliar do risco/benefício, e elaborar planos de futuro.⁶

Estas metas vão sendo atingidas de forma progressiva e deste modo na adolescência precoce e média poderá não haver ainda controlo dos impulsos

nem correta avaliação do risco/benefício colocando os adolescentes em situações de experimentação e potencialmente, em situações de risco não desejáveis.^{3,6} De igual modo, como na adolescência não existe ainda o pensamento abstrato completamente desenvolvido, os adolescentes têm grande dificuldade em projetar-se no futuro, o que conduz a que nesta idade, as estratégias de motivação e o desenho de intervenções sejam mais bem-sucedidas, se focalizadas no curto, ou quando muito, no médio prazo.^{3,6} Alguns estudos demonstraram que oferecendo a um adolescente (independentemente de outras variáveis como sexo, idade ou quociente de inteligência) a oportunidade de escolha de um montante de dinheiro num momento, ou outro montante superior vários meses mais tarde, a maioria opta pela primeira oferta, o que traduz que os adolescentes valorizam essencialmente a recompensa imediata.^{9,12,15}

Outro aspeto importante na avaliação psicossocial do adolescente é o enquadramento das situações vivenciadas, ou seja, a avaliação da envolvência aquando da tomada de decisões em circunstâncias distintas, as denominadas “cognições quentes” e “cognições frias”.^{6,15} As cognições “quentes” referem-se a situações em que a carga emocional é elevada (nomeadamente presença de colegas, festas) e as “cognições frias” sempre que há ausência desses elementos, por exemplo em situações hipotéticas.

Diversos estudos mostraram que em situações de maior carga emocional (cognições quentes) os adolescentes são levados a tomar decisões que em outras circunstâncias, não tomariam. Por exemplo, quando confrontados com situações hipotéticas de risco nomeadamente de consumos, ou quando questionados sobre alguns aspetos relacionados com a contraceção, os adolescentes respondem de forma adequada, parecendo demonstrar terem conhecimentos adequados. No entanto, quando essas situações ocorrem na vida real, rodeadas de uma envolvência emocional intensa, os adolescentes respondem ou atuam de forma muitas vezes inesperada face aos seus conhecimentos.

Um estudo efetuado por Gardner mostrou que adolescentes num jogo arriscavam muito mais quando jogavam na presença de colegas do que

sozinhos.⁸ Este aspeto vem destacar não só a importância do conhecimento e da avaliação da envolvimento mas também da necessidade de antecipação e da criação de cenários com o objetivo de treinar o adolescente para atuações mais adequadas e de menor risco em situações de elevada carga emocional.⁶

Todos estes fatos têm sido recentemente analisados recorrendo à neuroimagem e as descobertas têm sido fascinantes, revelando que parece existir uma base orgânica cerebral explicativa para alguns destes comportamentos.¹⁶

Nas últimas décadas, estudos no âmbito das Neurociências têm demonstrado que muitos destes comportamentos são, não apenas explicados por influência do contexto psicossocial mas também pelo facto de a maturação do sistema límbico e do córtex pré-frontal (CPF) ocorrerem em fases distintas.^{13,16-27}

1.2 Desenvolvimento pubertário

Define-se como puberdade o período de maturação sexual, ou seja, o aparecimento das características sexuais secundárias.^{2,5,7,13,28}

Uma classificação universalmente aceite é a de Tanner, que define cinco estádios pubertários, de acordo com o grau de desenvolvimento, desde o estágio I (pré-pubere), à maturação sexual completa, ou seja, estágio 5. Nas raparigas o primeiro sinal de desenvolvimento pubertário é o aparecimento do botão mamário (uni ou bilateral), também conhecido por telarca. Nos rapazes a puberdade é marcada pelo aumento do volume testicular igual ou superior a 4 ml (avaliado pelo orquímetro de Pradder).^{2,5}

Relativamente à idade de início da puberdade, existe uma grande variabilidade. No entanto, é ainda consensualmente aceite que o desenvolvimento pubertário, ou seja, o aparecimento das características sexuais secundárias, se inicie entre os 8 e 13 anos nas raparigas e os 9 e 14 anos nos rapazes, com uma duração média, desde o início até ao final do desenvolvimento pubertário, até cinco anos.^{2,5}

Apesar de existir uma tendência para o início cada vez mais precoce da puberdade nas raparigas, relacionado com vários fatores nomeadamente melhoria das condições nutricionais e de saúde em geral, os dados mostram que as adolescentes apresentam a telarca, em média, pelos 10 anos de idade.⁵ A obesidade poderá influenciar a idade de início da puberdade podendo antecipá-la nas raparigas e atrasá-la nos rapazes.⁵

Quando a puberdade se inicia fora destes limites considera-se patológica, passando a denominar-se Puberdade Precoce ou Atraso Pubertário, consoante se inicie antes ou depois dos limites referidos.^{1,2,5,7} Nas situações em que o início do desenvolvimento pubertário, ainda que dentro da normalidade, se encontre muito próximo dos limites (8-9 anos e 13-14 anos) ou seja afastado cerca de 2 anos da idade média, os adolescentes encontram-se afastados do padrão médio de referência. Nestes casos considera-se que existem ritmos de maturação distintos, dessincronizados da idade cronológica média esperada, denominando-se ritmo de maturação precoce (maturadores precoces) e ritmo de maturação tardia (maturadores tardios).

Como acima referido, a puberdade não é um processo homogéneo nem síncrono entre adolescentes. Também é conhecido que a maturação pubertária não ocorre sincronamente com a idade cronológica e assim, os adolescentes com uma mesma idade cronológica podem ter estádios pubertários distintos.² A título de exemplo, dois rapazes de sexo masculino com 14 anos de idade, poderão ser um estágio 2 e outro estágio 5 Tanner, sem que isso tenha significado patológico do ponto de vista orgânico.³

A idade de entrada na puberdade apresenta um significado consideravelmente importante em adolescentes humanos. Há evidência de que adolescentes com a mesma idade cronológica mas em estádios pubertários, distintos, ou seja, ritmos de maturação pubertária distintos têm comportamentos psicossociais diferentes.^{2,29,30,31} Por exemplo, raparigas maturadoras precoces têm mais baixa autoestima, maior risco de consumos e de psicopatologia, sendo mais vulneráveis à pressão do grupo.^{3,5,6}

Existem várias referências bibliográficas que sugerem que a idade de início da puberdade tem mais influência nos problemas emocionais e comportamentais do que a simples transição para a puberdade.^{3,5,6}

Com efeito são inúmeras as teorias psicossociais que tentam explicar estes fatos, destacando-se três hipóteses:³⁰

Hipótese da “mudança stressante”: que explica que qualquer jovem em fase de transição pubertária manifesta maiores níveis de tensão (“stress”) do que outras jovens em fase pré ou pós pubertária. Esta hipótese assenta na ideia que o início da puberdade é por si só um evento que conduz necessariamente a novos processos psicológicos adaptativos. De acordo com esta hipótese as adolescentes sofrem um maior distúrbio psicológico perto da idade da menarca, distúrbio esse transitório.

Hipótese “off-time”: Segundo esta teoria as adolescentes que maturam fora da média (maturadoras precoces e tardias) irão enfrentar maiores problemas psicológicos do que os seus pares. Isto porque as que maturam na idade prevista estão de acordo com o relógio social, moderado normativamente, sendo socialmente melhor aceites.

Hipótese “early timing”: De acordo com esta teoria, são as maturadoras precoces que mais irão enfrentar problemas emocionais e comportamentais. Segundo esta explicação as maturadoras precoces irão ter um período de transição bem mais pequeno que os seus pares e assim sendo terão menos tempo para adquirir, integrar e consolidar os mecanismos adaptativos e capacidade de enfrentar as novas tarefas da adolescência. Esta última tem sido fortemente apoiada em diversos estudos, demonstrando que os efeitos da maturação precoce não são só imediatos e transitórios, mas têm repercussões a longo prazo³⁰.

Pensava-se que estas repercussões estariam apenas relacionadas com fatores emocionais e psicossociais, mas será que existe uma explicação neurofisiológica para estes acontecimentos? Apesar de a maturação do sistema nervoso central (SNC) parecer ocorrer em paralelo à instalação da puberdade, desconhecem-se nas situações em que os ritmos de maturação

sexual sejam distintos (maturadores precoces e tardios) se existirá uma concordância com o desenvolvimento do SNC.

Foi possível identificar da revisão bibliográfica efetuada, um amplo número de estudos que evidenciaram que a maturação cerebral dos adolescentes ocorre de forma progressiva sendo a última área cerebral a maturar o CPF (responsável pela avaliação do risco – benefício). No entanto, desconhece-se à data qualquer estudo que tenha incidido sobre o ritmo de maturação, tentando associar os ritmos de maturação precoces e tardios a padrões específicos de desenvolvimento do CPF e do sistema límbico.^{13,15-27,32-36} Ou seja, desconhece-se, se em situações de maturação precoce ou tardia, existirá um desenvolvimento do SNC proporcional ao desenvolvimento pubertário ou se pelo contrário, proporcional à idade cronológica, que pudesse eventualmente ajudar a explicar os distintos comportamentos psicossociais encontrados em adolescentes com ritmos de maturação diferentes.

