

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA**

Michelle Brugnera Cruz

**TRANSTORNO ESPECÍFICO DE APRENDIZAGEM EM CRIANÇAS  
E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR:  
PREVALÊNCIA E CORRELATOS NEUROANATÔMICOS**

**Porto Alegre, 2017**

**Michelle Brugnera Cruz**

**TRANSTORNO ESPECÍFICO DE APRENDIZAGEM EM CRIANÇAS  
E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR:  
PREVALÊNCIA E CORRELATOS NEUROANATÔMICOS**

Dissertação para a obtenção do título de Mestre apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria.

Orientador: Dr. Cristian Patrick Zeni

Co-orientador: Dr. Luis Augusto Paim Rohde

**Porto Alegre, 2017**

“Tudo que move é sagrado  
E remove as montanhas  
Com todo cuidado, meu amor

Sim, todo amor é sagrado  
E o fruto do trabalho  
É mais que sagrado, meu amor.”

Beto Guedes

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu professor orientador, Dr. Cristian Patrick Zeni, pelo constante desafio e incentivo a percorrer os caminhos da pesquisa, do estudo e trabalho. Ao meu Co-orientador, Dr. Luis Augusto Paim Rohde, pelas avaliações, contribuições valiosas e por ter possibilitado a conclusão do mestrado.

À equipe do ProCAB por possibilitar meu desenvolvimento em uma área nova. Agradeço ao grupo de pesquisa pela convivência e aprendizados compartilhados. Agradeço também à Dra. Adriana Corrêa Costa pela parceria, acompanhamento do trabalho e preciosas contribuições. Às psicopedagogas Andra de Andrade e Joanne Maluf pela disponibilidade e apoio.

Ao amado Alexandre, agradeço pelo constante suporte, incentivo, conversas, risadas e cafés. Você tornou esta caminhada muito mais leve! À minha mãe Marinês, pela presença constante, pelos almoços, docinhos, carinhos e por sempre me incentivar em minhas empreitadas. E por fim, à minha filha Sofia, minha mais fantástica e bela criação. Te amo!

## **SIGLAS E ABREVIATURAS**

**ACD** - Apparent Diffusion Coefficient

**APA** - American Psychiatric Association

**CC** – Corpo Caloso

**DM** – Difusividade Média

**DTI**- Imagem dos Tensores de Difusão

**FA** - Fractional Anisotropy

**HCPA** – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**LSLFPT** – Left Superior Longitudinal Fasciculus Parietal Terminations

**ProCAB** – Programa de Crianças e Adolescentes Bipolares

**QI** – Quociente de Inteligência

**RM** – Ressonância Magnética

**TA** – Transtorno de Aprendizagem

**TB**- Transtorno Bipolar

**TEA** – Transtorno Específico de Aprendizagem

**TDAH** – Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

**TM** – Transtorno na Matemática

**VBM** - Voxel-Based Morphometry

## LISTA DE QUADROS E FIGURAS

**Quadro 1** – Principais mudanças nos critérios diagnósticos de TEA do DSM-IV para o DSM-5

**Figura 1** – Demonstração tridimensional do corpo caloso (a) comissura anterior (b) fibras do corpo caloso que conectam os lobos frontal, temporal, parietal e occipital (Gao et al., 2013).

**Figura 2** - Tratos com menor anisotropia fracional na comissura anterior do corpo caloso. (Gao et al., 2013).

**Figura 3** - Regiões cerebrais ativadas na resolução de problemas de adição e subtração em crianças com e sem TEA com déficit na aritmética (Rosenberg-Lee et al., 2015).

**Figura 4** – Vias da substância branca que perpassam as regiões temporoparietal direita, onde as crianças com TEA com déficit na aritmética apresentaram alterações (Rukhlevskaia et al., 2009).

**Figura 5** – Desenho do estudo do processo de intervenção por meio jogo de computador (Kucian et al., 2011).

**Figura 6** – Ativação das regiões cerebrais relevantes para o processamento dos números após o processo de intervenção com jogo de computador (Kucian et al., 2011).

**Figura 7** – Desenho do estudo de intervenção pedagógica com crianças com TM (Luculano et al., 2015).

**Figura 8** – Alterações nas áreas cerebrais envolvidas na resolução de problemas aritméticos antes e após o processo de intervenção (Luculano et al., 2015).

## RESUMO

**Objetivo:** A presente pesquisa tem como objetivo estimar a prevalência do Transtorno Específico de Aprendizagem em crianças e adolescentes atendidos no Programa de Crianças e Adolescentes Bipolares (ProCAB) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e uma amostra da comunidade, avaliando as mudanças decorrentes das alterações nos sistemas classificatórios vigentes e identificar diferenças nas estruturas cerebrais de crianças e adolescentes com Transtorno Bipolar e Transtorno da Matemática comórbidos. **Método:** Trata-se de um estudo transversal, em que foram avaliadas crianças e adolescentes (n=100) com idades entre 6 e 17 anos. Compuseram o grupo de casos crianças e adolescentes (n=60) com diagnóstico de Transtorno Bipolar atendidos no Programa de Crianças e Adolescentes Bipolares, ambulatório do hospital universitário da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil. O grupo controle foi composto por crianças e adolescentes (n=40) de escolas públicas e privadas da cidade de Porto Alegre. Os participantes realizaram avaliação psiquiátrica, neuropsicológica e psicopedagógica. Os resultados foram primeiramente classificados com os critérios do DSM-IV e posteriormente os do DSM-5. Os níveis de concordância foram calculados. No estudo de neuroimagem funcional, participaram crianças e adolescentes (n=29) atendidos no Programa de Crianças e Adolescentes Bipolares. O grupo de casos foi composto por participantes (n=10) que apresentavam Transtorno Bipolar e Transtorno da Matemática comórbidos. O grupo controle foi composto por participantes (n=19) que tinham diagnóstico de TB apenas. As imagens de ressonância magnética e DTI foram adquiridas no scanner de corpo inteiro de 1.5 T Philips Achieva no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com uso de bobina de crânio de oito canais para recepção do sinal. **Resultados:** Encontramos prevalência de 45% de Transtorno Aprendizagem no grupo com TB e 10% no grupo controle de acordo com a DSM-IV; 58% de Transtorno Específico de Aprendizagem no grupo com TB e 13 % no grupo controle de acordo com o DSM-5. Os resultados indicam um aumento de 28.8% ( $p < 0,001$ ) na prevalência estimada de Transtorno Específico de Aprendizagem em crianças e adolescentes com Transtorno Bipolar comparando os critérios diagnósticos do DSM-IV com os do DSM-5, o resultado foi similar no grupo controle. Comparando as neuroimagens funcionais entre o grupo com Transtorno Bipolar e o grupo com Transtorno da Matemática comórbido observou-se diferença significativa no volume no giro do cíngulo cingulado direito ( $p = 0,01$ ), mas não na anisotropia fracional ( $p = 0,75$ ), não foi detectada diferença significativa nas terminações parietais do fascículo longitudinal superior esquerdo ( $p = 0,14$ ), mas foi observada uma tendência para sua anisotropia fracional ( $p = 0,07$ ). Encontramos uma diferença significativa tanto no volume ( $p = 0,001$ ) quanto na anisotropia fracional ( $p = 0,04$ ) nas terminações parietais do fascículo longitudinal superior esquerdo. Os indivíduos com Transtorno Bipolar e Transtorno da Matemática apresentaram menor volume, e maior anisotropia fracional do que os grupos com Transtorno Bipolar apenas. **Conclusões:** As mudanças nos critérios diagnósticos de Transtorno Específico de Aprendizagem propostos no DSM-5 acarretou alterações nos critérios de inclusão e exclusão dos sujeitos, causando aumento na taxa de prevalência de Transtorno Específico de

Aprendizagem na amostra referida. As neuroimagens funcionais indicaram que os sujeitos com Transtorno Bipolar e Transtorno da Matemática tem volumes menores e maior anisotropia fracional nas terminações parietais do fascículo longitudinal superior esquerdo, sugerindo mielinização anormal, déficits microscópios de estrutura saxonais ou diminuição de diâmetro axonal, densidade e ramificação nesses feixes.

**Palavras-Chave:** Transtorno Específico de Aprendizagem, Transtorno Bipolar Pediátrico, Transtorno da Matemática, Ressonância Magnética, Fascículo Longitudinal Superior, Crianças, Adolescentes, Diagnóstico



## ABSTRACT

**Objectives:** To assess the changes in the prevalence rates of Specific Learning Disorders in the transition from DSM-IV to DSM-5 criteria in children and adolescents with Bipolar Disorder (BD) and controls and to identify differences in the brain structures of children and adolescents with BD and Comorbid Mathematical Disorder **Methods:** Cross-sectional study between children and adolescents (n=100) diagnosed with BD (n=60) between 6 and 17 years-old and typically developing controls (n=40). Subjects underwent psychiatric, neuropsychological, and learning assessments. Learning difficulties were classified according to DSM-IV and DSM-5 diagnostic criteria. Concordance rates were calculated. In the study of functional neuroimaging, children and adolescents (n = 29) attended the Bipolar Children and Adolescents Program of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre, Brazil. The group of cases was composed of participants (n = 10) who had comorbid Bipolar Disorder and Mathematics Disorder. The control group was composed of participants (n = 19) who had BD diagnosis only. MRI and DTI images were acquired on the Philips Achieva 1.5 T full body scanner at the Hospital de Clínicas in Porto Alegre, using an eight-channel skull coil for signal reception. **Results:** We detected DSM-IV Learning Disorders (LD) in 45% of children and adolescents with BD, and in 10% of the control subjects. DSM-5 Specific Learning Disorders (SLD) prevalence was 58% in patients with BD, and 13% in the control group. Our results suggest an alarming 28.8% ( $p < 0.001$ ) increase in the expected prevalence of SLD among children and adolescents with BD, comparing DSM-IV to DSM-5 criteria, and a similar increase in controls. Comparing the images between the group with Bipolar Disorder and the group with comorbid Mathematics Disorder We found no significant difference in the measures of total CC volumes ( $p = 0.98$ ) between subjects with BD who presented or not the comorbidity with MD. When we compared the volumes and fractional anisotropies of different bundles, we did not find any significant difference between the groups in both volumes and FA of the left and right anterior thalamic radiations (all  $p > 0.2$ ), left cingulum-cingulate gyrus ( $p > 0.38$ ). We observed a significant difference between groups in the volume of the right cingulum-cingulate gyrus ( $p = 0.01$ ), but not in the FA ( $p = 0.75$ ). No significant difference was detected in the volume of the left superior longitudinal fasciculus-temporal terminations ( $p = 0.14$ ), but a trend for its FA was observed ( $p = 0.07$ ). We found a significant difference in both volume ( $p = 0.001$ ) and FA ( $p = 0.04$ ) in the left superior longitudinal fasciculus parietal terminations. The subjects with BD and Mathematics Disorder presented a smaller volume, and a higher fractional anisotropy than the groups with BD alone. **Conclusions:** High rates of LD are observed in youth with BD, independently of the comorbidity of with ADHD. The proposed changes in the SLD diagnostic criteria with DSM-5 led to significantly increased SLD prevalence rates. Assessment of learning disorders should be part of the standardized evaluation of bipolar disorders in children and adolescents. Functional Neuroimaging indicated that subjects with Bipolar Disorder and Mathematics Disorder has lower volumes and higher fractional anisotropy in the left superior longitudinal fasciculus parietal terminations, suggesting abnormal myelination, microscopic deficits of axonal

structures or decreases in axonal diameter, packing density, and branching in these bundles.

**Key Words:** Specific Learning Disorder, Pediatric Bipolar Disorder, Mathematics Disorder, Magnetic Resonance, Superior Longitudinal Fascicle, Children, Adolescents, Diagnosis

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>17</b>
2.1 PROBLEMAS DE APRENDIZAGEM E ALTERAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR .....	17
2.2 TRANSTORNO ESPECÍFICO DE APRENDIZAGEM: DO DSM-IV AO DSM-5 .....	20
2.3 ALTERAÇÕES NEUROANATÔMICAS NO TRANSTORNO BIPOLAR E TRANSTORNO ESPECÍFICO DE APRENDIZAGEM NA ARITMÉTICA .....	26
2.4 NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E TRANSTORNO ESPECÍFICO DE APRENDIZAGEM NA ARITMÉTICA: INTERVENÇÕES EDUCACIONAIS E DADOS DE NEUROIMAGEM.....	32
<b>3 MÉTODO .....</b>	<b>37</b>
3.1 JUSTIFICATIVA .....	33
3.2 OBJETIVO GERAL .....	33
3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	33
3.4 HIPÓTESES .....	38
3.5 ..... .....	38
3.6 FATOR EM ESTUDO .....	38
3.7 DESFECHO .....	38
3.8 AMOSTRA .....	39
3.9 CÁLCULO DE TAMANHO DA AMOSTRA .....	39
3.10                   CRITÉRIOS                   DE                   INCLUSÃO .....	39

3.11	PROTOCOLO	DE	AVALIAÇÃO	
	.....			35
3.12	QUESTÕES ÉTICAS			43
3.13	ANÁLISE DE DADOS			44
<b>4</b>	<b>ARTIGO 1</b>			<b>45</b>
<b>5</b>	<b>ARTIGO 2</b>			<b>66</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO E CONCLUSÕES</b>			<b>73</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>			<b>77</b>
	<b>ANEXOS</b>			<b>84</b>
	<b>Anexo I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>			<b>85</b>
	<b>Anexo II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>			<b>87</b>
	<b>Anexo III – Carta de Aprovação Projeto CEP/HCPA 07-641</b>			<b>89</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os transtornos mentais em crianças e adolescentes causam efeitos na aprendizagem, no convívio social e familiar, e são prejudiciais ao funcionamento acadêmico e posteriormente profissional (Pântano, 2007; 2012; Birmaher et al., 2009). Nas últimas décadas, houve um avanço considerável no número de pesquisas dedicadas aos transtornos afetivos na infância e adolescência e suas consequências no desenvolvimento (Geller et al., 2002; 2004; Hazzel et al., 2003; Birmaher, Axelson, 2006; Birmaher et al., 2009; Chang et al., 2009; Renk et al., 2014).

Um transtorno com particular relevância é o Transtorno Bipolar (TB), uma desordem neuropsiquiátrica grave e crônica caracterizada por alterações de humor, associada a comportamentos de risco e suicidalidade. Os episódios de humor, divididos em períodos de mania, hipomania e depressão causam efeitos deletérios no desenvolvimento psicossocial e cognitivo. Nesses pacientes, observa-se alterações na atenção, memória e funções executivas, fundamentais para o processo de aprendizagem (Birmaher et al., 2009).