1.3 Efeitos hormonais e neuroendócrinos no desenvolvimento pubertário

Em termos endocrinológicos, são três os principais acontecimentos relacionados com a puberdade: a ativação dos eixos hipotálamo-hipófise-suprarrenal, hipotálamo-hipófise-gonadal e a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-somatomedínico, tendo como resultado final respetivamente o aumento da produção de androgéneos pelas suprarrenais (adrenarca), das hormonas sexuais (androgéneos e estrogéneos) e da hormona de crescimento.^{1,4,7,33}

A adrenarca resulta da estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, começando em geral antes do início da puberdade, pelos 6-9 anos de idade, com o desenvolvimento da zona *reticularis* do córtex da suprarrenal (SR). Esta zona é responsável pela produção de sulfato da dehidroepiandrosterona (DHEAS) como resposta ao estímulo da hormona corticotrófica (ACTH). O aumento dos androgéneos das SR é responsável pelo aparecimento do odor e acne ligeiro, típicos do início da puberdade.

Relativamente à puberdade propriamente dita, embora se desconheça qual o principal estímulo responsável, sabe-se que se inicia como resposta à libertação pulsátil da hormona libertadora das gonadotrofinas hipotalâmica (GnRH). Esta, por sua vez, irá estimular a hipófise aumentando a produção das gonadotrofinas (FSH e LH) que irão ser responsáveis pela estimulação das gónadas com a produção de hormonas sexuais (estrogéneos e androgénos) e gametogénese.

As hormonas sexuais irão exercer os seus efeitos nas células-alvo vindo a ser as responsáveis, não só pelo aparecimento das características sexuais secundárias (telarca, gonadarca, menarca e espermarca) mas também exercendo os seus efeitos nos diversos sistemas, nomeadamente, cardiovascular e hematológico, manifestando-se, por exemplo, pelo aumento da capacidade vital, da pressão arterial, valores de hemoglobina e tamanho visceral.

Em relação à ativação do eixo hipotálamo-hipófise-somatomedínico, também este tem um papel importante na puberdade. A hipófise aumenta a produção da hormona de crescimento (HC) como resposta às hormonas sexuais. A HC atua nos tecidos periféricos direta ou indiretamente através da IGF1 (fator de crescimento produzido no fígado por estímulo da HC). A HC juntamente com os esteroides sexuais vai exercer os seus efeitos no osso e na cartilagem, promovendo o pico de crescimento próprio da puberdade (surto de crescimento pubertário).¹ Por sua vez, a HC tem um papel importante no desenvolvimento das características sexuais secundárias, sendo a sua presença necessária para a atuação das gonadotrofinas no desenvolvimento das gónadas.

Sabe-se também que as hormonas sexuais atuam não só em tecidos periféricos desencadeando o aparecimento das características sexuais secundárias, mas também centralmente promovendo, não só a remodelação cerebral própria da adolescência como também, a maturação comportamental.^{4,13,16,17,34} Além disso, as mudanças fisiológicas e neurológicas promovidas pelas hormonas sexuais conduzem a mudanças significativas nas

experiências individuais, que por sua vez podem alterar profundamente a maturação cerebral.

Estudos efetuados em animais indicam que os esteroides sexuais exercem três papéis fundamentais no comportamento através de estruturas cerebrais específicas: facilitação direta de comportamentos reprodutivos (via hipotalâmica); reorganização sensorial e das estruturas associadas (córtex visual, amígdala, hipocampo) que poderão condicionar algumas alterações da atenção e motivação próprias da adolescência; e, finalmente, estimulação da motivação e procura de oportunidades reprodutivas através das vias de recompensa cerebral (nomeadamente, a via dopaminérgica do CPF e núcleo accumbens).¹³

Assim sendo, a puberdade, causada pelo aumento dos esteroides sexuais, impulsionada pela maturação do eixo neuroendócrino, modela o comportamento dos adolescentes por influência direta e indireta sobre o SNC.^{4,14,29,34,35}

Relativamente a outras substâncias hormonais, sabe-se que o estradiol e a progesterona facilitam a mielinização em adolescentes do sexo feminino, enquanto a testosterona a facilita no sexo masculino.⁴ Também é conhecido que o hipocampo tem mais recetores de estrogénios e a amígdala de androgénios, explicando o facto de na adolescência o volume da amígdala ser maior no sexo masculino e o hipocampo ser maior no sexo feminino.²³

A tiróide exerce igualmente um papel importante no desenvolvimento, dependendo os seus efeitos da faixa etária. Assim, nos primeiros anos de vida, as hormonas tiroideias são fundamentais para a maturação e normal desenvolvimento do SNC. Na infância (acima dos 3 anos) e adolescência, para além destas funções, têm ainda como papel primordial o crescimento estatural e a maturação óssea.

Em relação aos neurotransmissores, o ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor do SNC com efeito inibitório. Ao ligar-se ao seu recetor promove uma hiperpolarização neuronal, inibindo a transmissão sináptica. Assim sendo, o aumento da atividade gabaminérgica diminui a

excitação e a sua diminuição promove uma excitação neuronal podendo levar a estados de ansiedade⁴

A progesterona tem efeitos similares ao GABA, enquanto o estradiol tem um efeito oposto, podendo serem estes os motivos de alguma flutuação do humor relacionado com o ciclo menstrual.⁴ A 17-hidroxiprogesterona (neuroesteroide 17-OHP) que se encontra aumentado, por exemplo, na hiperplasia suprarrenal congénita, atua ligando-se aos recetores do GABA, promovendo um efeito excitatório.⁴

1.4 Desenvolvimento cerebral na adolescência

Com a evolução das técnicas da neuroimagem, têm sido diversos os estudos efetuados com o objetivo de perceber a evolução do SNC ao longo da infância e adolescência. Estas investigações têm incidido sobretudo no estudo das áreas cerebrais responsáveis pelo desempenho sócio-cognitivo e comportamental.³⁷

Os resultados têm sido surpreendentes. Ao contrário do que se pensava até há duas décadas, sabe-se agora que o SNC continua a desenvolver-se ao longo de toda a adolescência e início da idade adulta, não apenas em termos estruturais, mas também e sobretudo, em termos funcionais. A adolescência é, atualmente, reconhecida como o maior e o mais dinâmico período de desenvolvimento neuronal, durante o qual ocorrem as maiores remodelações dos circuitos comportamentais. Estes aspetos prendem-se principalmente com o aumento da capacidade funcional, alterações na distribuição dopaminérgica, maturação do sistema límbico e desenvolvimento do CPF.¹⁵

Das inúmeras etapas da maturação cerebral, destacam-se na adolescência a neurogénese, a mielinização, redução/eliminação sináptica, apoptose e a remodelação dendrítica.^{3,6,23}

Ao longo da infância e da adolescência a quantidade de substância cinzenta, tanto no que diz respeito à densidade, como ao volume e espessura, evolui de acordo com uma curva em U invertido.^{13,16,22,23}

O córtex vai espessando ao mesmo tempo que as conexões neuronais proliferam, atingindo o córtex dos lobos frontais e parietais um pico de espessura aos 11 anos nas raparigas e aos 12 anos nos rapazes.¹³ A partir desse ponto, todas as conexões menos utilizadas vão sendo eliminadas (eliminação sináptica) tornando o cérebro mais eficiente às modificações e exigências do meio ambiente e aumentando as áreas de especialização cerebral. A redução da substância cinzenta não ocorre uniformemente em todo o cérebro, progride no sentido postero-anterior e, em algumas áreas, só termina na idade adulta. Assim sendo, as áreas pré-frontais serão as últimas a sofrer essas modificações estruturais.⁶

A mielinização é favorecida nas áreas corticais que permaneceram intactas, aumentando assim a velocidade de transmissão de informação nestas regiões e reforçando os circuitos neuronais mais utilizados. Tem-se verificado que no CPF este reforço da mielinização só acontece após a segunda década da vida.

O CPF é o principal responsável pelas funções cognitivas e executivas superiores, nomeadamente pela capacidade de planeamento, memória e atenção. Por isso um subdesenvolvimento destas áreas conduz a dificuldade no planeamento e atenção, comprometendo a capacidade de avaliação risco-benefício e de tomada de decisão.

O sistema límbico está envolvido em processos relacionados com a memória e a emoção, e especialmente o medo e a vigília. É composto pelo tálamo, hipotálamo, amígdala, hipocampo, corpos mamilares, cíngulo e núcleos septais hipotalâmicos (núcleo caudado, putamen, pálido e accumbens). Cada área tem uma função relativamente específica: o hipocampo tem sobretudo funções nos processos de aprendizagem e memória, a amígdala está relacionada sobretudo com a memória emocional, o hipotálamo é responsável pela autorregulação, integrando o sistema nervoso autónomo e endócrino, de forma a manter a homeostasia. O núcleo accumbens está relacionado com o prazer e a recompensa, fazendo a ligação entre o sistema límbico e o CPF.

Atendendo à pequena dimensão das estruturas subcorticais e pela dificuldade em definir o seu limite, apenas algumas destas estruturas têm sido

analisadas.^{23,34} O núcleo caudado tem sido o mais estudado e sabe-se, por exemplo, que segue uma trajetória semelhante ao volume cerebral e à substância cinzenta ou seja em U invertido, apresentando um pico por volta dos 10,5 anos na rapariga e dos 14 anos no rapaz.²³

Diversos estudos têm revelado que as conexões entre o sistema límbico e o córtex intensificam-se durante a adolescência, ocasião em que passa a ser possível uma integração dos processos cognitivos e emocionais.^{3,4} O CPF funciona como um filtro aos estímulos enviados do sistema límbico avaliando-os como inconvenientes ou arriscados, e consciencializando o indivíduo sobre a atitude socialmente mais responsável a tomar.⁴

Alguns autores afirmam que parece existir um fosso temporal entre a maturação do sistema emocional e do sistema cognitivo, podendo conduzir a problemas de avaliação do risco. Assemelham este facto ao início de condução de automóvel sem licença para conduzir.¹⁵ Com efeito, na adolescência o circuito motivacional (circuito límbico-CPF) parece ser ainda imaturo, caracterizando-se por uma intensa atividade das áreas relacionadas com as emoções (núcleo accumbens e amígdala), conduzindo a uma sobreposição da atividade límbica à atividade cortical pré-frontal, com um predomínio das emoções em detrimento das cognições, o que poderá explicar o característico comportamento arriscado e “impensado” da adolescência.⁴

À luz destes conhecimentos a adolescência começou a ser considerada, em termos de organização cerebral, como uma janela de oportunidade, limitada temporalmente. Ou seja, todas as modificações cerebrais determinadas pelas hormonas sexuais ocorrem num determinado período crítico de tempo, findo o qual poderão ficar comprometidas.⁴

1.5 Neuroimagem

As Neurociências, recorrendo a técnicas imagiológicas, vieram dar um contributo importante para o estudo do desenvolvimento cerebral, particularmente a ressonância magnética (RM) que se baseia nas propriedades magnéticas distintas sobretudo dos iões de hidrogéneo nos diferentes tecidos.^{18,19,23,27} A RM baseia-se num forte campo magnético e não utiliza

radiações ionizantes, pelo que é possível a sua realização em indivíduos saudáveis (incluindo crianças e adolescentes), num contexto de investigação bem como eventual repetição se necessidade de avaliações posteriores.

A RM permite uma avaliação estrutural encefálica de elevada resolução espacial, que pode atingir com facilidade 1x1x1mm, sendo possível inclusivamente o cálculo do volume cerebral, da substância cinzenta, da substância branca e das estruturas subcorticais, existindo para este fim diferentes métodos de pós-processamento.

A RM pode ainda fornecer informação sobre as funções cerebrais, designadamente através da técnica de RM funcional (RMf). Esta técnica permite estudar áreas encefálicas que tenham um aumento do fluxo sanguíneo durante a realização de uma determinada tarefa, presumivelmente como resultado do aumento da atividade neuronal despertado pelo aumento das necessidades metabólicas destas áreas (efeito BOLD – *Blood Oxygen Level Dependent*)^{16,18,38-40}. É também possível estudar a atividade encefálica em repouso, sem recurso a qualquer tarefa.

A RMf em repouso (*resting-state RMf*) é uma técnica relativamente recente.⁴¹⁻⁴⁹ Sabe-se atualmente, que mesmo em repouso, o cérebro apresenta atividade espontânea não arbitrária, que pode ser identificada, por exemplo, através de análise de componentes independentes (ACI), um conjunto de redes neuronais que refletem os sistemas visual, auditivo, sensorial, sensoriomotor e executivo, supõe-se que preparando o indivíduo para a ação.

Esta atividade neuronal intrínseca manifesta-se por flutuações espontâneas no sinal BOLD, que tem um sincronismo temporal em diversas áreas cerebrais conhecidas como *resting-state networks* (RSN). Pensa-se que esta atividade é imprescindível para o desenvolvimento das conexões sinápticas e manutenção da homeostasia sináptica.

Nos últimos anos, a *resting state* RMf tem emergido como um método importante na avaliação do desenvolvimento cerebral do ser humano.⁴³ Durante a realização da RMf os pacientes são instruídos para que estejam acordados mas com os olhos fechados e não desenvolvam nenhuma tarefa

cognitiva.

A vantagem deste método em idade pediátrica é que permite em escassos minutos uma avaliação da organização funcional cerebral, independentemente da “performance” comportamental.⁴³

A *resting-state* RMf permite analisar as redes neuronais compostas por diversas áreas cerebrais e a sua relação por exemplo com a idade⁴³. Estudos têm mostrado que a ligação entre o lobo frontal e o tálamo parece ser fraca na infância mas adquire muita importância na idade adulta. Pelo contrário, a ligação entre o lobo temporal e o tálamo parece ser mais forte na infância do que na adolescência e na idade adulta. Mais recentemente verificou-se, através da RMf em *resting-state*, que nas crianças existe uma maior conectividade subcortico-cortical e na idade adulta uma maior conectividade cortico-cortical, sugerindo existir um processo dinâmico da maturação tálamo-cortical, com prováveis repercussões funcionais e comportamentais.⁴³ Também se verificou que em crianças as ligações anteroposteriores (entre o CPF ventro-medial e o córtex cingulado posterior) são mais fracas do que nos adultos, sendo que os adolescentes possuem um padrão intermédio.⁴⁷

Curiosamente as maiores diferenças residem ao nível das redes associadas às funções sociais e emocionais. Estes dados têm sugerido que a adolescência constitui um período crítico para um melhor desenvolvimento destas redes funcionais, sendo necessário mais estudos para melhor caracterização da RSN na adolescência.^{47,49}

Um destes tipos de RSN denomina-se por *default mode network* (DMN), e representa um trabalho em rede de áreas cerebrais que estão ativas quando o indivíduo está acordado, em repouso, não focado em nenhum estímulo externo e que se caracteriza por oscilações neuronais de cerca de 0,1Hz.^{41,48,49} A DMN inclui as seguintes áreas anatómicas: córtex cingulado posterior e precuneus adjacente e CPF medial, este último intensamente interligado com as estruturas límbicas.⁴⁸ Pensa-se que a DMN seja importante para o planeamento do futuro e interações sociais. Está ativa sobretudo em tarefas internas, nomeadamente, o sonhar acordado, projeção no futuro, recuperar de memórias e na avaliação em função de diversas perspetivas.⁵⁰

2. Questão de Investigação e Objetivos

2.1 Questão de Investigação:

Será que adolescentes com a mesma idade cronológica, mas com ritmos de maturação diferentes, têm desenvolvimentos cerebrais distintos?

2.2 Objetivo Geral:

O principal objetivo deste trabalho foi avaliar o desenvolvimento cerebral por RM cerebral estrutural e funcional em repouso, de adolescentes do sexo feminino com a mesma idade cronológica mas com distinto ritmo de maturação pubertária.

2.3 Objetivos Específicos:

- a) Caracterização clínica e imagiológica de dois grupos de adolescentes com a mesma idade cronológica, mas com ritmos de maturação distintos incluindo avaliação estatura-ponderal, estadio pubertário, maturação óssea, genitália interna e perfil hormonal;
- b) Avaliação das características estruturais globais encefálicas e de estruturas subcorticais relevantes em dois grupos de adolescentes com ritmos de maturação distintos (estudo morfológico e volumétrico por RM);
- c) Avaliação das características das redes neuronais nos dois grupos de adolescentes.

3. Metodologia

3.1 População e Amostra

Adolescentes do sexo feminino de 14 anos de idade, seguidas na consulta de Endocrinologia Pediátrica do Centro Hospitalar de São João.

3.2 Seleção da Amostra

Os critérios de inclusão foram: adolescentes do sexo feminino com 14 anos de idade (mínimo 14 anos e 0 dias e máximo 14 anos e 364 dias), idade de entrada na puberdade entre os 8 e os 9 anos (maturadoras precoces) ou entre os 12 e os 13 anos (maturadoras tardias).

Definiram-se como critérios de exclusão: as adolescentes com patologia associada, nomeadamente endocrinológica e adolescentes sob intervenção farmacológica.

A opção por estes limites foi baseada na definição de normalidade para o aparecimento das características sexuais secundárias em raparigas entre os 8 e 13 anos.²

Definiu-se como idade de entrada na puberdade, a idade de aparecimento de botão mamário uni ou bilateral (estádio 2 de Tanner).

Na população em estudo não foi, no entanto, possível encontrar uma amostra de adolescentes maturadoras tardias que respeitasse todos os critérios, pelo que se optou por selecionar uma amostra de maturadoras médias (entrada na puberdade entre os 10 e os 11 anos) e que cumprissem os restantes critérios de inclusão e de exclusão.

3.3 Parâmetros avaliados

3.3.1 Parâmetros clínicos

A população selecionada foi alvo da análise dos registos clínicos do processo informático hospitalar.

Foi efetuado o registo em ficha própria (Anexo 1) dos seguintes parâmetros: avaliação estatura-ponderal, índice de massa corporal (IMC) e respetivos percentis, idade de início da puberdade (telarca), idade da primeira menstruação (menarca) e estágio pubertário à data do estudo.

3.3.2 Parâmetros laboratoriais

Foram analisados os seguintes resultados hormonais já efetuados previamente (nos últimos 6 meses) e registados nos respetivos processos clínicos: doseamento matinal de FSH, LH, estradiol, 17-OHP, testosterona, DHEAS, Delta-4-Androstenediona, IgF1, FT4 e TSH.

3.3.3 Avaliação da idade óssea

Para avaliação da maturação orgânica através da análise da idade óssea, foram analisadas as telerradiografias da mão e punho não dominantes.