Sua prevalência é de aproximadamente 0,4% a 1,6% dos adultos (APA, 2013) e entre os estudos epidemiológicos que têm examinado a prevalência deste transtorno em adolescentes, encontrou-se taxas de 0,6% a 1,9% (Carlson e Kashami, 1988; Perlis et al., 2004). Biederman et al. (2004) encontrou prevalência de 17% em crianças com menos de 12 anos. Em amostras ambulatoriais, esta taxa é mais alta. Por exemplo, no ambulatório de psicofarmacologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Tramontina et al. (2003) encontrou prevalência de 7,2% de TB em crianças e adolescentes de até 15 anos. Quando ocorre em crianças e adolescentes, o prejuízo no desenvolvimento é ainda mais

pronunciado, pois pervade a aquisição das habilidades sociais e acadêmicas. A comorbidade com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), cujas taxas são elevadas (75%) em amostras clínicas de crianças e adolescentes com TB (Scheffer, 2007; State et al., 2004) também contribui para agravar os sintomas apresentados.

A vida escolar é permeada por situações que exigem habilidades sociais, controle do comportamento e das emoções, participação ativa na execução de tarefas e projetos, que a podem ocasionar alterações de humor e problemas de aprendizagem em crianças e adolescentes com transtornos afetivos (Birmaher et al., 2009).

Os prejuízos na aprendizagem podem ser classificados em Dificuldades de Aprendizagem ou Transtornos Específicos de Aprendizagem (TEA). Dos problemas relacionados à família, à escola e a situações desfavoráveis à aprendizagem, são originadas as dificuldades de aprendizagem (Moojen e Costa, 2006), que também podem ser secundárias a outras patologias como nas doenças crônicas, nas disfunções sensoriais, nas patologias neurológicas e nos transtornos psiquiátricos (como no caso do TB), que tendem a se agravar quando associados aos conflitos escolares (Margari et al., 2013). O TEA é uma desordem neurodesenvolvimental da aquisição/uso da leitura, da escrita, ou da matemática. Os sujeitos com TEA apresentam resultados significativamente abaixo do esperado para o seu desenvolvimento e escolaridade, persistindo ao longo da vida. Possuem alta prevalência e foram bastante estudados em outras desordens do neurodesenvolvimento, como o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, e em transtornos afetivos como o Transtornos de Ansiedade, Depressão (Margari et al., 2013). No entanto, há escassos estudos das alterações de aprendizagem no TB. Os distúrbios de aprendizagem receberam diferentes definições e critérios diagnósticos nos últimos anos. Com a publicação da quinta edição do Manual Estatístico dos Transtornos Mentais, DSM-5 (APA, 2013), em que passaram a ser denominados de Transtorno Específico de Aprendizagem (TEA) e a fazer parte de uma única categoria com especificadores distintos para as áreas acadêmicas. Muitos critérios do manual anterior, a quarta edição do Manual Estatístico dos Transtornos Mentais, DSM-IV (APA, 2004), foram

alterados, acarretando modificações importantes no diagnóstico dos problemas de aprendizagem.

As pesquisas dos substratos neurais poderiam auxiliar na compreensão dos problemas de regulação das emoções e da aprendizagem. Contudo, o conhecimento das áreas cerebrais associadas ao TEA em crianças e adolescentes com TB é inexistente. Pesquisas de neuroimagem permitem avaliar o funcionamento cerebral, promovendo o entendimento da fisiopatologia dos transtornos mentais. Imagem dos Tensores de Difusão (*Diffusion Tensor Imaging* – DTI) é uma técnica de ressonância magnética que fornece informações sobre feixes de fibras na substância branca e possibilita o estudo das conexões cerebrais (Huppi et al., 2001; Beaulieu, 2002). Estudos de DTI podem contribuir para melhor compreender a conectividade entre as redes neurais envolvidas no TB e TEA.

Estudos de neuroimagem funcional tem apontado o corpo caloso como regiões afetadas em sujeitos com TB (Barnea-Golary et al., 2009; Bellani et al., 2009; Saxena et al., 2012; Gao et al., 2013). A região do sulco intraparietal, que conecta os lobos frontal e parietal, é apontada como uma zona em que déficits no processamento da informação numérica e aritmética em indivíduos com baixo desempenho acadêmico em matemática (Rötzer et al., 2008; Rykhlevskaia, 2009; Mussolin et al., 2010; Jolles et al., 2015; Van Beek et al., 2015). Estas áreas estariam comprometidas em crianças e adolescentes com TB e TEA com déficit na aritmética?

A presente pesquisa tem como objetivo estimar a prevalência do Transtorno Específico de Aprendizagem em crianças e adolescentes atendidos no Programa de Crianças e Adolescentes Bipolares (ProCAB) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e em escolares com desenvolvimento típico. Busca-se avaliar as mudanças na prevalência de diagnóstico de TEA utilizando os critérios do DSM-5 e DSM-IV, os níveis de concordância e o impacto da comorbidade com TDAH. O objetivo do estudo de neuroimagem é identificar diferenças nas estruturas cerebrais de crianças e adolescentes com Transtorno Bipolar (TB) e Transtorno da Matemática (TM) comórbidos, sendo o primeiro estudo de neuroimagem da literatura que faz esta investigação.

Hipotetiza-se que os pacientes com TB apresentarão altas taxas de TEA em comparação ao grupo controle. O uso dos critérios diagnósticos do DSM-5 promoverá maiores taxas de prevalência de TEA, comparado aos critérios dos DSM-IV. Na análise exploratória, hipotetiza-se que será encontrada alta taxa de correlação entre comorbidade de TDAH e diagnóstico de TEA. Quando aos achados das imagens, hipotetiza-se que crianças com TB e TM apresentarão diferenças nas áreas frontal e parietal, áreas envolvidas no conhecimento aritmético quando comparadas com crianças e adolescentes com TB apenas. Estimar a frequência de problemas de aprendizagem associados ao TB é importante para a identificação e tratamento precoce de um transtorno que se não for tratado na infância e adolescência pode levar a consequências educacionais e socioeconômicas ao longo da vida dos indivíduos afetados.



## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 PROBLEMAS DE APRENDIZAGEM E ALTERAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR**

O Transtorno Bipolar (TB) na infância e adolescência ocorre em aproximadamente 1,8% da população (Van Meter, 2011) e causa efeitos no funcionamento familiar, interpessoal, acadêmico e posteriormente profissional (Chang et al., 2009; Renk et al., 2014). Caracteriza-se por períodos de elevação e rebaixamento significativos do humor (Geller et al., 2002; 2004; Hazzel et al., 2003; Birmaher, Axelson, 2006; Birmaher et al., 2009; Chang et al., 2009; Renk et al., 2014).

Os episódios de mania afetam o comportamento das crianças e adolescentes, fazendo com que eles apresentem agitação motora, fala incessante, mudando de assuntos sem alguma relação entre eles, não completando sequências de pensamento. Durante este período, esses jovens também apresentam mudanças em suas funções neuropsicológicas. Podem se mostrar mais criativos, porém com dificuldades de concentração e organização, prejudicando a realização de tarefas e projetos. Sua autoestima pode ficar elevada, podendo elaborar crenças irrealistas quanto às suas capacidades. Podem, por exemplo, sentir-se invencíveis, com fraco juízo crítico e impulsividade

elevada, ocasionando atitudes inadequadas, infrações, vandalismo, entre outros. Em casos graves de episódio maníaco com características psicóticas podem ocorrer pensamentos delirantes com ideias grandiosas e irrealistas e até mesmo alucinações (Geller et al., 2002; 2004; Hazzel et al., 2003; Birmaher, Axelson, 2006; Birmaher et al., 2009; Chang et al., 2009; Renk et al., 2014).

Nos episódios de depressão, as crianças e adolescentes podem se sentir desesperançosos, negativos e pessimistas em relação à vida e perder a confiança sobre si mesmos e em sua capacidade de desempenho. A capacidade de concentração e a criatividade ficam prejudicados e podem apresentar muitas queixas somáticas. Podem se sentir exageradamente culpados, podendo apresentar comportamentos de automutilação e ideias suicidas. Mostram-se cansados, quietos e lentos, podem preferir passar parte do dia a cama e se recusarem a ir à escola (Birmaher, Axelson, 2006; Birmaher et al. 2009; Schenkel et al., 2012 a, b; Renk et al., 2014;).

Outro aspecto relevante é a comorbidade com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), cujas taxas são elevadas (75%) em amostras clínicas de crianças e adolescentes com TB (Scheffer, 2007; State et al., 2004). O mesmo ocorre em amostras clínicas com TDAH, cujas taxas variam de 10-15% de comorbidade com TB. Em um estudo realizado no HCPA, identificou-se uma taxa de 58,3% de TDAH nos pacientes com TB (Tramontina et al., 2003). A comorbidade com TDAH acarreta prejuízos funcionais, adaptativos e à pior resposta ao tratamento. (Scheffer, 2007; State et al., 2004).

A escolarização formal exige certo controle dos mecanismos cognitivos, direcionando a atenção ao processo de aprendizagem, além de habilidades sociais e de autorregulação das emoções (Pântano, 2007; 2012). No desempenho escolar das crianças e adolescentes com TB, é comum que alterações cognitivas sejam identificadas (Kurtz; Gerraty, 2014), contudo, são escassas as pesquisas que investigam adequadamente as dificuldades no processo da aprendizagem específicas do transtorno ou de seus estágios. Diversos estudos (Passarotti et al., 2010, Lera-Miguel et. al, 2011; Adleman et al., 2011; Biederman et al., 2011; Lera-Miguel et al., 2011; Schenkel et al., 2012; Kim et al., 2012; Karakurt et al., 2013) avaliam as funções neuropsicológicas no TB, mas não diretamente a aprendizagem, mesmo que as mesmas estejam interligadas. Também não há na

literatura estudos da prevalência das dificuldades e Transtorno Específico de Aprendizagem em escolares com TB. Prejuízos na memória têm sido foco de alguns estudos (Altshuler et. al, 2004; Torrent et al., 2006; Simonsen et al. 2008; Hsiao et al., 2009; Gruber et. al, 2011; Townsend et. al, 2010; Lera-Miguel et. al, 2011) em pacientes com TB. Foram constatadas falhas na memória em sujeitos com TB em um estudo de neuroimagem (Townsend et. al, 2010), em que se observou uma hipotativação no córtex dorsolateral pré-frontal, área atribuída ao processamento da memória operacional, usada nos processos de sustentação da atenção, na recordação temporária de informações, no armazenamento de instruções, atribuição de sentido às informações no contexto em que estão inseridos e no raciocínio, sendo fundamental para a aquisição de informações, compreensão, resolução de problemas, processos de leitura, escrita e cálculos. Tais prejuízos, podem causar distraibilidade, desatenção, falhas nas funções executivas, desorganização, podendo ser associadas às dificuldades de aprendizagem secundárias ao TB.

O armazenamento e resgate da informação também se encontram deficitários. Deckeersbach et. al (2005) investigou o uso de estratégias de armazenamento e recordação de informações na memória episódica verbal durante a leitura de uma lista de palavras com 20 pacientes com TB e 20 controles. Os pesquisadores observaram problemas no uso espontâneo de estratégias para o armazenamento e para o resgate dessas informações em pacientes com o transtorno, resultando em escores bastante inferiores aos do grupo controle. Esses pacientes apresentaram dificuldades de armazenar e recordar informações de maneira contextualizada, dificultando a estruturação dos processos de aprendizagem e a sua expressão linguística. Tais falhas podem resultar em insucesso escolar, tornando-se mais grave com as alterações de humor. Nos períodos de depressão e eutimia, podem apresentar defasagens no processamento e na compreensão da linguagem, além da manutenção do tópico discursivo (Kumar; Frangou, 2010), na recordação semântica explícita e na organização e recordação de elementos textuais (Altshuler et. al, 2004).

A revisão de meta-análise elaborada por Kurtz e Gerraty, (2014), mostram que estudos das funções neuropsicológicas em crianças e adolescentes com TB há alterações significativas na atenção (Whitney et al, 2012; Karakurt et al., 2013),

memória (Passarotti et al., 2010, Lera-Miguel et. al, 2011.; Schenkel et al., 2012; Karakurt et al., 2013), com prejuízos no processamento das informações (Pavuluri et al., 2011; Wegbreit, et al., 2011; Karakurt et al., 2013; Passarotti et al., 2013), nas habilidades visuo-espaciais (Doyle et al., 2009; Lera-Miguel et al., 2011) e nas funções executivas (Adleman et al., 2011; Biederman et al., 2011; Lera-Miguel et al., 2011; Kim et al., 2012; Karakurt et al., 2013). São observadas também lentidão no tempo de resposta, no raciocínio, nas funções de linguagem e na memória episódica envolvidas no cumprimento de atividades acadêmicas (Cahill et al., 2009; Dickstein et al., 2010; Henin et al., 2009; Kurtz; Gerraty, 2009; Pavuluri et al. 2006a, b). Dificuldades em habilidades aritméticas também foram apontadas em alguns estudos neuropsicológicos (Doyle et al., 2009; Kurtz; Gerraty, 2009; Dickstein et al., 2010; Kim et al., 2012).

A Teoria da Mente, ou a capacidade de representar e reconhecer internamente estados mentais de si mesmo e de outros indivíduos, encontra-se alterada em crianças e adolescentes com TB, resultando em déficits relativos à cognição social e autorregulação do afeto e do comportamento (Malhi et. al, 2008; Wolf e Brüne 2010; Ibanez et al., 2012; Barrera et al., 2013; Calleti et al., 2013; Lee et al., 2013; Rowland et al., 2013; Whitney et al., 2013; Meróthi; Kéri, 2014), o que pode acarretar problemas de autocontrole e relacionamento interpessoal.

Nos pacientes com TB, seja pelas alterações de humor, seja pelo prejuízo causado pelo transtorno, processos atencionais também se encontram deficitários, implicando adicionalmente em falhas nas tarefas perceptivas cognitivas e motoras, assim como na capacidade de manutenção da atividade. Tais prejuízos indicam alterações no lobo temporal medial e no córtex pré-frontal (Lera-Miguel, 2011).

## 2.2 TRANSTORNO ESPECÍFICO DE APRENDIZAGEM: DO DSM-IV AO DSM-5

Os distúrbios de aprendizagem receberam diferentes definições nos últimos anos. A quinta edição do Manual Estatístico dos Transtornos Mentais, DSM-5 situa o Transtorno Específico de Aprendizagem (TEA) na seção 2 do Manual na categoria dos Transtornos do Neurodesenvolvimento. O TEA é definido como desordem neurodesenvolvimental da aquisição e uso da leitura, da

escrita. Os principais sintomas englobam imprecisão ou lentidão na leitura de palavras, dificuldades na compreensão leitora, dificuldades na soletração, dificuldades com a expressão escrita, dificuldades relativas ao senso numérico, fatos aritméticos e cálculos e dificuldades no raciocínio matemático. Manifesta-se em diferentes línguas, culturas, etnias e condições socioeconômicas. Estima-se a prevalência de 5 e 15% nas crianças em idade escolar em diferentes países e acomete mais meninos do que meninas, com proporções de 2:1 e 3:1. Podem ocorrer com outras desordens, como o TDAH e outros transtornos mentais como os Transtornos de Ansiedade, Depressão e TB. Essas morbidades não excluem o diagnóstico de TEA, porém, dificultam o seu diagnóstico. São definidos quatro critérios diagnósticos principais:

- A. Dificuldades de aprendizagem e do uso das habilidades acadêmicas são indicadas pela presença de um dos seguintes sintomas que tenham persistido por pelo menos seis meses, apesar de aplicações de intervenções específicas para sanar estas dificuldades:
1. Leitura de palavras incorreta ou lenta e com esforço (ex. leitura incorreta de palavras simples em voz alta, ou devagar e hesitante, frequente adivinhação de palavras, dificuldade de pronunciar as palavras).
  2. Dificuldade para compreender o significado do que foi lido (ex. realiza a leitura correta de um texto, no entanto, não compreende a sequência, as relações, não faz inferências e os significados mais profundos do que foi lido)
  3. Dificuldades com o emprego da ortografia (ex. adiciona, omite ou substitui vogais, ou consoantes).
  4. Dificuldades na expressão escrita (por exemplo, comete muitos erros gramaticais e de pontuação dentro de sentenças; pobre organização dos parágrafos, falta de clareza na expressão de ideias escritas).
  5. Dificuldades em dominar o senso numérico, os fatos aritméticos ou cálculos (ex. pobre compreensão do conceito de número, sua magnitude, e relacionamentos; uso da contagem nos dedos para adicionar números de um único dígito ao invés de recordar o fato

matemático como seus colegas fazem; se perde no meio da computação aritmética, podendo trocar procedimentos).

6. Dificuldades com o raciocínio matemático (ex. Possui dificuldade severa na aplicação de conceitos matemáticos, fatos aritméticos ou procedimentos para resolver problemas quantitativos).
- B. As habilidades acadêmicas afetadas estão consideravelmente abaixo do esperado para a sua idade e causa interferência significativa com a performance acadêmica ou ocupacional, ou com atividades cotidianas, confirmadas por avaliações padronizadas administradas individualmente e ampla avaliação clínica. Para indivíduos com 17 anos ou mais, o histórico documentado das dificuldades de aprendizagem pode substituir a avaliação padronizada.
  - C. As dificuldades de aprendizagem iniciam durante a idade escolar, mas podem não se manifestar até que a demanda pelas habilidades acadêmicas afetadas exceda o limite da capacidade do indivíduo (ex. Testes cronometrados, leitura ou escrita de relatórios complexos e extensos com pouco prazo para entrega, excessiva carga de trabalhos acadêmicos)
  - D. As dificuldades de aprendizagem não são atribuídas a deficiências intelectuais, acuidade visual ou auditiva não corrigida, outras desordens mentais ou neurológicas, adversidade psicológica, falta de proficiência na língua usada na instrução acadêmica ou inadequada instrução educacional.

No DSM-5, O TEA é definido em uma única categoria, com descritores para os seguintes domínios acadêmicos: aritmética, expressão escrita e leitura. Indica-se especificar todos as habilidades em que há deficiência e quando ocorre em mais de um domínio, cada um deverá ser codificado individualmente. Assim, os critérios diagnósticos são gerais, com o uso de especificadores do desempenho para as três áreas do conhecimento.

Segundo o DSM-5, as principais habilidades afetadas na leitura são precisão na leitura de palavras, fluência e compreensão leitora. Os descritores das habilidades escritas englobam a clareza e organização na expressão escrita,

bem como a precisão ortográfica, gramatical e na pontuação. No conhecimento matemático, os especificadores são senso numérico, memorização de fatos aritméticos, fluência ou precisão em cálculos, precisão na resolução de problemas matemáticos.

O TEA também pode ser especificado quanto à gravidade. Em quadros leves, o indivíduo apresenta algumas dificuldades na aprendizagem de um ou dois domínios acadêmicos, porém com aptidão para compensar seu desempenho quando provido de adaptações adequadas, recursos diferenciados ou serviços de apoio, especialmente durante os anos escolares. A gravidade moderada se refere a problemas acentuados na aprendizagem de um ou mais domínios acadêmicos, de tal modo que seja improvável que o indivíduo se torne proficiente em uma área do conhecimento sem alguns intervalos de ensino intenso e especializado ao longo dos anos escolares. Podem ser necessárias algumas adaptações ou serviços de apoio para que as atividades sejam completadas de maneira eficiente e precisa. Transtornos de Aprendizagem com grau severo afetam vários domínios acadêmicos, de modo que seja improvável que o indivíduo aprenda sem ensino especializado, intensivo e individual durante os anos escolares. Mesmo com adaptações apropriadas ou serviços de apoio, o indivíduo pode não ser capaz de completar todas as atividades eficientemente (Margari et al., 2013).

O diagnóstico do TEA é realizado por meio de avaliações padronizadas administradas individualmente e por avaliação clínica, com base na síntese da história de desenvolvimento individual (médica, familiar e educacional). Para indivíduos com 17 anos ou mais, o histórico documentado dos problemas de aprendizagem pode substituir a avaliação padronizada. O TEA não é diagnosticado em idade pré-escolar. Contudo, alguns sintomas podem se manifestar precocemente como o pouco interesse em jogos de linguagem, como os de repetição de palavras e rimas. Frequentemente essas crianças usam fala regressiva, tem dificuldades na pronúncia de palavras e problemas para lembrar nomes, letras, números ou os dias da semana. Deve-se lembrar que o diagnóstico de TEA não deve ser considerado nos casos de Deficiência Intelectual, acuidade visual ou auditiva não corrigida, outras desordens mentais ou neurológicas, adversidade psicológica, falta de proficiência na língua usada na instrução

acadêmica ou da falta de oportunidade para estudar ou inadequada educação escolar.

Na quarta edição revisada do Manual Estatístico dos Transtornos Mentais, DSM-IV-TR, os Transtornos de Aprendizagem (TA) são situados na categoria Transtornos Geralmente Diagnosticados pela Primeira Vez na Infância ou Adolescência e são descritos como desempenho abaixo do esperado em leitura, matemática e expressão escrita para sua idade, escolarização e nível de inteligência. O baixo desempenho é medido por uma discrepância de mais de dois desvios-padrão entre rendimento em testes específicos e Quociente de Inteligência (QI). Os sintomas interferem significativamente no rendimento escolar ou nas atividades cotidianas em que a habilidade acadêmica específica é exigida. Devem ser diferenciados das variações esperadas no rendimento escolar, à falta de oportunidades adequadas de ensino, a fatores culturais, comprometimento visual ou auditivo e Retardo Mental. São definidos quatro subtipos de Transtornos de Aprendizagem com critérios diagnósticos distintos para cada um deles: Transtorno da Leitura, Transtorno da Matemática, Transtorno da Expressão Escrita e Transtorno da Aprendizagem Sem Outra Especificação. Caso sejam diagnosticados sintomas para mais de um transtorno, todos devem ser diagnosticados (APA, 2004).

As principais mudanças nos critérios diagnósticos do TEA no DSM-IV para o DSM-5 são o abandono do critério de discrepância entre o desempenho acadêmico e Quociente de inteligência (QI) do indivíduo; o uso de medidas padronizadas para os diferentes domínios acadêmicos; a inclusão do critério de persistência dos sintomas, que deve ocorrer por um período mínimo de seis meses mesmo com intervenções adequadas; a idade mínima para o diagnóstico, que indica a possibilidade de diagnóstico nos primeiros anos escolares ou quando as demandas da aprendizagem excedam as capacidades do indivíduo; falta de oportunidade de ensino ou ensino inadequado como critério de inclusão e exclusão. Nestas alterações, é dada maior ênfase aos processos pedagógicos e à necessidade de adequação do ensino às crianças e adolescentes que apresentam atrasos na aprendizagem, como a oferta de programas de intervenção precoce (Fuchs, Vaughn, 2012), o que indica o uso da Resposta à



Intervenção<sup>1</sup> (RI) como critério diagnóstico de TEA com déficit na aritmética (Tannock, 2012; Cavendish, 2013; Scalon, 2013; Dorneles et al., 2014). (Quadro 1).

---

<sup>1</sup> Resposta à Intervenção é uma abordagem de identificação e intervenção precoce direcionada a estudantes com baixo desempenho na aprendizagem. Compreende os processos de triagem, monitoramento do progresso, ensino progressivamente mais intenso e intervenção suplementar. Foi reconhecido por lei federal dos Estados Unidos da América (*Individuals with Disabilities Education Improvement Act*, 2004) como método para a identificação do Transtorno Específico de Aprendizagem. No Brasil, o decreto (Brasil, 2011) que garante os direitos ao atendimento educacional especializado a alunos com necessidades especiais não inclui a RI, nem os sujeitos com TEA.

	<b>DSM-IV</b>	<b>DSM-5</b>
<b>Nomeclatura</b>	Transtornos de Aprendizagem	Transtorno Específico de Aprendizagem
<b>Subtipos</b>	São definidos quatro subtipos de Transtornos de Aprendizagem com critérios diagnósticos distintos para cada um deles: Transtorno da Leitura, Transtorno da Matemática, Transtorno da Expressão Escrita e Transtorno da Aprendizagem Sem Outra Especificação.	São definidos em uma única categoria, podendo ser especificadas as deficiências em leitura, expressão escrita e matemática. Quando há deficiência em mais de um domínio, cada um deverá ser codificado individualmente.
<b>Idade inicial</b>	Ao final ou após o segundo ano escolar.	Indica a possibilidade de diagnóstico nos primeiros anos escolares ou quando as demandas da aprendizagem excederem as capacidades do indivíduo.
<b>QI</b>	O baixo desempenho é medido por uma discrepância de mais de dois desvios-padrão entre rendimento em testes específicos e Quociente de Inteligência (QI).	Há o abandono do critério de discrepância entre o desempenho acadêmico e QI.
<b>Persistência dos sintomas</b>	Pode persistir durante o período de desenvolvimento até a idade adulta.	Deve ocorrer por um período mínimo de seis meses mesmo com intervenções adequadas durante os anos de escolaridade.
<b>Intervenção</b>	Persistência das dificuldades após intervenções não é critério diagnóstico, mas é citada como expressão dos prejuízos do transtorno.	Critério A para diagnóstico de TEA aplicações de intervenções específicas, focadas nas dificuldades manifestadas, e que não podem ser explicadas pela ausência de suportes para compensá-las, falta de proficiência na língua usada na instrução acadêmica ou inadequada instrução educacional.

**Quadro 1 - Principais mudanças nos critérios diagnósticos do TEA do DSM-IV para o DSM-5.**

Fortes e colaboradores (2016), investigaram a prevalência de TEA e suas comorbidades de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-5 em uma amostra de 1.618 crianças e adolescentes de diferentes regiões do Brasil. Foram encontradas taxas de prevalência de 7,6% para desordem global, 5,4% para escrita e 6,0% para aritmética e 7,5% para leitura.

Uma outra diferença, uma vez determinada as taxas de prevalência de TEA com jovens com TB, seria o impacto da comorbidade de TDAH. Uma recente meta-análise (Van Meter et al., 2016) mostrou altas taxas de comorbidade de TDAH em TB pediátrico (36-78%), e a literatura também é abundante em relação a co-ocorrência de TDAH e TEA (APA, 2013; DuPaul, Gormley, Laracy, 2013; Sexton et al., 2012; Mc Gillivray, Baker, 2009; DuPaul, Volpe, 2009; Capozzi et al., 2008). Ainda que os resultados variem, em torno de 15-45% (DuPaul, Gormley, Laracy, 2013; Capozzi et al., 2008) dos pacientes com TEA apresentam TDAH, e em torno de 70% dos pacientes com TDAH apresenta TEA (Mayes et al., 2000). Em um estudo comparativo entre critérios diagnósticos do DSM-IV e DSM-5, Matte et. al (2015) encontraram 3,55% de prevalência de TDAH em 4.000 adultos com idades entre 18 e 19 anos de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-5 e de 2,8% de TDAH de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV. Os resultados sugerem um aumento de 27% na prevalência esperada de TDAH entre os jovens adultos comparando DSM-IV para DSM-5. Os autores apontam que os sintomas de desatenção continuam a ser os mais importantes preditores de dificuldades em adultos.

### 2.3 ALTERAÇÕES NEUROANATÔMICAS NO TRANSTORNO BIPOLAR E TRANSTORNO ESPECÍFICO DE APRENDIZAGEM COM DÉFICIT NA ARITMÉTICA

Pesquisas de neuroimagem permitem avaliar não apenas o cérebro, mas também seu funcionamento, promovendo o entendimento da fisiopatologia dos transtornos mentais. Apesar de já existirem alguns estudos avaliando as alterações cerebrais de crianças e adolescentes com TB, até o momento não há estudos de correlação entre o TEA e imagem cerebral nos indivíduos com TB.

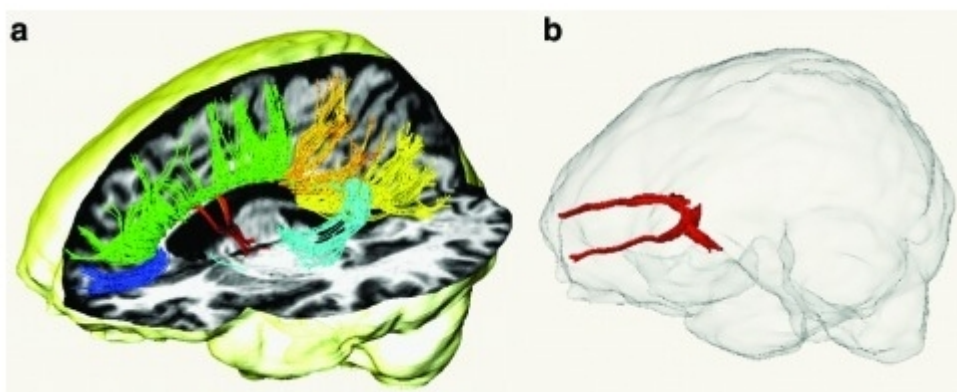
As técnicas de Neuroimagem mais utilizadas são: (i) a Ressonância Magnética Estrutural (RM) – por sua alta resolução espacial, segurança pela não utilização de radiações ionizantes e fácil reprodutibilidade (Steffens; Krishnan 1998); (ii) Imagem dos Tensores de Difusão (DTI); e (iii) Ressonância Magnética Funcional sem tarefas neuropsicológicas (Conectividade Funcional em Repouso: *Resting State Functional Connectivity*).