3.3.4 Avaliação ultrassonográfica pélvica

Foram analisados os resultados de ecografia pélvica efetuada previamente na consulta, incluindo avaliação do desenvolvimento da genitália interna.

3.3.5 RM encefálica

A todas as voluntárias foram efetuadas aquisições de RM estrutural e funcional em repouso, (usando a técnica BOLD). A aquisição de imagens foi efetuada numa única sessão, utilizando um aparelho de RM de 3T (Siemens MAGNETOM Trio™) da Unidade de Ressonância Magnética do Centro Hospitalar São João.

Todas as imagens foram lidas por um neurorradiologista experiente, presente no momento da realização do exame.

3.4 Aquisição e análise de Imagem

3.4.1 RM estrutural

Foi obtida sequência ponderada em T1, volumétrica com técnica eco de gradiente (*magnetisation prepared rapid acquisition gradient echo* – MPRAGE). Foram utilizados os seguintes parâmetros: TR/TE = 2030/2.96 ms, 265 mm field-of-view (FoV), 160 cortes, resolução espacial de 1x1x1mm, flip-angle 9°.

O processamento de imagem foi efetuado utilizando o FSL (FMRIB's Software Library V5.0.1; September 2012 <http://www.fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl>).⁵¹⁻⁵³

O cálculo dos volumes cerebrais (volume cerebral total, volume da substância cinzenta e volume da substância branca) foi estimado pelo programa Sienax, software que faz parte do FSL.⁵³⁻⁵⁵ A avaliação do volume das estruturas subcorticiais, hipocampo, amígdala, tálamo, núcleo caudado, putamen, globo pálido e núcleo accumbens (Figura 1) foi efetuada utilizando o programa FIRST (FMRIB's integrated registration and segmentation tool – também parte do FSL).⁵⁶

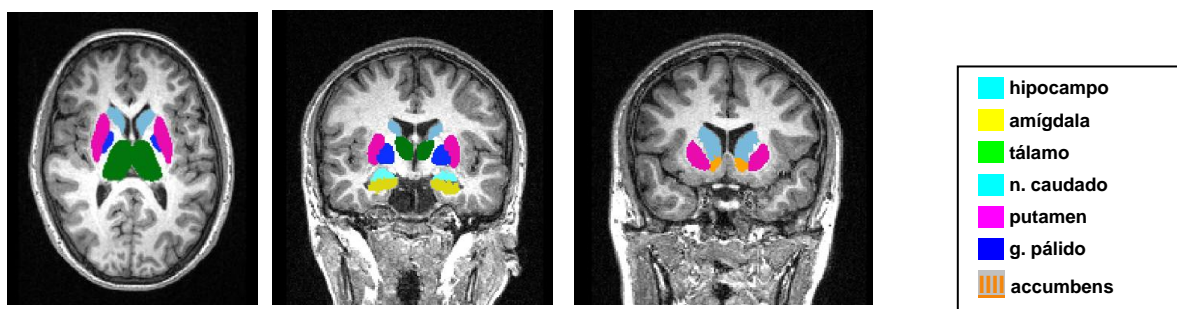


Figura 1 – Estruturas subcorticiais segmentadas pelo programa FIRST para posterior cálculo do seu volume.

3.4.2 RM funcional em repouso

As imagens RMf foram captadas em repouso utilizando 3 T MRI scanner (Siemens TIM Trio) na mesma sessão e usando os seguintes parâmetros: TR/TE=3000 ms/30 ms, 192mm de FoV, resolução espacial de 3x3x3 mm, flip-angle 90°.

Durante a realização da RM foi dada a indicação a todas as voluntárias para permanecerem com os olhos fechados, mas para não dormirem durante o exame. O processamento do estudo de RMf foi realizado segundo a técnica de *dual regression*⁵⁷ e com recurso ao programa FSL⁵¹⁻⁵⁸.

3.5 Análise estatística

Foi efetuada análise estatística utilizando o programa SPSS Statistics21. Recorreu-se ao teste não-paramétrico para variáveis independentes Mann-Whitney U Test e aos coeficientes de correlação não-paramétricos de Spearman.

Para a estatística da neuroimagem foi utilizada a ferramenta não paramétrica Randomize⁵⁹, parte do FSL⁵¹⁻⁵³, com correção para múltiplas comparações.

4. Organização

4.1 Autorização para a Recolha de Dados

Para realização do referido estudo foi solicitada autorização e colaboração aos seguintes profissionais:

- Professor Doutor Manuel Fontoura – Responsável da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar S. João.
- Professor Doutor Caldas Afonso – Diretor do Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar S. João.
- Professora Dra. Daniela Seixas – Neurorradiologista, com experiência em RMf e que colaborou no estudo, efetuando a avaliação neurorradiológica das adolescentes da amostra e o processamento de imagem.
- Professora Doutora Isabel Ramos – Diretora do Serviço de Radiologia e da Unidade de Ressonância do Centro Hospitalar S. João.
- Técnica Sofia Brandão – Técnica de Radiologia do Centro Hospitalar S. João.

O estudo foi avaliado e autorizado pelo Conselho de Administração do Centro Hospitalar S. João e pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar S. João.

As adolescentes e seus responsáveis legais foram informados de forma oral e escrita dos objetivos e metodologia do estudo em questão, bem como esclarecidos sobre a voluntariedade da participação, eventual incómodo, privacidade e confidencialidade. (Anexo 2)

Foi assinada pelo representante legal a declaração de consentimento de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia.⁶⁰

4.2 Local da Recolha de Dados

Toda a informação (avaliação clínica e hormonal, idade óssea e ultrassonografia) foi recolhida dos dados existentes no processo clínico hospitalar das doentes.

Os exames de neuroimagem foram efetuados na Unidade de Ressonância Magnética do Centro Hospitalar S.João.

4.3 Cronograma de Atividades

O cronograma inicial apresentado abaixo, sofreu algum atraso devido a aspetos de ordem burocrática, nomeadamente demora na avaliação e autorização da Comissão de Ética e da Direção Hospitalar.

- Primeira fase (3 meses) – procedeu-se à seleção da amostra de acordo com os critérios definidos previamente;
- Segunda fase (3 meses) – foi efetuada análise dos parâmetros clínicos, analíticos e radiológicos, constantes dos processos clínicos hospitalares;
- Terceira fase (1 mês) – realização de RM estrutural e funcional;
- Quarta fase (5 meses) – análise dos dados e conclusão do estudo.

5. Resultados

Da população geral de adolescentes seguidas na consulta, 13 cumpriam todos os critérios de inclusão. Destas, nove aceitaram participar no estudo, sendo autorizadas pelos respetivos responsáveis legais. Quatro foram excluídas, três pela não concordância dos progenitores e uma por recusar a sua participação apesar da autorização do seu responsável legal.

Das nove voluntárias incluídas na investigação, cinco eram maturadoras precoces (grupo 1 - telarca entre os 8 e 9 anos) e quatro maturadoras médias (grupo 2 - telarca entre os 10 e 11 anos).

Durante a realização da RM, foram excluídas do estudo duas adolescentes, uma por episódio de claustrofobia (maturadora média) durante a realização do exame e a outra (maturadora precoce) por ter sido detetada no estudo estrutural uma lesão expansiva na região diencefálica (Figura 2).



Figura 1. T1- MPRAGE plano sagital – lesão expansiva na região diencefálica (asterisco)

Todas as voluntárias incluídas no estudo já tinham tido a menarca (idade média de 11,4 anos) e encontravam-se no estágio 5 de Tanner, com exceção de apenas uma voluntária (V5) que se encontrava no estágio 4. Todas eram normoponderais, exceto V8 que apresentava um IMC superior ao percentil 95 (Quadro I).

| ID | Telarca | Menarca | Peso | IMC | Perc | Tanner | |
|----|---------|---------|------|-------|------|--------|----------|
| V1 | 10 | 11 | 51.5 | 22.14 | NP | 5 | |
| V2 | 8 | 11 | 47.0 | 17.9 | NP | 5 | |
| V3 | 8 | 12 | 54.5 | 22.3 | NP | 5 | Excluída |
| V4 | 9 | 11 | 53.0 | 22.6 | NP | 5 | |
| V5 | 10 | 12 | 51.5 | 21.2 | NP | 4 | |
| V6 | 11 | 13 | 58.0 | 22.1 | NP | 5 | |
| V7 | 9 | 11 | 55.0 | 21.7 | NP | 5 | |
| V8 | 9 | 11 | 66.0 | 29.7 | O | 5 | |
| V9 | 11 | 12 | 95.4 | 35.5 | O | 5 | Excluída |

Quadro I – Características clínicas da população

Legenda: ID-identificação, Perc-percentil, NP- normoponderal, O- obesidade (IMC>P95), Tanner - estágio de Tanner

A avaliação ultrassonográfica pélvica efetuada às adolescentes incluindo volume ovárico, volume uterino e presença de linha endocavitária, foi compatível com o desenvolvimento pubertário respetivo de todas as voluntárias.

A idade óssea foi superior à idade cronológica em todas as adolescentes, variando entre os 15 e os 17 anos, com média de 15,4 anos (desvio padrão 0,73).