A técnica de VBM (*Voxel-Based Morphometry* - Morfometria Baseada em Voxels) permite a investigação de diferenças focais na anatomia do cérebro, utilizando a abordagem estatística de mapeamento estatístico paramétrico (*Statistical Parametric Mapping* - SPM). As análises de neuroimagem utilizando VBM conseguem comparar os volumes das diversas regiões cerebrais de todos os sujeitos de estudo ao nível de cada 1mm cúbico. Estudos de neuroimagem estrutural em pacientes com TB identificaram consistentemente alterações anatômicas em áreas cerebrais ligadas à regulação de humor, tais como o córtex pré-frontal, o tálamo, a amígdala e o hipocampo (Konarski et al., 2008; Pfeiffer et al., 2008). Em pacientes com TB, comparados a controles saudáveis, foram evidenciados menores volumes no giro do cíngulo anterior (Kaur et al., 2003; Wilke et al., 2004) e aumento do putâmen (DelBello et al., 2004; Wilke et al., 2004). Outros estudos em crianças e adolescentes com TB sugerem envolvimento da região frontotemporal (Pfeiffer et al., 2008), e o achado neuroanatômico mais consistente é uma diminuição do volume da amígdala nesses pacientes, quando comparados a indivíduos saudáveis. (Dickstein et al., 2010).

A Imagem dos Tensores de Difusão (*Diffusion Tensor Imaging* – DTI) é uma técnica de ressonância magnética que possibilita o estudo das conexões cerebrais. Esta técnica fornece volumes e características dos feixes de fibras localizados na substância branca que conectam diferentes áreas do cérebro. (Huppi et al., 2001; Beaulieu, 2002). A substância branca tem um nível extremamente elevado de organização estrutural que compartimenta e restringe o movimento da água (H<sub>2</sub>O) e é composta por axônios, que por sua conformação em feixes, restringem o movimento das moléculas de H<sub>2</sub>O em uma direção predominantemente sensível à difusividade, podendo estabelecer o trajeto de determinado feixe de axônios (tractografia) ou se calcular sua anisotropia. Nesta

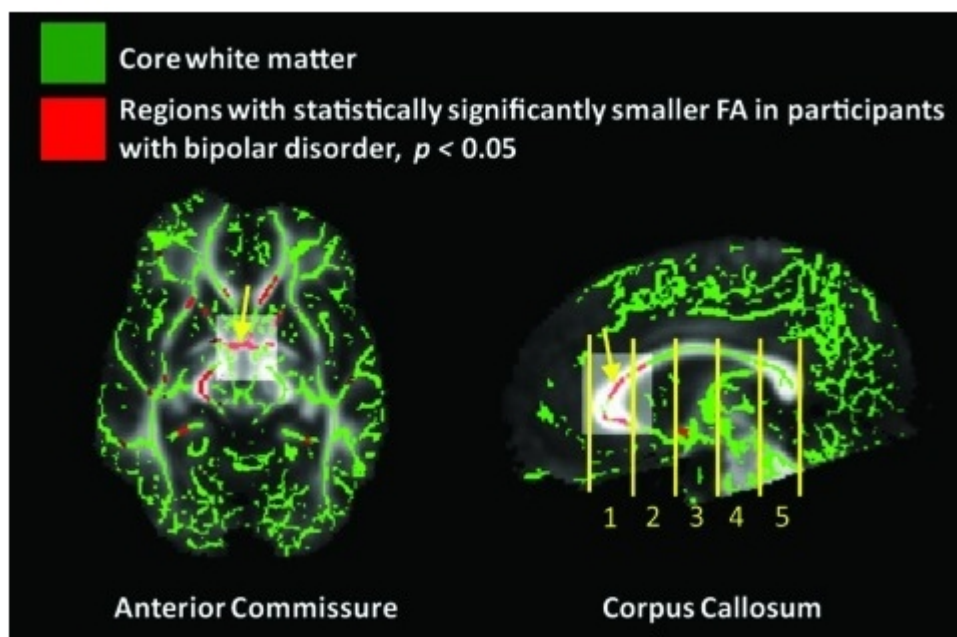
técnica, a informação é medida através de dois parâmetros: (1) a Anisotropia Fracional (*Fractional Anisotropy* – FA), que mede a anisotropia de difusão (variando de 0 a 1) e fornece informações sobre o grau de organização das fibras; (2) o coeficiente de difusão aparente (*Apparent Diffusion Coefficient* - ACD) ou a difusividade média (DM), que representam a taxa média de difusão entre as diferentes direções. Essas medidas podem caracterizar transtornos psiquiátricos que apresentem diminuição e conectividade de regiões cerebrais em decorrência de alterações da integridade dos feixes de axônio.

As alterações neuroanatômicas também foram pesquisadas em pacientes com TB. Quanto ao desenvolvimento da linguagem, Chen et. al (2004) averiguaram que a substância branca nos giros temporais superiores era significativamente reduzida em crianças e adolescentes bipolares em um estudo de ressonância magnética. Uma revisão recente dos estudos de DTI em adultos sugeriu que o corpo caloso (CC) pode desempenhar um papel na patogênese do TB (Bellani et al., 2009), pois está envolvido na integração de funções sensório-motoras, na linguagem, atenção e memória de trabalho, frequentemente comprometidas nesta patologia. O CC é a maior estrutura a substância branca no cérebro humano e possui feixes de ligação com diferentes partes dos dois hemisférios cerebrais (Huang et al., 2005). Déficits no desenvolvimento do CC prejudicam a comunicação entre os hemisférios e podem afetar a maturação cerebral em pacientes com TB (Bellani et al., 2009). A figura 1 demonstra a comissura anterior do CC e as fibras que conectam os lobos frontal, temporal, parietal e occipital. (Figura 1).



**Figura 1 – Demonstração tridimensional do corpo caloso (a) comissura anterior (b) fibras do corpo caloso que conectam os lobos frontal, temporal, parietal e occipital (Gao et al., 2013).**

Estudos de DTI em crianças e adolescentes com TB demonstraram alterações significativas do trato da substância branca em regiões envolvidas na regulação emocional, comportamental e cognitiva (Frazier et al., 2007), maior ADC e reduzida conexão entre as fibras no esplêndio (Pavuluri et al., 2009); baixos valores de FA no CC (Barnea-Golary et al., 2009; Saxena et al., 2012), no giro do cíngulo esquerdo e em fibras que se estendem do tálamo ao lobo parietal e occipital bilateralmente (Barnea-Golary et al., 2009), nas regiões pré-frontais e no giro do cíngulo anterior direito (Gao et al., 2013). A figura 2 ilustra os tratos com menor anisotropia fracional na comissura anterior do corpo caloso.

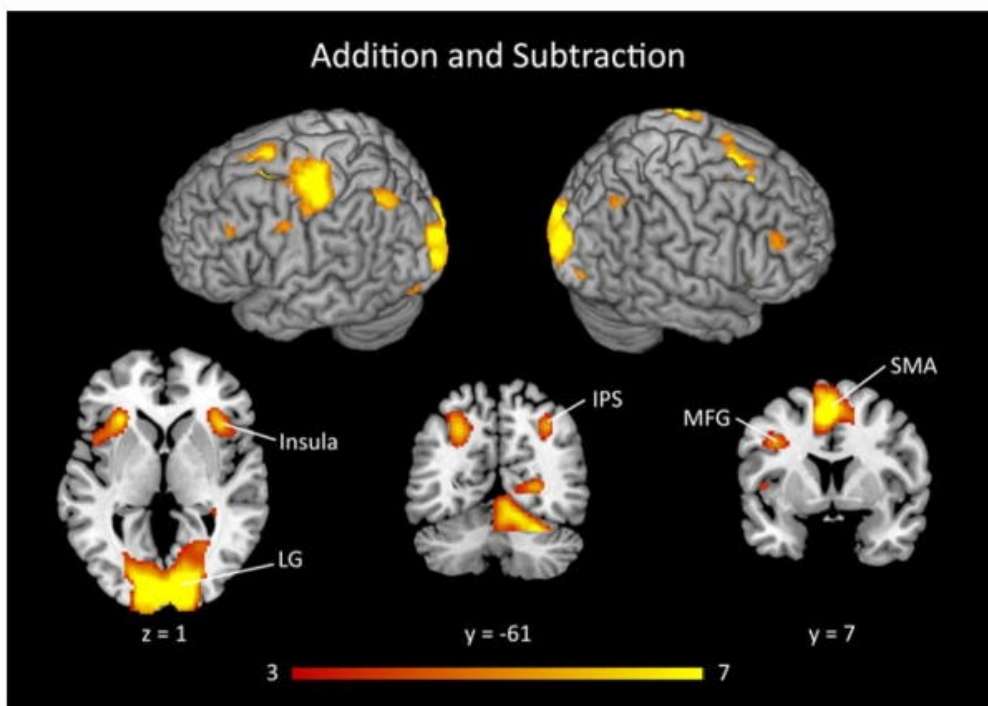


**Figura 2 - Tratos com menor anisotropia fracional na comissura anterior do corpo caloso. (Gao et al., 2013).**

Estudos de neuroimagem funcional tem investigado as alterações estruturais envolvidas no Transtorno da Matemática (TM). Estudos de ressonância magnética apresentaram o sulco intraparietal (*Intra-Parietal Sulcus* - IPS) do córtex parietal superior como uma região responsável pela noção de quantidade numérica (Dahaene et al., 2003). O IPS é um longo e descontínuo

sulco que liga os lobos frontal e parietal e mostra grande variabilidade anatômica e funcional. (Rötzer et al., 2008); Rykhlevskaia, 2009). Esta região é ativada em tarefas que envolvem a representação quantitativa do número e se entende para as habilidades como o conhecimento espacial de componentes seriais, como o alfabeto, os dias da semana, meses, etc., e é hipoativada em pacientes com TM (Price et al., 2007; Mussolin et al., 2010).

Estudos (Menon et al., 2000; Rickard et al., 2000; Zago et al., 2001; Delazer et al., 2003; Grabner et al., 2008; Wu et al., 2009; Rosenberg-Lee, 2009) apresentaram hipoativação de uma rede neural que engloba o IPS, o giro supra-marginal, a corrente ventral e o giro fusiforme no córtex temporal inferior responsável pelo processamento da informação matemática. Déficit na resolução de problemas de adição e subtração também foram associados a alterações nestas regiões em crianças do TM (Rosenberg-Lee, 2011; Rosenberg-Lee et al., 2015). A figura 3 mostra as regiões ativadas na resolução de problemas aritméticos em crianças com e sem TM.



**Figura 3- Regiões cerebrais ativadas na resolução de problemas de adição e subtração em crianças com e sem TM (Rosenberg-Lee et al., 2015).**

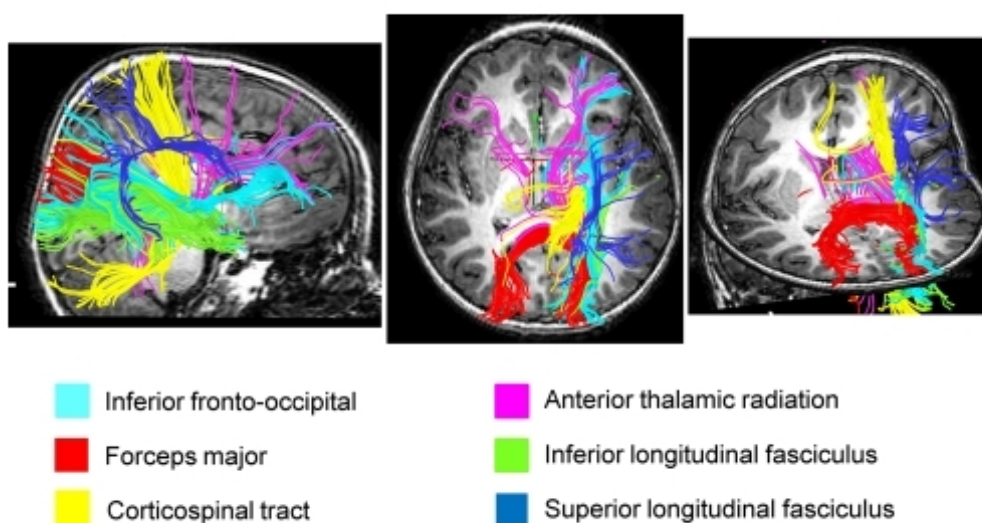
Outras pesquisas apresentaram resultados contraditórios. Price et al. (2007) averiguaram hipoativação do sulco intra-parietal em crianças com TM ao realizarem tarefas de comparação de números. No entanto, Simos (2008) averiguou aumento da atividade neurofisiológica na região parietal inferior, bem como no hemisfério direito em crianças com TM. Kesler (2006) verificaram recursos neurais adicionais nas regiões frontal e parietal durante a resolução de operações aritméticas básicas em crianças com Síndrome de Turner quando comparadas aos controles. Em operações mais complexas, mostraram menor ativação nas regiões frontal, parietal e subcorticais do que os controles. As discrepâncias entre os déficits funcionais das habilidades matemáticas apresentadas por estes estudos, pode ser explicada pelo nível de dificuldade da tarefa e da complexidade da operação aritmética utilizadas.

A investigação sistemática da neuroanatomia destas estruturas em crianças com TM podem contribuir para a melhor compreensão deste transtorno. Rotzer et al. (2008) usou a VBM para examinar a massa cinzenta e a integridade da substância branca em 12 crianças com 9 anos de idade, com TM e 12 crianças com desenvolvimento típico em um estudo caso-controle. Eles encontraram volume significativamente reduzido de massa cinzenta em regiões do lobo frontal nas crianças com TM: o cíngulo anterior ilateral direito, giro frontal médio esquerdo e no sulco intraparietam direito.

Estudos de DTI que investigam as bases neuroanatômicas e estruturais envolvidas nas habilidades matemáticas indicam tratos na substância branca nas regiões parietal inferior, pré-frontal e temporal (Jolles et al., 2015; Matejko; Ansari, 2015; Van Beek et al., 2015). Rukhlevskaia et al. (2009) pesquisaram possíveis deficiências nessas áreas, usando as técnicas de VMB, MRI estrutural e DTI em um estudo caso-controle com crianças de 9 anos. O grupo de casos foi composto por 23 crianças com TM e 24 crianças com desenvolvimento típico, que compuseram o grupo controle. O estudo aponta que o TM é caracterizado por diversos circuitos disfuncionais decorrentes de déficits na substância branca do hemisfério direito na região temporoparietal. As imagens de VMB mostraram redução da substância cinzenta no lobo parietal bilateral, no giro fusiforme, no giro hipocampal e no córtex temporal anterior direito em crianças com TM. Os exames de DTI revelaram reduzida anisotropia fracional na substância branca do córtex



temporoparietal, mostrando deficiências macroestruturais no fascículo longitudinal inferior, no fascículo fronto-occipital inferior e nos fórceps caudal do hemisfério direito. As imagens de DTI com tractografia sugerem que as fibras de projeção de longo alcance, que ligam o giro fusiforme direito com o lobo temporoparietal mostram-se deficientes em crianças com TEA com déficit na aritmética como mostra a figura 4.