Analisando os grupos 1 e 2, encontrou-se uma diferença significativa ($p=0.05$) na idade média de início da puberdade, de 8,75 anos no grupo das maturadoras precoces (grupo 1) e de 10,3 anos no grupo das maturadoras médias (grupo 2). A idade média da menarca foi de 11 anos no grupo 1 e de 12 anos no grupo 2, diferença esta sem significado estatístico, $p>0.1$ (Quadro II).

Também não se verificaram diferenças relativamente ao peso e IMC entre os dois grupos ($p>0,1$).

| | Grupo 1 (média) | Grupo 2 (média) | P |
|----------------|--------------------|--------------------|-------|
| Telarca (anos) | 8,75 | 10,33 | 0.05 |
| Menarca (anos) | 11 | 12 | 0.229 |
| Peso (Kg) | 55,25 | 53,67 | 0.857 |
| IMC | 22,97 | 21,81 | 0.857 |

Quadro II – Comparação das características clínicas dos dois grupos

(grupo 1 - maturadoras precoces, grupo 2 – maturadoras médias)

Relativamente à avaliação analítica das sete adolescentes incluídas no estudo, verificou-se só existirem dados referentes a todos os parâmetros hormonais no processo clínico em seis, estando omissos os resultados de FSH, LH, Estradiol, Testosterona, DHEAS, Androstenediona e 17-OHP relativos à adolescente 8.

Os resultados hormonais de todas as voluntárias encontravam-se dentro dos valores de referência para o sexo e grupo etário, exceto os destacados a negrito no Quadro III, que se encontram ligeiramente acima dos valores de referência.

A V1 apresentava valores de androgénios (testosterona T e androstenediona) mais elevados, no entanto, não cumpria outros critérios nem clínicos nem ecográficos de síndrome de ovário poliquístico.

| ID | Grupo | FSH mU/ml | LH mU/ml | Estrad pg/ml | Test T ng/dl | DHEAS ug/dl | Andros ng/ml | 17-OHP ng/ml | IgF1 ng/ml | FT4 ng/dl | TSH uU/ml |
|----|-------|--------------|-------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|---------------|--------------|--------------|
| V1 | 2 | 3.44 | 5.61 | 284 | 90 | 191 | 5.37 | 1.3 | 277 | 0.93 | 1.910 |
| V2 | 1 | 7.88 | 5.53 | 62 | 24 | 98 | 1.2 | 0.87 | 327 | 0.69 | 2.024 |
| V4 | 1 | 7.09 | 4.72 | 116 | 45 | 83 | 4.75 | 1.07 | 476 | 0.99 | 1.179 |
| V5 | 2 | 6.09 | 3.59 | 48 | 37 | 317 | 2.78 | 1.34 | 518 | 0.82 | 2.736 |
| V6 | 2 | 5.51 | 6.64 | 54 | 49 | 154 | 2.36 | 1.1 | 550 | 0.69 | 1.856 |
| V7 | 1 | 5.15 | 3.33 | 42 | 46 | 219 | 3.11 | 1.86 | 524 | 0.9 | 2.412 |
| V8 | 1 | - | - | - | - | - | - | - | 502 | 0.99 | 0.92 |

Quadro III- Avaliação analítica com parâmetros hormonais

Legenda: ID-identificação, Estrad- estradiol, Test T-testosterona total, Andros-Delta 4 androstenediona)

Comparando os dois grupos verificou-se que o grupo 1 apresentava valores mais elevados de FSH ($p=0,4$), androstenediona ($p=1$), estradiol ($p=1$) e FT4 ($p=0,4$) que o grupo 2, e que por sua vez o grupo 2 apresentava valores mais elevados de LH ($p=0,4$), testosterona ($p=0,4$), DHEAS ($p=0,4$), IgF1 ($p=1$), 17OHP ($p=0,7$) e de TSH (0,629), sem significado estatístico.

Relativamente aos resultados do estudo imagiológico de avaliação volumétrica encefálica global, os valores de volume cerebral total, volume de

substância branca e volume de substância cinzenta encontram-se apresentados no Quadro IV.

| | Grupo | Volume Cerebral (mm3) | S.Cinzenta (mm3) | S. Branca (mm3) |
|----|-------|-----------------------|------------------|-----------------|
| V1 | 2 | 1638251.24 | 898179.44 | 740071.80 |
| V2 | 1 | 1673169.48 | 950950.46 | 722219.02 |
| V4 | 1 | 1613117.76 | 924326.55 | 688791.21 |
| V5 | 2 | 1646785.79 | 943836.23 | 702949.56 |
| V6 | 2 | 1562173.12 | 896585.23 | 665587.89 |
| V7 | 1 | 1554448.93 | 868779.82 | 685669.11 |
| V8 | 1 | 1627019.53 | 911730.66 | 715288.87 |

Quadro IV- Resultados da volumetria encefálica

Não se encontraram diferenças entre os dois grupos de adolescentes (maturadoras precoces e maturadoras médias) relativamente à volumetria encefálica global (Gráfico 1).

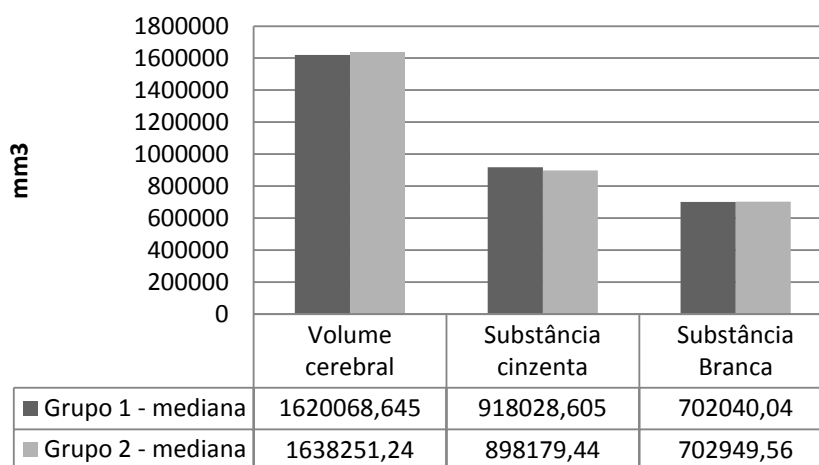


Gráfico 1- Volumetria comparativa entre o grupo 1 (maturadoras precoces) e grupo 2 (maturadoras médias) – [Valores de p: volume cerebral total (p=1); volume de substância branca (p=0,857); volume de substância cinzenta (p=1)]

Os volumes bilaterais das estruturas subcorticiais avaliadas (hipocampo, tálamo, núcleo caudado, putamen, pálido, amígdala e accumbens) encontram-se registados no Quadro V.

| ID | Grupo | V1 | V2 | V4 | V5 | V6 | V7 | V8 |
|-------|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| hipoE | 2 | 3513,607407 | 3668,981934 | 3935,797501 | 4145,820999 | 2949,972916 | 3963,657761 | 3539,324570 |
| hipoD | 1 | 3726,845551 | 3889,720917 | 3993,661118 | 4179,039001 | 3569,327927 | 4449,069214 | 3716,130066 |
| talE | 1 | 7178,303146 | 8218,776703 | 7470,835876 | 8104,121017 | 7076,506042 | 8202,703436 | 7622,995758 |
| talD | 1 | 7305,817413 | 8108,407271 | 7634,782791 | 7959,461975 | 7034,715652 | 8035,541916 | 7661,571503 |
| cauE | 1 | 3137,493896 | 4647,305679 | 3368,948364 | 3526,465988 | 3232,861710 | 3702,199936 | 4135,105515 |
| cauD | 1 | 3552,875137 | 4466,213989 | 3514,678955 | 3902,579498 | 3412,881851 | 3680,768967 | 4202,613068 |
| putE | 1 | 4384,776306 | 5432,750702 | 5688,850784 | 5378,101730 | 4729,814911 | 4770,533752 | 5519,546127 |
| putD | 1 | 4220,829391 | 5703,852463 | 5920,305252 | 5254,873657 | 4593,728256 | 4712,670135 | 5916,019058 |
| palE | 1 | 1638,397591 | 1885,925293 | 1673,758698 | 1820,560837 | 1643,755341 | 1703,762054 | 1719,835281 |
| palD | 1 | 1615,895081 | 1793,772125 | 1755,196381 | 1818,417740 | 1611,608887 | 1700,547409 | 1643,755341 |
| amiE | 1 | 1172,274017 | 1401,585388 | 1449,805069 | 1055,475235 | 893,671417 | 1120,839691 | 1339,435577 |
| amiD | 1 | 1144,413757 | 1266,570282 | 1624,467468 | 1735,908508 | 1173,345566 | 1295,502090 | 1165,844727 |
| accuE | 1 | 415,760803 | 486,483002 | 403,973770 | 648,286819 | 527,201843 | 565,777588 | 491,840744 |
| accuD | 1 | 377,537766 | 523,987198 | 354,682541 | 484,339905 | 498,270035 | 474,695969 | 495,055389 |

Quadro V – Volume bilateral das diferentes estruturas encefálicas subcorticiais estudadas, em mm³.