**Figura 4 – Vias da substância branca que perpassam as regiões temporoparietal direita, onde as crianças com TM com déficit na aritmética apresentaram alterações (Rukhlevskaia et al., 2009).**

Essas pesquisas indicam que no TM há diversas alterações nas regiões responsáveis pelo processamento numérico, bem como na conectividade entre diferentes áreas cerebrais além do sulco intraparietal unilateral.

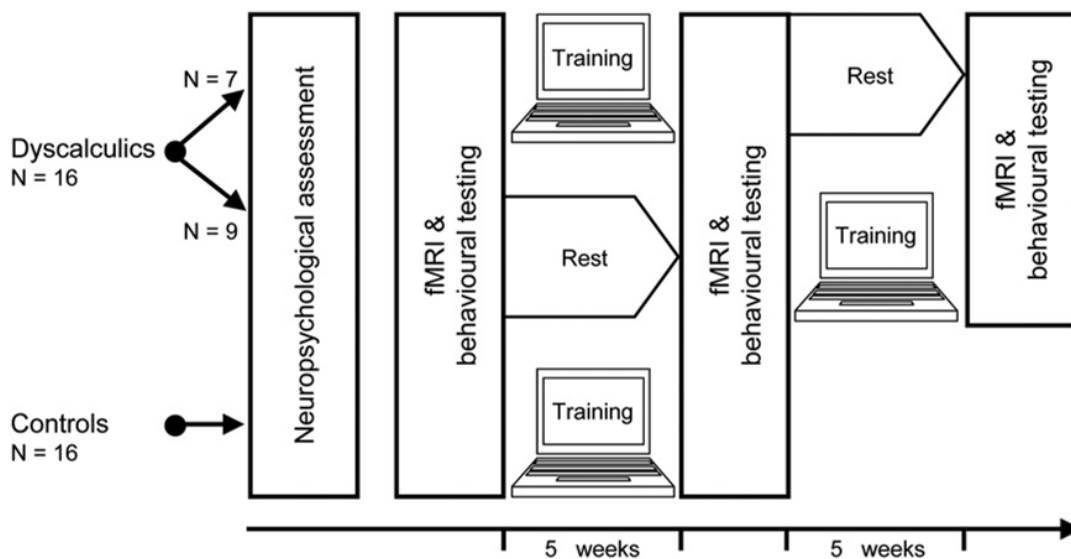
#### 2.4 NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E TRANSTORNO ESPECÍFICO DE APRENDIZAGEM NA ARITMÉTICA: INTERVENÇÕES EDUCACIONAIS E DADOS DE NEUROIMAGEM

Pesquisas sobre o TEA com déficit na aritmética tem sido amplamente desenvolvidas por meio de avaliações neuropsicológicas controladas, que fornecem dados importantes para a neurociência cognitiva, mas suas conexões ao contexto educacional e ao ensino de matemática não são claras.

Pesquisas dos efeitos de intervenções educacionais combinadas com estudos de neuroimagem funcional e estrutural permite aos pesquisadores compreender mudanças estruturais no cérebro, o fortalecimento de redes neurais existentes e a aquisição de novas habilidades e conhecimentos, ampliando o conhecimento sobre o processo de aprendizagem. Tais estudos podem fornecer uma avaliação mais objetiva de como estratégias de aprendizagem utilizadas pelos alunos e alunas pode ser alterada após um determinado processo de intervenção pedagógica. Isso, por sua vez, poderia implicar sobre as melhores estratégias para se ensinar determinados conceitos aritméticos aos estudantes (Ansari; Lyons, 2016).

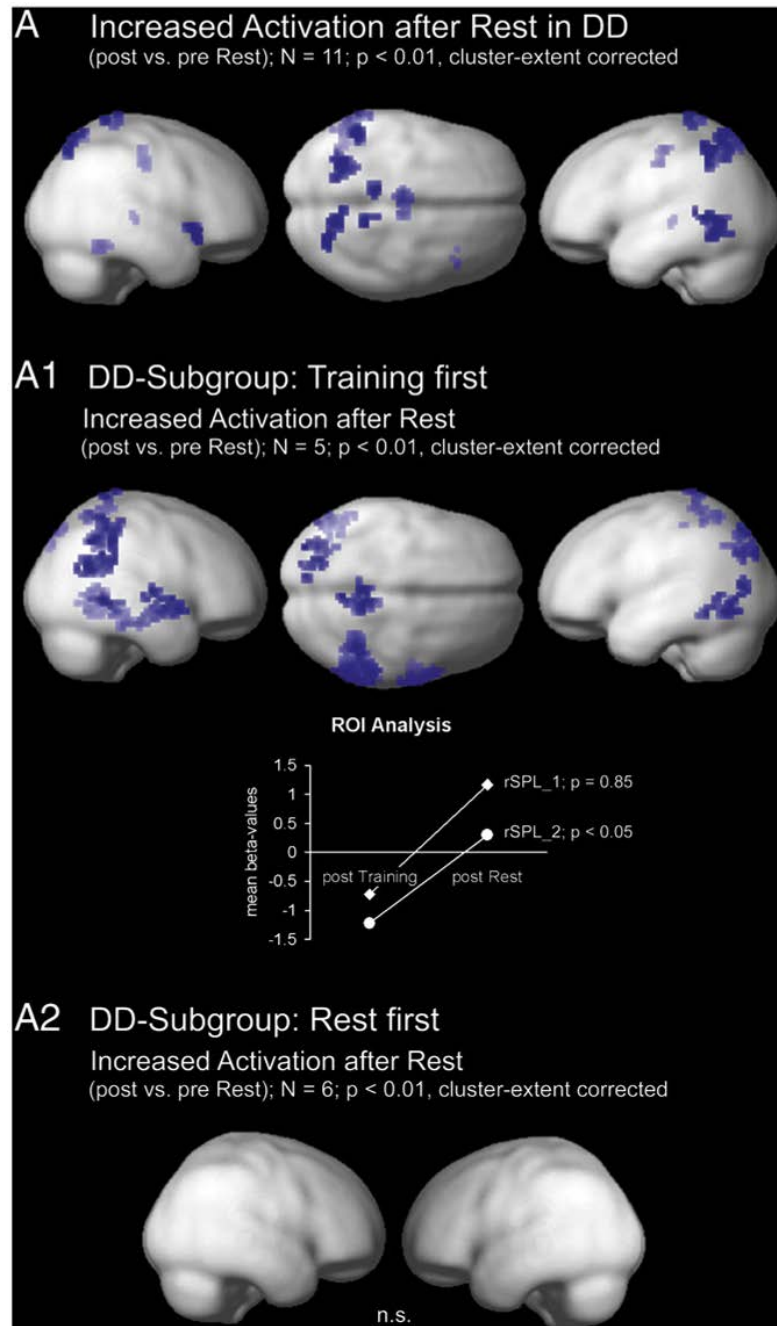
O uso dos estudos de neuroimagem para estudar os efeitos das intervenções educacionais no cérebro também pode ser usado para comparar diferentes abordagens pedagógicas para ensinar determinadas habilidades e conceitos aritméticos. Combinando medidas cognitivas e neuroimagem, pode-se contrastar diferentes tipos de intervenções, bem como as diferenças em seus mecanismos subjacentes que levam a mudanças na aprendizagem dos alunos e alunas, orneendo dados mais concretos para o ensino de matemática. Até o momento, há apenas dois estudos que combinam a investigação sobre intervenção pedagógica e neuroimagem com crianças com TEA cos déficit na aritmética (Ansari; Lyons, 2016).

Kucian e colaboradores (2011), avaliaram os efeitos de um programa de ensino por meio de um jogo de computador que desenvolvia a construção e representação mental de número. Participaram do estudo 16 crianças com TM com idades entre 8 e 10 anos e 16 crianças controle pareadas por idade e gênero. Todas as crianças jogaram o jogo por 15 minutos por dia, durante 5 dias por semana. A avaliação do processo de intervenção foi realizada por meio de testes neuropsicológicos e ressonância magnética funcional durante uma tarefa de linha numerada (figura 5).



**Figura 5 – Desenho do estudo do processo de intervenção por meio jogo de computador (Kucian et al., 2011).**

Após o processo de intervenção, as crianças com e sem TM apresentaram melhor representação espacial dos números e melhor desempenho na resolução de problemas aritméticos. Foi observado, em ambos os grupos, um menor recrutamento das regiões cerebrais relevantes para o processamento dos números, o que foi atribuído pelos autores à automatização dos processos cognitivos necessários para o raciocínio aritmético (figura 6).

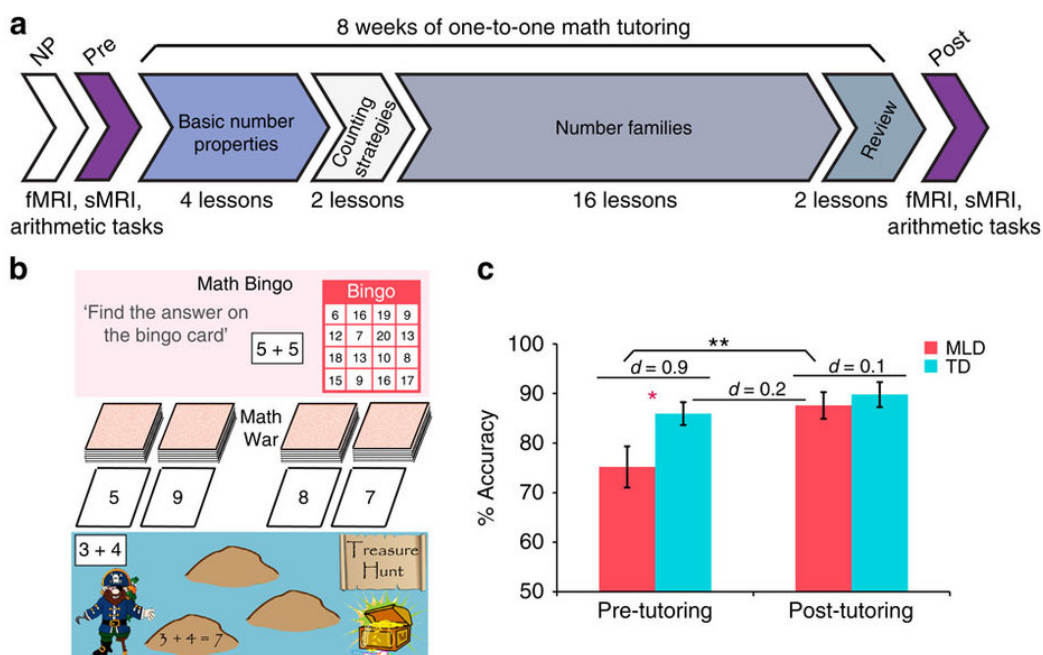


**Figura 6 – Ativação das regiões cerebrais relevantes para o processamento dos números após o processo de intervenção com jogo de computador (Kucian et al., 2011)**

Os resultados apontaram remediação parcial das alterações na ativação das redes neurais envolvidas no processamento da representação numérica. Este foi o primeiro estudo da literatura a avaliar por meio de neuroimagem um programa de intervenção voltado a crianças com TM.

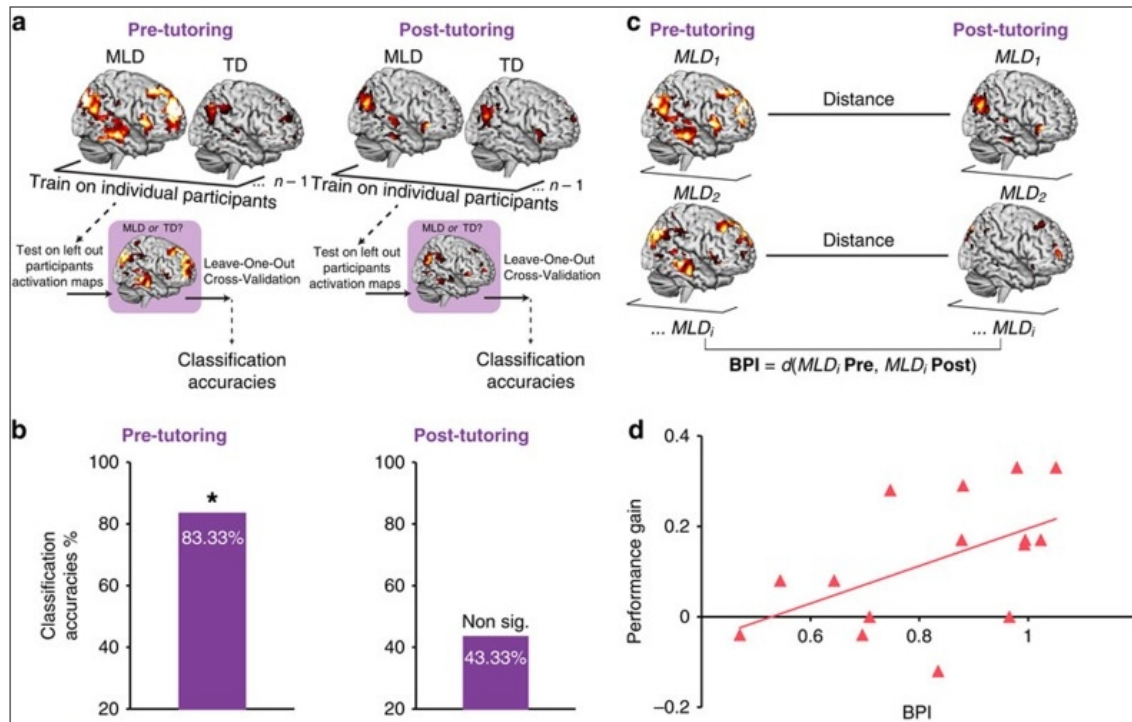
Luculano et al. (2015) avaliaram a neuroplasticidade nas regiões parietal, pré-frontal e temporo-occipital ventrais, áreas associadas a resolução de

problemas numéricos, antes e após um programa de tutoria durante oito semanas. Participaram 15 crianças de 7 a 9 anos com TEAM e 15 crianças com desenvolvimento típico, pareados idade, gênero e QI. As crianças passaram por um programa intensivo de tutoria de 1:1 focado em aspectos conceituais do conhecimento numérico e prática acelerada de estratégias de contagem e aprendizado das famílias numéricas. Os pesquisadores utilizaram como estratégia de ensino os jogos pedagógicos (figura 7).



**Figura 7 – Desenho do estudo de intervenção pedagógica com crianças com TM (Luculano et al., 2015).**

Após a conclusão do programa, os autores constataram melhorias significativas na solução de problemas aritméticos e maior neuroplasticidade nas áreas cerebrais estudadas, mostrando que este modelo de intervenção é eficaz em crianças com TM, e fornecendo novos meios de avaliar as estratégias de ensino da aritmética (figura 8).



**Figura 8 – Alterações nas áreas cerebrais envolvidas na resolução de problemas aritméticos antes e após o processo de intervenção (Luculano et al.,2015).**

Estes estudos demonstram o potencial das pesquisas de neuroimagem nos processos de intervenção pedagógica, fornecendo dados que contribuem para o avanço da prática educativa e reabilitação do TEA com déficit na aritmética.

### 3 MÉTODO

### 3.1 JUSTIFICATIVA

O período escolar é um dos tantos momentos significativos para o desenvolvimento das crianças e adolescentes. Uma boa escolarização e um bom desempenho acadêmico usualmente conduzem a um bom desempenho profissional. A pobre interface entre saúde e educação em nosso país, a escassez da literatura, o reduzido investimento em saúde mental na infância e adolescência em um transtorno que é frequente nas escolas e causa prejuízo significativo em diversas áreas do desenvolvimento justificam a relevância do presente estudo. Visamos contribuir com os profissionais da área da saúde e da educação, com dados relevantes sobre o funcionamento e as alterações cerebrais correlatas ao TEA, avaliando crianças e adolescentes com um grave e deletério transtorno afetivo, o TB. A compreensão das características do TB e suas implicações na aprendizagem podem favorecer o tratamento e a educação destes pacientes.

### 3.2 OBJETIVO GERAL

A presente pesquisa teve como objetivo estimar a prevalência do Transtorno Específico de Aprendizagem em crianças e adolescentes atendidos no Programa de Crianças e Adolescentes Bipolares (ProCAB) de acordo com as diretrizes da DSM-IV e DSM-5 e identificar diferenças nas estruturas cerebrais de crianças e adolescentes com Transtorno Bipolar (TB) acompanhado ou não do Transtorno Específico de Aprendizagem com déficit na aritmética por meio de ressonância magnética.

### 3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar crianças e adolescentes com TB e com desenvolvimento típico quanto à leitura, escrita, aritmética de acordo com as evidências científicas disponíveis.
2. Avaliar as mudanças na prevalência de diagnóstico de TEA utilizando os critérios do DSM-5 e DSM-V.
3. Analisar os níveis de concordância e o impacto da comorbidade com TDAH.

4. Comparar o volume do corpo caloso e e anisotropia fracional da região pré-frontal e parietal em crianças e adolescentes com TB com e sem transtornos de aprendizagem.

### 3.4 HIPÓTESES

1. Crianças e adolescentes com TB apresentarão taxas mais altas de TEA do que indivíduos controle.
2. Em razão das alterações de critérios diagnósticos, hipotetizamos que o grupo avaliado com os critérios diagnósticos do DSM-5 apresentará maior prevalência de TEA do que o grupo avaliado com os critérios do DSM-IV.
3. Na análise exploratória, hipotetiza-se que será encontrada alta taxa de correlação entre comorbidade de TDAH e diagnóstico de TEA.
4. Na análise das imagens, hipotetiza-se que crianças com TB com déficit na aritmética apresentarão diferenças no corpo caloso e nas áreas frontal e parietal- áreas envolvidas no conhecimento aritmético, quando comparadas com crianças e adolescentes com TB apenas.

### 3.5 DELINEAMENTO

Estudo transversal caso-controle.

### 3.6 FATORES EM ESTUDO

Presença de transtorno bipolar

Transtorno Específico de Aprendizagem com déficit na aritmética

### 3.7 DESFECHO

Diagnóstico de Transtorno Específico de Aprendizagem entre DSM-IV e DSM-5.

Volume do corpo caloso e anisotropia fracional em feixes da região pré-frontal e parietal

### 3.8 AMOSTRA



A amostra foi composta por 100 crianças e adolescentes com idades entre 6 e 17 anos. O grupo de casos foi composto por 60 crianças e adolescentes com diagnóstico de TB atendidos no ProCAB, ambulatório do hospital universitário da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Um total de 40 crianças e adolescentes de escolas públicas e privadas de Porto Alegre compuseram o grupo controle.

### 3.9 CALCULO DE TAMANHO DA AMOSTRA

Com base na escassa literatura sobre o tema (Margari et al., 2013), hipotetiza-se uma prevalência de 50% de Transtorno Específico de Aprendizagem, considerando um erro alfa de 10% e intervalo de confiança de 95%, a amostra deveria ser composta por 98 participantes.

### 3.10 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Crianças e adolescentes em idade escolar básica (6 a 17 anos) de ambos os gêneros;
2. Estarem cursando do 1º ano do ensino fundamental ao 3º ano do ensino médio;
3. No grupo com Transtorno Bipolar, possuírem diagnóstico de TB de acordo com os critérios do DSM-5 (APA, 2013) e avaliação clínica;
4. No grupo controle, ausência de transtornos mentais e comportamentais na criança/adolescente e familiares em primeiro grau;
5. Quociente de Inteligência (Wechsler, 1991) estimado acima de 75.

Foram excluídos do estudo os pacientes que não puderam ser acompanhados em nível ambulatorial. No estudo de imagem, foram excluídos os pacientes e/ou controles que usavam aparelho dentário, ou que se negaram a realizar o exame.

### 3.11 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

Foram utilizados os seguintes instrumentos para a avaliação clínica: questionário semi-estruturado (K-SADS-PL, 1997) e avaliação clínica com psiquiatra da infância e adolescência, usando critérios do DSM-5 (APA, 2013).

A avaliação neuropsicológica foi aplicada por psicóloga com experiência prévia nos testes. Foi realizada avaliação cognitiva para avaliação de QI através do teste WISC-III (Wechsler, 2002).

O protocolo de avaliação de aprendizagem foi aplicado por uma psicopedagoga e foi composto por testes que avaliam os processos de decodificação de palavras e pseudo-palavras, compreensão leitora, aritmética, produção escrita e vínculo com a aprendizagem através dos seguintes instrumentos: (i) Ditado de quatro palavras e uma frase (Ferreiro; Teberosky, 1991), aplicado somente em pacientes não alfabetizados; (ii) Princípios de contagem (Dorneles, 1998), aplicado somente em pacientes não alfabetizados; (iii) Decodificação de Palavras e Pseudo-Palavras (Moojen, n. p.); (iv) Decodificação de Sílabas Complexas (Moojen, Costa, 2003); (v) Avaliação da Compreensão Leitora de Textos Expositivos (Saraiva, Moojen, Munarski, 2005); (vi) Teste de Desempenho Escolar - Subteste de Aritmética (Stein, 1994); (vii) Ditado Balanceado (Moojen, 2009); (viii) da Escala de Desenvolvimento Motor - Subteste de Lateralidade (NETO, 2002). A escolha dos instrumentos seguiu as evidências disponíveis para a avaliação psicopedagógica (Moojen, 2004; Moojen, Costa, 2006), tendo em vista que no Brasil há ausência de testes padronizados para sexo, idade, escolaridade ou diversidade linguística e cultural (Corso, 2008; Salles, 2004).

O protocolo de avaliação da leitura teve como objetivo avaliar a utilização das vias fonológica e lexical de leitura e as estratégias de compreensão textual. O protocolo de Decodificação de Sílabas Complexas (Moojen, n. p.) foi utilizado até o final do 4º ano do ensino fundamental e na avaliação de pacientes que apresentam dificuldade no teste de avaliação da compreensão leitora de textos expositivos. Inicia-se a aplicação explicando ao estudante que serão mostradas algumas sílabas sem significado para que os leia. Em caso de erro, anota-se no protocolo a pronúncia da sílaba realizada pelo paciente. Posteriormente, analisa-se o número de sílabas decodificadas com falhas e também o tipo de erro cometido, como omissão, acréscimo, substituição, dentre outros.

O Teste de Decodificação de Palavras e Pseudo-Palavras (Moojen, Costa, 2003) é indicado até o final do 4º ano do ensino fundamental e na avaliação de sujeitos que apresentam dificuldade no teste de avaliação da compreensão leitora

de textos expositivos, assim como no teste anterior. Inicia-se a aplicação solicitando ao paciente que leia em voz alta as palavras e ressalta-se que caso não entenda alguma delas, não deve se preocupar, pois na listagem há palavras reais e também palavras inventadas. Em caso de erro, anota-se no protocolo a pronúncia da palavra realizada pelo paciente. Por fim, analisa-se o número de palavras com falhas e também o tipo de erro cometido.

A Avaliação da Compreensão Leitora de Textos Expositivos (Saraiva, Moojen, Munarski, 2005) é utilizada a partir do 3º ano do ensino fundamental. Para cada ano escolar, são fornecidos dois textos expositivos, que tratam de temas sobre Ciências da Natureza. Os textos são apresentados em lâminas com dois versos, um deles contém o texto escrito, e no outro há figuras ilustrativas do tema tratado. Inicia-se a avaliação mostrando ao paciente as duas lâminas dos textos indicados para o seu ano escolar. Nesse momento, as lâminas devem estar com a face que contém as figuras ilustrativas voltada para cima. Solicita-se que o paciente escolha um deles para realizar a leitura e questiona-se o que ele acredita que será tratado no texto, buscando-se assim, dados acerca de seu conhecimento prévio sobre o assunto a ser desenvolvido no texto em questão. Primeiramente é realizada a leitura silenciosa do texto, em seguida, propõe-se que se realiza a leitura oral. Nesse momento, o aplicador observa as habilidades de leitura utilizada pelo paciente e as anota no protocolo para posterior análise. Após a leitura, pergunta-se o que foi possível aprender com o texto e quais as informações foram mais relevantes. Em seguida, são feitas as perguntas orientadoras para a compreensão do texto, que são anotadas no protocolo pelo aplicador. Ao final, analisa-se as habilidades de leitura utilizada pelo paciente e a ocorrência de erros cometidos ao longo da leitura e na interpretação do texto.

A avaliação da escrita tem como objetivo analisar a utilização das regras ortográficas. É realizada por meio do Ditado Balanceado (Moojen, 2009), composto por cinquenta palavras balanceadas por diferentes fonemas e dificuldades ortográficas. Inicia-se a aplicação explicando ao paciente que serão ditadas algumas palavras, as quais deverão ser escritas em uma folha branca sem pauta. Explica-se que não poderá utilizar borracha para apagar as palavras escritas, caso ocorra algum erro, deverá escrever a palavra novamente. As palavras são ditadas oralmente, em voz alta e clara, sendo repetidas apenas duas

vezes. Algumas palavras precisam ser contextualizadas para que sejam reconhecidas pelo paciente, como por exemplo, brincam. A psicopedagoga aplicadora pode criar frases em que estas palavras aparecem, por exemplo: as crianças brincam. Ao final do teste, analisa-se o número de erros cometidos em cada uma das palavras, pois uma mesma palavra do teste pode ter até cinco erros ortográficos. Tais erros podem estar relacionados à acréscimo e omissão de letras, trocas de vogais, trocas entre fonemas sonoros e surdos, nasalização, acentuação entre outros.

A avaliação da área lógico-matemática tem como propósito avaliar o senso numérico, os procedimentos de contagem e a resolução de problemas aritméticos por meio do Subteste de Aritmética (Stein, 1994). Este teste é indicado para o ensino fundamental, a partir do 2º ano. Primeiramente, aplica-se oralmente as três questões iniciais, anotando no protocolo as respostas dadas pelo paciente e o procedimento de contagem utilizado. Em seguida, explica-se que o teste foi elaborado para os estudantes de todas as idades do ensino fundamental, por esse motivo as questões iniciais são mais simples e gradativamente vão ficando mais complexas. Sendo assim, ressalta-se ao paciente que deverá resolver as operações que tiver conhecimento. Após, entrega-se o protocolo do subteste ao paciente e solicita-se que solucione os problemas aritméticos, mencionando-se que não poderá usar borracha para corrigir erros nos cálculos, quando estes ocorrerem, deverá refazê-los ao lado, sem apagar.

A classificação dos TEA seguiu os critérios propostos de discrepância entre desempenho nos testes psicopedagógicos e o nível de escolaridade proposto pelo DSM-5, e posteriormente os critérios propostos pelo DSM-IV. O ponto de corte foi de 2 anos de atraso com relação ao esperado para o seu ano escolar em cada um dos domínios acadêmicos avaliados.

O protocolo de imageamento cerebral compreendeu: (i) a Ressonância Magnética Estrutural (RM); (ii) imagem dos Tensores de Difusão (DTI).

As imagens de ressonância magnética foram adquiridas no scanner de corpo inteiro de 1.5 T Philips Achieva no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com uso de bobina de crânio de oito canais para recepção do sinal. Serão adquiridas imagens estruturais baseadas em T1 com a sequência SPGRE (Spoiled Gradient Recalled Echo) que propicia a obtenção de imagens

anatômicas estruturais de crânio-total com resolução espacial isotrópica de 1mm cúbico num tempo total de exame de 6 minutos e 33 segundos. Essa aquisição teve 170 fatias contíguas com uma matriz de imagem de 232x256 (leitura e fase), além dos seguintes parâmetros de imagem: TR=8.70; TE=4.0; TI=1000ms; Flip Angle=8°. Possíveis movimentos da cabeça serão minimizados com a colocação de almofadas de espuma dentro da bobina de crânio.

As imagens de Tensor de Difusão (DTI) foram adquiridas no mesmo scanner com os seguintes parâmetros: sequencia Spin Echo, com fator de aceleração de 1.00; com 15 direções de aquisição; TE mínimo, utilização de um Eco; TR=10000ms; FOV (Campo de visão) =24cm; Espessura de fatia=3cm; sem espaçamento entre fatias; NEX=2.0; auto shim; e valor de difusão  $b=800$  s/mm<sup>2</sup>. As imagens de Tensor de Difusão foram igualmente convertidas de seu formato original (DICOM) para o formato NIfTI para serem utilizadas dentro do software TBSS do pacote de Neuroimagem FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/tbss/index.html>), para fins de análises de FA (Fractional Anisotropy).