Legenda: ID – identificação das voluntárias; hipo- hipocampo; tal – tálamo; cau – caudado; put – putamen; pal – pálido; ami – amígdala; accu – accumbens; E- esquerdo; D-direito

Compararam-se os dois grupos (maturadoras precoces e médias) relativamente ao volume destas estruturas e verificou-se que, o grupo 1 apresentou volumes superiores para todas as estruturas subcorticais (à esquerda e à direita) em relação ao grupo 2, com exceção do núcleo accumbens em que não se verificou diferença, apesar de não se ter obtido significância estatística. (gráfico 2 e 3)

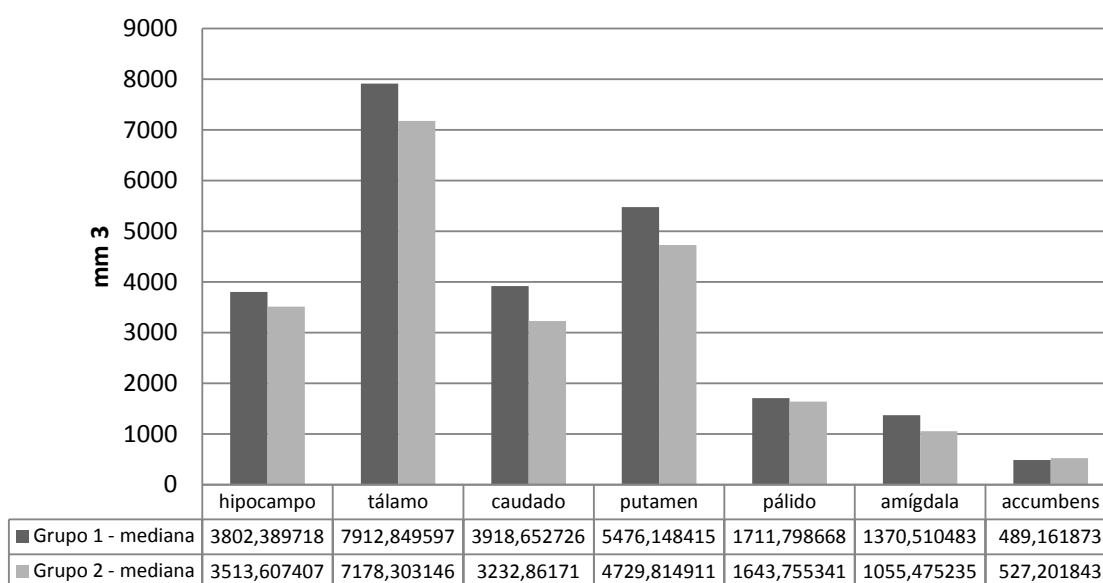


Gráfico 2 - Volumetria das estruturas subcorticais esquerdas [comparação entre o grupo 1 - maturadoras precoces e o grupo 2 - maturadoras médias (valores de p: hipocampo p=0,0629; tálamo p=0,229; núcleo caudado p=0,114; putamen p=0,114; pálido p=0,4; amígdala p=0,114; accumbens p=0,0629)]

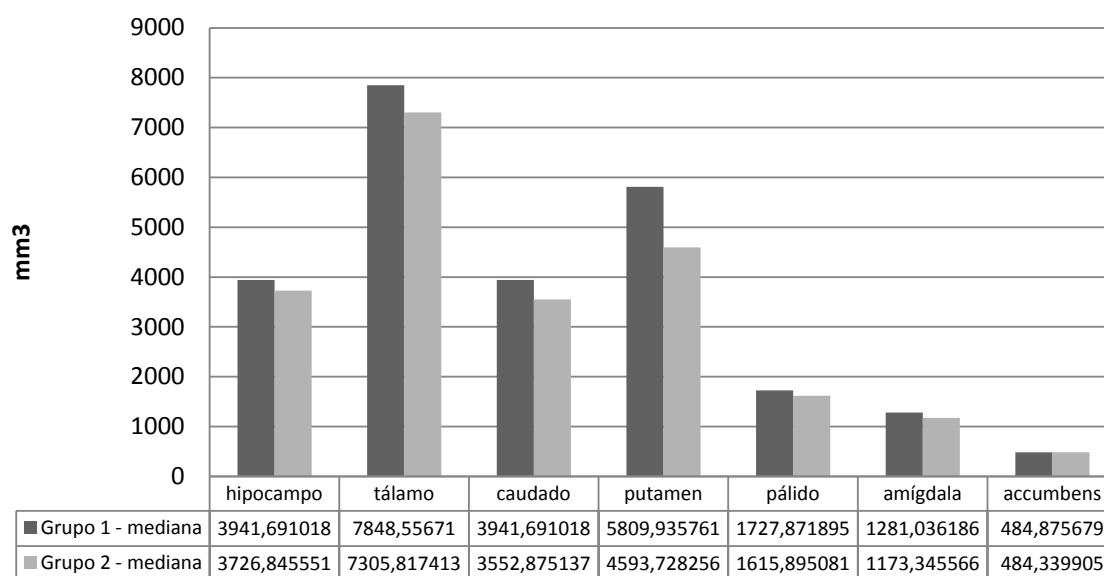


Gráfico 3 - Volumetria das estruturas subcorticais direitas [comparação entre o grupo 1 - maturadoras precoces e o grupo 2 - maturadoras médias (valores de p: hipocampo $p=0,0629$; tálamo $p=0,229$; núcleo caudado $p=0,4$; putamen $p=0,114$; pálido $p=0,629$; amígdala $p=0,857$; accumbens $p=1$)]

Efetou-se uma análise de correlação entre os volumes cerebrais e das estruturas subcorticais com os valores hormonais (Quadro VI). Encontrou-se uma correlação positiva entre os níveis de FSH e o volume do putamen (esquerdo e direito) (r_{esq} e $r_{\text{dto}}=0,886$; $p<0,05$) e entre os níveis de DHEAS e o volume do núcleo accumbens esquerdo ($r=0,829$; $p<0,05$). Encontrou-se ainda correlação inversa entre: os níveis de LH e o volume do hipocampo esquerdo e direito ($r_{\text{esq}}= -0,943$ e $r_{\text{dto}}= -1$; $p<0,01$); entre os níveis de testosterona e os volumes dos núcleos caudado esquerdo ($r=-0,829$; $p<0,05$), putamen esquerdo e direito (r_{esq} e $r_{\text{dto}}=-0,829$; $p<0,05$) e globo pálido esquerdo e direito ($r_{\text{esq}}= -0,943$; $p<0,01$) ($r_{\text{dto}}=-0,886$; $p<0,05$); entre os níveis de estradiol e o núcleo accumbens esquerdo ($r=-0,886$; $p<0,05$) e, finalmente entre os níveis de androstenediona e o núcleo accumbens direito ($r=0,943$; $p<0,01$).

| Estrutura | Efeito hormonal | r_s | r_s^2 | P |
|---------------|-----------------|--------|---------|--------|
| Putamen esq | FSH + | +0,886 | 0,784 | 0,019 |
| | Test - | -0,829 | 0,687 | 0,042 |
| Putamen dto | FSH + | +0,886 | 0,784 | 0,019 |
| | Test - | -0,829 | 0,687 | 0,042 |
| Accubens esq | DHEAS+ | +0,829 | 0,687 | 0,042 |
| | Estradiol - | -0,886 | 0,784 | 0,019 |
| Accubens dto | Androst - | -0,943 | 0,889 | 0,005 |
| Hipocampo esq | LH - | -0,943 | 0,889 | 0,005 |
| Hipocampo dto | LH - | -1 | 1 | <0,001 |
| Caudado esq | Test - | -0,829 | 0,687 | 0,042 |
| Pálido esq | Test - | -0,943 | 0,889 | 0,005 |
| Pálido dto | Test - | -0,886 | 0,784 | 0,019 |

Quadro VI – Efeitos hormonais nos volumes das estruturas

Legenda: (r_s – coeficiente de correlação de spearman, r_s^2 – coeficiente de determinação)

Foram identificadas as diferentes redes neuronais de repouso, no estudo de RMf *resting-state*, designadamente a DMN (Figura 3).

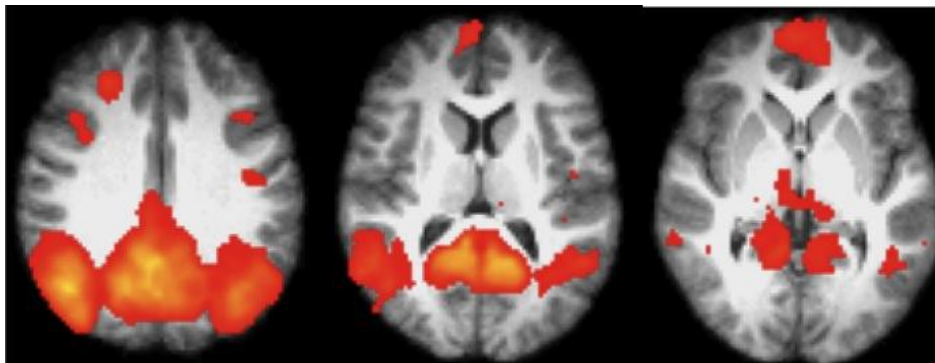


Figura 3 – DMN que inclui as seguintes áreas anatómicas: córtex cingulado posterior, precuneus, CPF medial e cortex parietal

Relativamente à DMN não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (maturadoras precoces e médias) com significado estatístico ($p > 0,05$).

6. Discussão

Nos últimos anos, têm vindo a ser efetuados diversos estudos em adolescentes no âmbito das Neurociências. No entanto, desconhecemos à data qualquer outro estudo que se tenha dedicado à análise da relação entre o ritmo de maturação pubertária e o desenvolvimento do SNC através do estudo estrutural volumétrico e por RMf de repouso.³³

Todas as adolescentes que fizeram parte do estudo apresentavam a mesma idade cronológica e parâmetros biológicos idênticos (estádio de Tanner, idade óssea e genitália interna), podendo concluir-se estarem todas no final da maturação pubertária. A idade de início da puberdade foi a única variável em termos biológicos que as distinguiu. Os dois grupos (maturadoras precoces e médias) apresentavam uma diferença na duração da evolução da puberdade de cerca de dois anos.

Da análise dos resultados salienta-se que as maturadoras precoces (grupo1) apresentavam valores superiores de estradiol, o que é compatível com o maior tempo de duração da puberdade e portanto com uma maior estrogenização. Pelo contrário, estas apresentavam valores de IGF1 inferiores, o que também poderá ser compatível com o facto se encontrarem numa fase de menor velocidade de crescimento, dado já terem maior tempo de duração da puberdade.

Não se encontraram diferenças significativas entre os dois grupos relativamente à função tiroideia. Embora esta, não esteja diretamente relacionada com a maturação sexual, pode em casos de disfunção comprometer o desenvolvimento pubertário e o surto de crescimento, motivo pelo qual foi incluído, com a perspetiva de excluir qualquer outra causa endócrina que pudesse interferir com a puberdade.

Apesar de não se poder efetuar uma associação simplista entre o perfil hormonal e o comportamento, alguns estudos demonstraram uma influência importante dos androgénios suprarrenais no comportamento em adolescentes.⁷ Por exemplo, níveis elevados de androstenediona associados a níveis menores de testosterona e da DHEAS têm sido encontrados na adolescência precoce e média, em rapazes e raparigas com problemas de adaptação⁷.

Curiosamente, neste estudo verificamos que as maturadoras precoces (grupo1) apresentavam valores mais elevados de androstenediona e menores de DHEAS e de testosterona, comparativamente ao grupo 2 (maturadoras médias). Tendo sido identificado que as maturadoras precoces apresentam mais problemas psicossociais^{3,5,6}, seria interessante efetuar uma avaliação psicológica nas adolescentes da nossa amostra de forma a avaliar a existência dessa associação.

O estudo volumétrico encefálico não encontrou diferenças entre os grupos relativamente ao volume cerebral total, ao volume total de substância branca ou ao volume total de substância cinzenta. No entanto, relativamente às estruturas subcorticais, embora o tamanho da amostra não tenha permitido obter resultados estatisticamente significativos, verificou-se uma tendência forte, com a exceção do núcleo accumbens, de maiores volumes no grupo das maturadoras precoces comparativamente às maturadoras médias para as seguintes estruturas: hipocampo, tálamo, n. caudado, putamen, g. pálido e amígdala.

Estes dados fazem supor que provavelmente as maturadoras precoces apresentam um ritmo de maturação destas estruturas distinto das maturadoras médias.

Como referido previamente (capítulo 1.4), a substância cinzenta e o núcleo caudado (uma das estruturas subcorticais mais estudada) apresentam uma evolução com trajetória em U invertido. Assim sendo, seria de esperar que as maturadoras precoces (com mais longa maturação biológica) tivessem o núcleo caudado mais maturado e portanto de menor volume do que as maturadoras médias, o que não se verificou, fazendo supor que a maturação cerebral poderá não ser proporcional à biológica.

Relativamente às diferenças encontradas entre os dois grupos, na volumetria das restantes estruturas (excetuando do núcleo accumbens), não foi possível determinar o sentido dessa diferença uma vez que se desconhece o tipo e a fase da trajetória em que se encontram.

Em relação ao núcleo accumbens, sabe-se que se encontra relacionado com o prazer e recompensa, e é responsável pela ligação entre o sistema límbico e o CPF. Neste estudo, embora condicionados pelo tamanho da amostra, o facto de não existirem diferenças entre os dois grupos relativamente

a este núcleo, poderá fazer supor que as maturadoras precoces apesar de em termos biológicos maturarem mais cedo poderão não apresentar este núcleo tão desenvolvido.

Estudos prévios encontraram relação entre algumas áreas cerebrais e o grau de maturação pubertária, nomeadamente a amígdala e o hipocampo.^{17,34} Verificaram que raparigas com estádios de Tanner mais avançados (portanto com maior maturação) apresentavam menor volume da substância cinzenta cortical e da amígdala. No entanto, estes estudos incluíam jovens com graus de maturação e idades diferentes.

Esta dissociação entre a maturação física e cerebral poderá de alguma forma explicar as diferenças comportamentais que se encontram em adolescentes com diferentes ritmos de maturação pubertária.

Nesta amostra verificou-se que apenas as hormonas com efeitos diretos sobre o desenvolvimento sexual (FSH, LH, Estradiol, testosterona, DHEAS, androstenediona) exerciam efeitos sobre as estruturas subcorticais (Quadro VI). Esta correlação encontrada entre a volumetria e os efeitos hormonais, merecerá ser explorada em estudos futuros.

No estudo de RMf *resting-state*, foram identificadas as diferentes redes neuronais em repouso nomeadamente a DMN, no entanto, não nos foi possível encontrar diferenças entre os dois grupos.

As principais limitações deste estudo são o tamanho da amostra e o facto de não ter sido possível incluir maturadoras tardias, como inicialmente proposto, o que provavelmente teria permitido obter uma maior magnitude de diferenças.

Um outro constrangimento importante prendeu-se com o momento da avaliação hormonal. O facto de o estudo hormonal em que nos baseamos para esta investigação (de forma a evitar novas colheitas), ter sido o que já constava do processo clínico, fez com que se desconheça a fase do ciclo ovulatório à data da colheita, o que poderá influenciar os resultados.

Apesar das limitações, este estudo aponta para a existência de diferenças na maturação das várias áreas cerebrais das adolescentes maturadoras precoces e poderá vir a ser um ponto de partida importante para outras investigações futuras.

Uma proposta de investigação seria um estudo longitudinal de forma a analisar o trajetória do desenvolvimento cerebral destas adolescentes até à entrada na idade adulta, incluindo para além da avaliação hormonal e neuroimagiológica (volumétrica, de densidade cortical e funcional) a avaliação do desenvolvimento psicossocial e de comportamentos de experimentação e risco.

Outra proposta para um estudo futuro, seria a realização de uma avaliação não só em *resting-state* mas também em RMf com paradigma, o que permitiria avaliar a resposta neuronal, por exemplo, perante situações de stress em adolescentes com ritmos de maturação distintos.

Seria igualmente interessante a realização do mesmo tipo de estudo em adolescentes do sexo masculino.

Durante a realização das RM a descoberta acidental de uma adolescente com lesão expansiva cerebral permitiu a sua orientação mais atempada para uma consulta de Neurocirurgia para avaliação. À data da realização desta tese, a adolescente em causa encontra-se internada num Centro de Neurocirurgia para realização de cirurgia.

7. Bibliografia

1. Bordini B, Rosenfield R. Normal Pubertal Development: Part I: The endocrine basis of puberty. *Pediatr Rev.* 2011;32:223-229
2. Neinstein L. *Adolescent Health Care-A Practical Guide.* 2008, 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia
3. Patton GC, Viner R. Pubertal transitions in Health. *The Lancet.* 2007;369:1130-1137
4. Vigil P, Orellana RF, Cortes ME, Molina CT, Switzer BE, Klaus H. Endocrine Modulation of the Brain: A review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011 (in press)
5. Rosenfield R. Normal Pubertal Development: Part II: Clinical aspects of puberty. *Pediatr Rev.* 2011;32:281-291
6. Hazen E, Schlozman S, Beresin E. Adolescent Psychological Development: A review. *Pediatrics in Review.* 2008;29:161-168
7. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000;24:417-463
8. Gardner M, Steinberg L. Peer Influence on risk taking, risk preference, and risky decision making in adolescence and adulthood: An Experimental study. *Developmental Psychobiology.* 2005;41(4)::625-635
9. Romer D. Adolescent Risk Taking, impulsivity and brain development: Implications for prevention. *Developmental Psychobiology.* 2010;52:263-276
10. Steinberg L, Monahan K. Age differences in resistance to peer influence. *Dev Psychol.* 2007;43:1531-1543
11. Steinberg L. A Dual Systems model of adolescent risk-taking. *Developmental Psychobiology.* 2010;52:216-224
12. Steinberg L. Risk taking in adolescence. New perspectives from brain and behavioral science. *Association for Psychological Science.* 2007;16(2):55-59
13. Blakmore SJ, Burnett S, Dahl RE. The role of puberty in the developing adolescent brain. *Hum Brain Mapp.* 2010 Jun 31(6):357-9xii
14. Sato SM, Schulz KM, Sisk CL, Wood RI. Adolescents and Androgens, receptors and rewards. *Horm Behaviour.* 2008;53(5):647-658