### 3.12 QUESTÕES ÉTICAS

As crianças e os adolescentes e seus responsáveis foram devidamente orientados sobre o objetivo da pesquisa (CEP/HCPA 140616), e podem aceitar ou não o seguimento do protocolo e a utilização dos dados de forma anônima para futuras publicações. Foi fornecida duas vias do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo I) aos responsáveis, convidando-os a autorizarem a realização da avaliação psicopedagógica e o uso dos exames de neuroimagem previamente realizados. Aos responsáveis pelos pacientes que já haviam realizado avaliação psicopedagógica em projetos anteriores do ProCAB, foi fornecido outro modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo II) em duas vias, convidando-os a autorizarem que as crianças e adolescentes realizem o teste de lateralidade e o uso dos resultados dos testes psicopedagógicos anteriormente realizados.

Os exames de neuroimagem foram realizados no ProCAB por meio do projeto de pesquisa Programa de Transtorno Bipolar em Crianças e Adolescentes (CEP/HCPA 07-641- Anexo III). A RM é um procedimento não-invasivo e que não

envolve radiação ionizante, sendo assim o risco para os participantes mínimo, respeitando-se as restrições inerentes à realização deste procedimento (por exemplo, exclusão de participantes em uso de próteses metálicas).

### 3.12 ANÁLISE DOS DADOS

Diferenças nos dados demográficos e nas características clínicas entre os grupos foram avaliados pelo teste t de Student ou por ANOVA no caso de distribuição normal dos dados. No caso de distribuição assimétrica, foi usado o teste de Kruskal-Wallis. Para avaliar a distribuição dos dados, o teste Shapiro-Wilk foi utilizado. As diferenças nos resultados de cada teste entre os pacientes com TB e os controles foram comparadas utilizando o teste t de Student. As diferenças nas taxas de prevalência de TEA entre TB e grupos de controle de acordo com DSM-IV e DSM-5 foram analisadas utilizando o testes qui-quadrado. O mesmo teste foi utilizado para o cálculo das diferenças entre as taxas de prevalência de TEA de acordo com os critérios do DSM-IV e DSM-5, bem como a concordância entre os dois conjuntos de critérios diagnósticos. Realizou-se uma regressão logística binária exploratória para analisar as alterações na taxa de prevalência de TEA no DSM-5 e no DSM-IV, buscando correlações entre os diferentes grupos. Realizou-se uma regressão logística binária para analisar a correlação de alterações no diagnóstico de TEA nas avaliações conforme os critérios do DSM-5, DSM-IV, e os diagnóstico de TB e comorbidade de TDAH, com as medidas de QI. As diferenças entre os volumes cerebrais e anisotropia fracional de acordo com o grupo foram avaliadas através de análise de covariância. O nível de significância foi estabelecido em  $p < 0,05$ .

### **3 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO**

Em um estudo naturalístico de crianças e adolescentes com TB, encontramos prevalência de 45% de TA de acordo com a DSM-IV e 58% de acordo com o DSM-5. O critério diagnóstico que acarretou mais alterações entre os grupos foi a discrepância entre QI e desempenho acadêmico proposto pelo DSM-IV, substituído pelo critério de desempenho abaixo do esperado para idade e escolaridade.

As alterações propostas pelo DSM-5 para os critérios diagnósticos do TEA trazem implicações para sua avaliação e intervenção, assim como na atuação dos profissionais envolvidos no diagnóstico do TEA (Scanhon, 2013). Tais mudanças são significativas, especialmente quanto ao abandono do critério de discrepância entre QI e baixo desempenho acadêmico, na ênfase à duração dos sintomas mesmo com a oferta de intervenção específica ou outras ferramentas de auxílio às dificuldades apresentadas pelo sujeito. A inclusão critério de resposta do indivíduo a intervenções específicas enfatiza a importância da adequação pedagógica e oferta de programas de intervenção precoce, introduzindo um novo parâmetro de tratamento para o diagnóstico de um transtorno, ausente nos demais distúrbios descritos no manual (Cavendish, 2013; Dorneles et al., 2014; Scalon, 2013; Tannock, 2012). O uso da Resposta à Intervenção como critério diagnóstico para o TEA implica na necessidade de os sistemas de ensino ofertarem adaptações curriculares e atendimento educacional especializado a estudantes com atrasos na aprendizagem.

O sistema de ensino brasileiro prevê adaptação curricular e atendimento educacional especializado a estudantes com necessidades especiais, contudo os

TEA não estão incluídos entre as patologias que tem garantia de intervenções pedagógicas específicas na legislação educacional, o que implica na exclusão desses sujeitos nos processos de educação especial e acesso a recursos adequados às suas necessidades. Tal realidade dificulta o uso do critério diagnóstico de persistência dos sintomas por um período mínimo de seis meses, apesar da oferta de intervenção específica, ferramentas, suportes ou serviços fornecidos para compensação das dificuldades apresentadas. Saliencia-se também a dificuldade de satisfazer os critérios de uso de medidas padronizadas para os diferentes domínios acadêmicos, pois no Brasil há ausência de testes padronizados para a avaliação da aprendizagem que considerem a idade, o nível de escolaridade, e o contexto cultural e linguístico característicos das diferentes regiões do país (Salles, 2004; Corso, 2008; Dorneles et al., 2014).

Na análise exploratória, também detectou-se uma correlação significativa entre o TB e o diagnóstico de TDAH e as taxas de prevalência de TEA. A comorbidade com TDAH também implicou em um aumento na prevalência de TEA, o que sinaliza uma correlação entre essa doença e o baixo desempenho acadêmico (APA, 2013; DuPaul, Gormley, Laracy, 2013; Sexton et al., 2012; McGillivray, Baker, 2009; DuPaul, Volpe, 2009; Capozzi et al., 2008). Este é o primeiro estudo na literatura que avaliou o impacto da comorbidade com o TDAH no TEA. Transtornos Específicos de Aprendizagem são altamente prevalentes em crianças e adolescentes com TDAH. Em nosso estudo, a taxa de comorbidade de TB e TEA foi de 58%, um resultado acima dos achados do estudo de correlação entre o TDAH e TEA, cujas taxas variam de 15,0-25,0% (Capozzi et al., 2008) e 31,0-45,0% (Du Paul, 2013). TDAH e TEA com déficit na aritmética são frequentes em transtornos mentais na infância e adolescência (Von Aster, 2007; Shalev et al., 2007; Fortes et al., 2016). Este aspecto deve ser avaliado em pesquisas posteriores, especialmente devido à alta prevalência de TDAH em pacientes com TB (Zeni et al., 2009). Em nossa amostra, encontramos 31,7% de prevalência de BD e SLD na aritmética, reforçando a conclusão de estudos prévios que avaliaram o funcionamento neuropsicológico em crianças e adolescentes com BD.

Comparando as neuroimagens funcionais entre o grupo com TB e o grupo com TM comórbido observou-se diferença significativa no volume no giro do cíngulo cingulado direito ( $p = 0,01$ ), mas não na anisotropia fracional ( $p = 0,75$ ),



não foi detectada diferença significativa nas terminações parietais do fascículo longitudinal superior esquerdo ( $p = 0,14$ ), mas foi observada uma tendência para sua anisotropia fracional ( $p = 0,07$ ). Encontramos uma diferença significativa tanto no volume ( $p = 0,001$ ) quanto na anisotropia fracional ( $p = 0,04$ ) nas terminações parietais do fascículo longitudinal superior esquerdo. Os indivíduos com TB e TM apresentaram menor volume, e maior anisotropia fracional do que os grupos com TB apenas, sugerindo mielinização anormal, déficits microscópicos de estrutura saxonais ou diminuição de diâmetro axonal, densidade e ramificação nesses feixes. Resultado semelhante ao dos nossos achados também foi encontrado em pesquisas de volumetria e tractografia em crianças e adolescentes com TM (Rötzer et al., 2008; Rykhlevskaia, 2009; Jolles et al., 2015; Van Beek et al., 2015), reforçando a participação destas áreas também nos sujeitos com TB.

A zona fronto-parietal direita, por ligar as regiões frontal e parietal também é identificada nos processos de atenção e memória de trabalho, controle interno e planejamento estratégico (Sestieri et al., 2011; Hustchinson et al., 2014; Hustchinson et al., 2015). Assim, esses processos podem estar mais prejudicados em crianças e adolescentes com TB e TM comórbidos do que em crianças e adolescentes com TB apenas. Prejuízos na memória em sujeitos com TB e alterações nas regiões frontais foram constatadas em sujeitos com TB em um estudo de neuroimagem (Towsend et. al, 2010), em que se observou uma hipoativação no córtex dorsolateral pré-frontal, área atribuída ao processamento da memória operacional, usada nos processos de sustentação da atenção, na recordação temporária de informações, no armazenamento de instruções, atribuição de sentido às informações no contexto em que estão inseridos e no raciocínio, sendo fundamental para a aquisição de informações, compreensão, resolução de problemas, processos de leitura, escrita e cálculos. Tais prejuízos, podem causar distratibilidade, desatenção, falhas nas funções executivas, desorganização, podendo ser associadas às dificuldades de aprendizagem secundárias ao TB.

As limitações deste estudo foram a pequena amostra de participantes, o que impediu uma investigação mais abrangente sobre o impacto das alterações dos critérios diagnósticos dos TEA em crianças e adolescentes com TB, bem como das alterações dos substratos neurais nessas patologias. Salienta-se a

importância de replicar estudos como este em pesquisas de maior amplitude, pois somente um conjunto de evidências com amostras maiores podem indicar com mais precisão os índices de prevalência destes transtornos na população.

As frequentes dificuldades causadas pelo TB e pelo TEA causam sofrimento adicional para crianças e adolescentes. O impacto dessas dificuldades deve ser avaliado em estudos longitudinais nos quais as áreas cerebrais que encontramos devem ser incluídas. Caso os nossos resultados sejam confirmados por pesquisas posteriores, a inclusão dessas regiões em intervenções de reabilitação cognitiva nos parece uma prática desejável. Assim, nossos achados favorecem uma aproximação com maior profundidade de conhecimento entre as áreas da saúde mental e educação, indicando estratégias baseadas em evidência, que contribuirá sobremaneira para uma educação inclusiva de qualidade.

## REFERÊNCIAS

1. Adleman NE, Kayser R, Dickstein D, Blair RJ, Pine D, Leibenluft E. Neural correlates of reversal learning in severe mood dysregulation and pediatric Bipolar Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011 Nov;50(11):1173-1185.
2. Ansari D, Lyons I M. Cognitive neuroscience and mathematics learning: how far have we come? Where do we need to go? *ZDM* June 2016, Volume 48, Issue 3, pp 379–38.
3. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*. 4a ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2003.
4. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. 5a ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
5. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*. 2002 Nov;15:435–455.
6. Bellani M, Yeh PH, Tansella M, Balestrieri M, Soares JC, Brambilla P. DTI studies of corpus callosum in bipolar disorder. *Biochem Soc Trans*. 2009;37:1096–1098.
7. Biederman J, Faraone SV, Wozniak J, Mick E, Kwon A, Aleardi M. Further evidence of unique developmental phenotypic correlates of pediatric bipolar disorder: findings from a large sample of clinically referred preadolescent children assessed over the last 7 years. *J Affect Disord*. 2004;82 Suppl 1:S45-58.
8. Birmaher B, Axelson D. Course and outcome of bipolar spectrum disorder in children and adolescents: a review of the existing literature. *Dev Psychopathol*, 2006, 18 (4): 1023-1035.
9. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, Houck P, Ha W, Iyengar S, Kim E, Yen S, Hower H, Esposito–Smythers C, Goldstein T, Ryan N, Keller M. Four-year longitudinal course of children and

- adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry*. 2009;166:795–804.
10. Brasil. Decreto Nº 7.611, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2011. Dispõe sobre a educação especial, o atendimento educacional especializado e dá outras providências. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil], Brasília, DF, 17 de novembro de 2011.
  11. Carlson GA, Kashani JH. Manic symptoms in a non-referred adolescent population. *J Affect Disord*. 1988;15 (3):219-26.
  12. Cavendish, W (2013). Identification of Learning Disabilities: Implications of Proposed DSM- 5 Criteria for School-Based Assessment. *Journal of Learning Disabilities*, 46(1), 52-57.
  13. Chang K. Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric bipolar depression. *Dialogues Clini Neurosci*. 2009;11:73–80.
  14. Chen, H H, Nicoletti, M, Sanches, M, Hatch, J P, Sassi R B, Axelson, D et al. Normal pituitary volumes in children and adolescents with bipolar disorders: a magnetic resonance imaging study. *Depress Anxiety*. 2004; 20 (4): 182-6.
  15. Dahaene S, Piazza M, Pinel P, Cohen L. Three parietal circuits for number processing. *Cogn. Neuropsychol*. 2003; 20: 487–506
  16. Delazer M, Domahs F, Bartha L, Brenneis C, Lochy A, Trieb T, Benke. Learning complex arithmetic – an fMRI study. *Brain Res. Cogn. Brain Res*. 2003; 18: 76–88.
  17. Dorneles BV, Corso LV, Costa AC, Pisacco NMT, Sperafico YLS, Rohde LAP. The impact of DSM-5 on the diagnosis of learning disorder in ADHD children and adolescents: a prevalence study. *Psicol. Reflex. Crit*. 2014; 27(4), 759-767.
  18. Dorneles BV. Escrita e Número: relações iniciais. Porto Alegre, Artmed, 1998.
  19. Doyle AE, Wozniak J, Wilens TE, Henin A, Seidman LJ, Petty C, Fried R, Gross LM, Faraone SV, Biederman J. Neurocognitive impairment in unaffected siblings of youth with bipolar disorder. *Psychol. Med*. 2009; 39; 1253–1263.
  20. Ferreiro E, Teberosky A. Psicogênese da Língua Escrita. Porto Alegre: Artes Médicas, 1991. 4 ed. 284p.
  21. Frazier JA. Breeze JL. Papadimitriou G. Kennedy DN. Hodge SM. Moore CM. Howard JD. Rohan MP. Caviness VS. Makris N. White matter

- abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2007;9:799–809.
22. Fuchs LS, Vaughn S. Responsiveness-to-Intervention: A Decade Later. *J Learn Disabil.* 2012 May; 45(3): 195–203.
  23. Gao W, Jiao Q, Qi R, Zhong Y, Lu D, Xiao Q, Lu S, Xu C, Zhang Y, Liu X, Yang F, Lu G, Su L. Combined analyses of gray matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics in pediatric bipolar mania. *J Affect Disord.* 2013 Aug 15;150(1):70-6.
  24. Geary D.C. Cognitive predictors of achievement growth in mathematics: A five year longitudinal study. *Developmental Psychology.* 2011;47:1539–1552.
  25. Geller B, Craney JL, Bolhofner K, Nickelsburg MJ, Williams M, Zimmermann B. Two Year Prospective Outcome and Natural History of Mania in Children with a Prepubertal and early Adolescent Bipolar disorder Phenotype. *Am J Psychiatry,* 2002; 159: 927-933.
  26. Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-Year Prospective Outcome and Natural History Mania in Children With a Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype. *Arch Gen Psychiatry,* 2004; 61; 459-467.
  27. Grabner R H, Ansari D, Koschutnig K, Reishofer G, Ebner F, Neuper C. To retrieve or to calculate? Left angular gyrus mediates the retrieval of arithmetic facts during problem solving. *Neuropsychologia* 2008; 47: 60-73.
  28. Huppi PS, Murphy B, Maier SE, Zientara GP, Inder TE, Barnes PD, Kikinis R, Jolesz FA, Volpe JJ. Microstructural brain development after perinatal cerebral white matter injury assessed by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatrics.* 2001;107:455–460.
  29. Huang H, Zhang J, Jiang H, Wakana SP, L Miller MI, van Zijl PCM, Hillis AE, Wytik R, Mori S. DTI tractography based parcellation of white matter: Application to the mid-sagittal morphology of corpus callosum. *NeuroImage.* 2005;26:195–205.
  30. Individuals with Disabilities Education Improvement Act, Pub. L. No. 108-446, 118
  31. Jolles D, Wassermann D, Chokhani R, Richardson J, Tenison C, Bammer R, Fuchs L, Supekar K, Menon V. Plasticity of left perisylvian white-matter tracts is associated with individual differences in math learning. *Brain Struct Funct.* 2015 Jan 21.
  32. K-SADS-PL. Children – Present and lifetime version: Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997; 36: 980-88.