15. Johnson SB, Blum R, Giedd J. Adolescent Maturity and the Brain: The promise and Pitfalls of Neuroscience Research in Adolescent Health Policy. *Journal of Adolescent Health*.2009; 45:216-221
16. Blakemore SJ. The social brain in adolescence. *Nature Rev Neurosci*.2008; 9:267-277
17. Bramen JE, Hranilovich JA, Dahl RE, Forbes EE, Chen J, et al. Puberty influences medial temporal lobe and cortical gray matter maturation differently in boys than girls matched for sexual maturity. *Cerebral Cortex*;2010 (in press)
18. Amaro E J, Barker GJ. Study design in fMRI: Basic principles. *Brain and Cognition*. 2006: 60:220-232.
19. Burnett S, Sebastian C, Kadosh KC, Blakemore SJ. The social brain in adolescence: Evidence from functional magnetic resonance imaging and behavioural studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2010 (in press)
20. Eatoug EM, Shirtcliff EA, Hanson JL, Pollak SD. Hormonal Reactivity to MRI scanning in adolescents. *Psychoendocrinology*.2009;34(8):1242-1246
21. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos Fx, Liu H, Zijdenbos A Paus T, et al. Brain development during childhood and adolescence: A longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*.1999;2: 861-863
22. Giedd JN. The Teen Brain: Insights from Neuroimaging.*Journal of Adolescent Health*.2008;42:335-343
23. Giedd JN, Stockman M, Weddle C, Liverpool M, et al. Anatomic magnetic resonance imaging of developing and adolescent brain and effects of genetic variation. *NNeuropsychol Rev*. 2010;20(4):349-61
24. Goel V, Dolan R. Reciprocal neural response within lateral and ventral medial prefrontal cortex during hot and cold reasoning. *Neuroimage*.2003;20:2314-2321
25. Hedman A.M., Haren N.E.M., Schnack HG, Kahn RS, Pol HEH. Human Brain changes across the life span: A review of 56 longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies. *Human Brain Mapping*. 2011 (on-line)

26. Herve PY, Leonard G, Perron M, et al. Handedness Motor skills and maturation of the corticospinal tract in the adolescent Brain. *Human Brain Mapping*. 2009;30:3151-3162
27. Luna B, Padmanabhan A, O'Hearn K. What has fMRI told us about the development of cognitive control through adolescence? *Brain and Cognition*. 2010; 72:101-113
28. Kaplowitz PB. Delayed Puberty. *Pediatrics in Review*. 2010;31:189-195
29. Shirtcliff EA, Dahl RE, Pollak SD: Pubertal development: Correspondence between hormonal and physical development. *Child Dev* 2009;80:327-337
30. Ge X, Conger RD, Elder GH, JR. Coming of age too early: pubertal influences on girls vulnerability to psychological distress. *Child Dev* 1996; 67:3386
31. Graber JA, Levinsohn PM, Seeley JR, Brooks-Gunn J. Is Psychopathology associated with the timing of pubertal development? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:1768
32. Gosbras MH, Jansen M, Leonard G, McIntosh A, et al. Neural Mechanisms of Resistance to peer influence in early adolescence. *The Journal of Neuroscience*. 2007;27(30):8040-8045
33. Sisk CL, Zehr JL. Pubertal Hormones organize the adolescent brain and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2005;26:163-174
34. Neufang S, Specht K, Hausmann M, Gurturkun O, et al. Sex differences and the impact of steroid hormones on the developing human brain. *Cerebral Cortex*. 2009; 19:464-473
35. Perrin JS, Herve PY, Leonard G, Paus T, et al. Growth of White Matter in the Adolescent Brain: Role of Testosterone and Androgen Receptor. *The Journal of Neuroscience*. 2008; 28(38): 9519-9524
36. Mueller SC, Mandell D, Lescheck EW, et al. Early hyperandrogenism affects the development of hippocampal function: Preliminary evidence from a functional magnetic resonance imaging study of boys with familial male precocious puberty. *J Child Adolesc Psychopharmacology*. 2009;19:41-50.
37. Kelly AN, Schochet T, Landry CF. Risk taking and novelty seeking in adolescence- Part I. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1021:27-32

38. Seixas D. Accuracy, reliability, validity and limitations of functional and structural magnetic resonance imaging data. *Cortex*.2011;47(10):1266-1269
39. Vincent K, Moore J, Kennedy S, Tracey I. Blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging: current and potential uses in obstetrics and gynaecology. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*.2009;116:240-246
40. Vincent K, Tracey I. Sex Hormones and Pain: The evidence from functional imaging. *Current Pain Headache Rep*. 2010;14:396-403
41. Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of Royal Society B*.2005;360:1001-1013
42. Smith SM, Miller KL, Moeller S, et al. Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity. *Proc Nat Acad Sci USA* 2012;109:3131-6.
43. Uddin LQ. Resting-state fMRI and development systems neuroscience. *Frontiers in Neuroscience*. 2011;5(14):1-2
44. Pizoli CE, Shah MN, Snyder AZ, Shimony JS, Limbrick DD, Raichle ME, Schlaggar BL, Smith MD, Resting-state activity in development and maintenance of normal brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:11638-43
45. Cullen K, Ballard KL, Klimes-Dougan B, Lim KO. Use of resting-state functional magnetic resonance imaging to measure functional connectivity in adolescents with depression. *European Psychiatric Review*. 2011;4(2):94-6
46. Tian L, Jiang T, Wang Y, et al. Altered resting state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience Letters*.2006;400:39-43
47. Uddin LQ., Supekar K, Menon V. Typical and atypical development of functional human brain networks: insights from resting-state fMRI. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2010;4(21):1-12

48. Raichle ME, MacLeod MA, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:676-82
49. Lagioia A, Ville DV, Debbané M, Lazeyras, Eliez S. Adolescent resting state networks and their association with schizotypal trait expression. *Frontiers in Systems Neuroscience*.2010;4(35):1-12
50. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL, The Brain's Default Network. Anatomy, Function, and Relevance to Disease. *Annals of the New York Academy Sciences. The Year in Cognitive Neuroscience* 2008; 1124:1-38.
51. M. Jenkinson, C.F. Beckmann, T.E. Behrens, M.W. Woolrich, S.M. Smith. *FSL. NeuroImage*.2012;62:782-90
52. M.W. Woolrich, S. Jbabdi, B. Patenaude, M. Chappell, S. Makni, T. Behrens, C. Beckmann, M. Jenkinson, S.M. Smith. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage*. 2009; 45:S173-86
53. S.M. Smith, M. Jenkinson, M.W. Woolrich, C.F. Beckmann, T.E.J. Behrens, H. Johansen-Berg, P.R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D.E. Flitney, R. Niazy, J. Saunders, J. Vickers, Y. Zhang, N. De Stefano, J.M. Brady, and P.M. Matthews. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2004; 23(S1):208-19
54. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 2002;17:143-55.
55. S.M. Smith, N. De Stefano, M. Jenkinson, and P.M. Matthews. Normalised accurate measurement of longitudinal brain change. *Journal of Computer Assisted Tomography*.2001;25(3):466-475.
56. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, et al. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage* 2011; 56: 907-22.
57. <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/DualRegression?action=AttachFile&do=get&target=CB09.pdf> (consultado 11.4.2013)
58. Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, et al. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005;360:1001-13

59. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage* 2009; 44: 83-98
60. http://portal.arsnorte.min-saude.pt/.../Declaracao_Helsinquia_2008.pdf
(consultado em 11.3.2013)

PROTOCOLO DE ESTUDO

Identificação (Código de referência): _____

Data de nascimento _____ / _____ / _____

Início da puberdade (idade de aparecimento do botão mamário) : _____

Idade da menarca (se for o caso) _____

Exame físico:

| | Data / / | Percentil |
|---|----------|-----------|
| Peso | | |
| Estatura | | |
| IMC | | |
| Estadio Pubertário (Estadio de Tanner) | M P | |

Determinação da idade óssea:

Ecografia pélvica:

| | Data / / |
|---------------------------------------|----------|
| Volume ovárico (ml) | |
| Altura uterina (mm) | |
| Linha endocavitária visível (sim/não) | |

Estudo hormonal:

| Data | | |
|------------------------|--|--|
| FSH | | |
| LH | | |
| Estradiol | | |
| Testosterona | | |
| DHEAS | | |
| Androstenediona | | |
| 17-hidroxiprogesterona | | |
| IgF1 | | |
| FT4 | | |
| TSH | | |

RM Cerebral Estrutural e Funcional pelo método Bold (blood oxigene level dependent)

INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE

Título do Estudo: Tradução Neuroimagiológica dos ritmos de maturação pubertária em adolescentes do sexo feminino

Vimos por este meio solicitar a participação da sua filha no estudo acima referido, que tem como principal objetivo avaliar o seu desenvolvimento cerebral.

Para além das avaliações clínicas e analíticas que são efetuadas na sua consulta de Endocrinologia, pretendíamos ainda a sua autorização para a realização de ressonância magnética cerebral.

É um exame inócuo, sem radiações, que não necessita de nenhuma preparação especial nomeadamente jejum, anestesia ou contraste.

Tem a duração aproximada de 20 minutos. O exame será efetuado se autorizar, voluntariamente, tendo toda a liberdade de decisão e possibilidade de abandonar o estudo sem que isso comprometa o seu relacionamento / acompanhamento pelo seu médico assistente. A realização do referido exame não acarreta qualquer custo para o participante.

O exame será efetuado garantindo toda a privacidade, a ressonância magnética será lida por um médico neurorradiologista.

O estudo em causa foi submetido a avaliação pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar de S. João- EPE.

Dra. Paula Fonseca

(Principal investigadora)

Contactos: paulamrfonseca@hotmail.com /914095569