33. Karakurt M, Karabekiroğlu MZ, Yüce M, Baykal S, Senses A. Neuropsychological profiles of adolescents with bipolar disorder and adolescents with a high risk of bipolar disorder. *Turk. Psikiyatri. Derg.* 2013; 24: 221–230.
34. Kesler S. R., Menon V., Reiss A. L. Neuro-functional differences associated with arithmetic processing in Turner syndrome. *Cereb. Cortex.* 2006; 16: 849–856.
35. Kim P, Jenkins SE, Connolly ME, Deveney CM, Fromm SJ, Brotman MA, Nelson EE, Pine DS, Leibenluft E. Neural correlates of cognitive flexibility in children at risk for bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res.* 2012; 46: 22–30.
36. Kucian, K., Grond, U., Rotzer, S., Henzi, B., Schönmann, C., Plangger, F., et al. Mental number line training in children with developmental dyscalculia. *NeuroImage.* 2011, 57(3), 782–795.
37. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: Profile and effects of clinical state. *Neuropsychology.* 2009;23:551–562.
38. Lera-Miguel S, Andrés-Perpiña S, Calvo R, Fatjó-Vilas M, Lourdes F, Lázaro L. Early-onset bipolar disorder: how about visual-spatial skills and executive functions? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011; 261 (3): 195-203.
39. Luculano T, Rosenberg-Lee M, Richardson J, Tenison T, Fuchs L, Supekar K, Menon V. Cognitive tutoring induces widespread neuroplasticity and remediates brain function in children with mathematical learning disabilities. *Nat Commun.* 2015; 6: 8453.
40. Margari L, Buttiglione M, Craig F, Cristella A, de Giambattista C, Matera E, Operto F, Simone M. Neuropsychopathological comorbidities in learning disorders. *BMC Neurol.* 2013; 13; 198-216.
41. Menon V, Rivera S, White C, Glover G, Reiss A. Dissociating prefrontal and parietal cortex activation during arithmetic processing. *Neuroimage* 2000; 12: 357–365.
42. Moojen S. A Escrita Ortográfica na Escola e na Clínica: teoria, avaliação e tratamento. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2009.
43. Moojen S. Protocolo de decodificação de sílabas complexas, 2001. Trabalho não publicado.
44. Moojen S, Costa A. Protocolo de decodificação de palavras e pseudopalavras, 2003. Trabalho não publicado.

45. Moojen S, Costa AC, Semiologia Psicopedagógica. In: Rotta N, Weiller L, Riesgo R. Transtornos da Aprendizagem: abordagem neurobiológica e multidisciplinar. Porto Alegre: Artmed, 2006, 103-112.
46. Mussolin C., De Volder A., Grandin C., Schlögel X., Nassogne M.C., Noel M.P. Neural correlates of symbolic number comparison in developmental dyscalculia. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2010;22(5):860–874.
47. Pântano, T. Transtorno bipolar e transtorno de aprendizagem comórbidos. In: Transtorno Bipolar na Infância e Adolescência: aspectos clínicos e comorbidades. Porto Alegre: Artmed, 2007
48. Pântano, T. Processos e Distúrbios de Aprendizagem e de Linguagem no Transtorno Bipolar de Início Precoce. In: Transtornos Afetivos na Infância e Adolescência: diagnóstico e tratamento. Porto Alegre: Artmed, 2012.
49. Passarotti AM, Sweeney JA, Pavuluri MN. Emotion processing influences working memory circuits in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2010; 49: 1064–1080.
50. Passarotti AM, Fitzgerald JM, Sweeney JA, Pavuluri MN. Negative emotion interference during a synonym matching task in pediatric bipolar disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2013; 19: 601–612.
51. Pavuluri MN, Yang S, Kamineni K, Passarotti AM, Srinivasan G, Harral EM, Sweeney JA, Zhou XJ. Diffusion tensor imaging study of white matter fiber tracts in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;65:586–593.
52. Pavuluri MN, Passarotti AM, Lu LH, J.A, Carbray, Sweeney JA. Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder: fMRI outcomes. *Psychiatry Res*. 2011; 193: 28–37.
53. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, Bowden CL, Sachs GS, Nierenberg AA. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: Data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD) *Biol Psychiatry*. 2004;55:875–881.
54. Price GR, Holloway I, Rasanen P, Vesterinen M, Ansari D. Impaired parietal magnitude processing in developmental dyscalculia. *Curr. Biol*. 2007; 17: 1042–1054.
55. Renk K, White R, Lauer BA, McSwiggan M, Puff J, Lowell A. *Psychiatry J. Bipolar disorder in children*. 2014; 9: 660-685.

56. Rotzer S., Kucian K., Martin E., von Aster M., Klaver P., Loenneker T. Optimized voxel-based morphometry in children with developmental dyscalculia. *Neuroimage*. 2008; 39: 417–422
57. Rickard T C, Romero S G, Basso G, Wharton C, Flitman S, Grafman J. The calculating brain: an fMRI study. *Neuropsychologia* 2000; 38: 325–335.
58. Rosenberg-Lee M , Ashkenazi S , Chen T , Young CB , Geary DC , Menon V .Brain hyper-connectivity and operation-specific deficits during arithmetic problem solving in children with developmental dyscalculia. *Dev Sci*. 2015 May;18(3):351-72.
59. Rosenberg-Lee M, Tsang JM, Menon V. Symbolic, numeric, and magnitude representations in the parietal cortex. *Behav. Brain Sci*. 2009; 32: 350–351; discussion 356–373.
60. Rykhlevskaia E, Uddin L, Kondos L, Menon V. Neuroanatomical correlates of developmental dyscalculia: combined evidence from morphometry and tractography. *Frontiers H Neurosci* 2009; 3: 1-13.
61. Saraiva AS, Moojen S, Munarski R. Avaliação da Compreensão Leitora de Textos Expositivos para Fonoaudiólogos e Psicopedagogos. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2006.
62. Saxena K, Tamm L, Walley A, Simmons A, Rollins N, Chia J, Soares JC, Emslie GJ, Fan X, Huang H. A preliminary investigation of corpus callosum and anterior commissure aberrations in aggressive youth with bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012 Apr;22(2):112-9.
63. Scalon, D. Specific Learning Disability and Its Newest Definition: Which Is Comprehensive? and Which Is Insufficient? *Journal of Learning Disabilities*. 2013; 46(1): 26-33.
64. Stein L M. Teste de Desempenho Escolar. São Paulo: Casa do Psicólogo, 1994.
65. Schenkel LS, Passarotti AM, Sweeney JA, Pavuluri MN. Negative emotion impairs working memory in pediatric patients with bipolar disorder type I. *Psychol Med*. 2012 Dec;42(12):2567-77.
66. Simos PG, Breier JI, Fletcher JM, Foorman BR, Castillo EM, Papanicolaou AC. Brain mechanisms for reading words and pseudowords: an integrated approach. *Cereb Cortex* 2002;12:297-305.
67. Tannock, R. (2012). Rethinking ADHD and LD in DSM-5: Proposed Changes in Diagnostic Criteria. *Journal of Learning Disabilities*, 1–21.



68. Tramontina, S; Schmitz, M; Polanczyk, GV; Rohde, LA. Juvenile Bipolar Disorder in Brazil: Clinical and Treatment Findings. *Biological Psychiatry*. 2003; 53 (11):1043-49.
69. Van Beek L, Vanderauwera J, Ghesquière P, Lagae L, De Smedt B. Longitudinal changes in mathematical abilities and white matter following paediatric mild traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2015 Dec;29(13-14):1701-10.
70. Wechsler, D. WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças: Manual. 3.ed. Adaptação e Padronização Brasileira: Vera Lúcia Marques de Figueiredo. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002.
71. Wegbreit E, Ellis JA, Nandam A, Fitzgerald JM, Passarotti AM, Pavuluri MN, Stevens MC. Amygdala functional connectivity predicts pharmacotherapy outcome in pediatric bipolar disorder. *Brain Connect*. 2011; 1: 411–422.
72. Whitney J, Howe M, Shoemaker V, Li S, Marie Sanders E, Dijamco C, Acquaye T, Phillips J, Singh M, Chang K. Socio-emotional processing and functioning of youth at high risk for bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013 May 15;148(1):112-7.
73. Wu SS, Chang TT, Majid A, Caspers S, Eickhoff SB, Menon V. Functional heterogeneity of inferior parietal cortex during mathematical cognition assessed with cytoarchitectonic probability maps. *Cereb. Cortex Epub* 2009; 19: 40-49.
74. Zago L, Pesenti M, Mellet E, Crivello F, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N. Neural correlates of simple and complex mental calculation. *Neuroimage* 2001; 13: 314–327.

**ANEXOS**

**Anexo I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
PROGRAMA PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO  
BIPOLAR – ProCAB**

**Dificuldades e Transtornos de Aprendizagem em crianças e adolescentes  
com transtorno bipolar: prevalência e correlatos neuroanatômicos**

Nome:

Data:

Pesquisador Responsável: Luis Augusto Paim Rohde

Estamos convidando você e a criança ou adolescente pela qual você é responsável a participar do projeto de pesquisa Dificuldades e Transtornos de Aprendizagem em Crianças e Adolescentes com Transtorno Bipolar: prevalência e correlatos neuroanatômicos.

**Qual é o objetivo desta pesquisa?**

Esta é uma pesquisa para avaliar se o Transtorno Bipolar (TB) prejudica a vida escolar de crianças e adolescentes, e para avaliar algumas estruturas do cérebro ligadas ao aprendizado através de um exame chamado Ressonância Magnética. Vocês já aceitaram realizar este exame e participar do **Programa de Transtorno Bipolar em Crianças e Adolescentes** (CEP/HCPA 07-641). Agora estamos fazendo um estudo em que vamos relacionar os estudos de neuroimagem e o aprendizado.

**O que acontecerá neste estudo?**

Não serão feitos novos exames de imagem. Estamos solicitando sua autorização para consultar as imagens já coletadas na pesquisa anterior. Neste estudo, realizaremos uma avaliação psicopedagógica, na qual o paciente será convidado a resolver testes envolvendo as áreas da aprendizagem relativas à leitura, escrita, raciocínio lógico-matemático e vínculo com a aprendizagem específicos para sua idade e escolaridade, com duração de aproximadamente 1 hora.

**Quais os benefícios em participar deste estudo?**

A participação neste estudo poderá proporcionar, no âmbito pessoal, a identificação de Dificuldades e/ou Transtornos de Aprendizagem que prejudicam o funcionamento escolar e social da criança e do adolescente, e no âmbito coletivo, poderá ajudar no desenvolvimento de maior conhecimento do Transtorno

Bipolar e das Dificuldades e Transtornos de Aprendizagem, principalmente em relação às suas causas, como elas funcionam e como evoluem.

**Quais são os direitos dos participantes?**

Vocês poderão ter acesso ao resultado da avaliação psicopedagógica. Receberão encaminhamento para os possíveis locais onde poderão buscar atendimento psicopedagógico caso haja necessidade. A participação de vocês neste estudo é voluntária, de forma que caso vocês decidam não participar, ou se retirar do estudo, isto não afetará a avaliação e o seu encaminhamento.

**Quais são os riscos que envolvem este estudo?**

Esta é uma pesquisa que expõe os pacientes a riscos mínimos, apenas os relacionados à avaliação da aprendizagem. Seus nomes e seus dados serão mantidos em sigilo pelos pesquisadores do Serviço de Psiquiatria da Infância e da Adolescência, sendo estes dados utilizados somente para pesquisa. Caso venha a ser usado para publicação científica ou atividades didáticas, não serão utilizados nomes que possam vir a identificá-los.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e os participantes não terão nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Declaramos que entendemos os objetivos, riscos e benefícios de nossa participação na pesquisa, bem como nossos direitos e concordamos em participar. Em caso de dúvida, poderão ser esclarecidas antes e durante o curso da pesquisa, através de contato com o pesquisador responsável, Dr. Luis Augusto Paim Rohde, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo telefone (51) 3359-8094.

O Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone 33597640, das 8h às 17h, de segunda à sexta.

Este documento será entregue em duas vias, sendo uma via entregue para os participantes e outra mantida pelo grupo de pesquisadores.

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_ .

\_\_\_\_\_  
Nome do Paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente

\_\_\_\_\_  
Nome do Representante Legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Representante

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nome do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

**Anexo II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
PROGRAMA PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO  
BIPOLAR – ProCAB**

**Dificuldades e Transtornos de Aprendizagem em crianças e adolescentes  
com transtorno bipolar: prevalência e correlatos neuroanatômicos**

Nome:

Data:

Pesquisador Responsável: Luis Augusto Paim Rohde

Estamos convidando você e a criança ou adolescente pela qual você é responsável a participar do projeto de pesquisa Dificuldades e Transtornos de Aprendizagem em Crianças e Adolescentes com Transtorno Bipolar: prevalência e correlatos neuroanatômicos.

**Qual é o objetivo desta pesquisa?**

Esta é uma pesquisa para avaliar se o Transtorno Bipolar (TB) prejudica a vida escolar de crianças e adolescentes, e para avaliar algumas estruturas do cérebro ligadas ao aprendizado através de um exame chamado Ressonância Magnética. Vocês já aceitaram realizar este exame e participar do **Programa de Transtorno Bipolar em Crianças e Adolescentes** (CEP/HCPA 07-641). Também realizaram avaliação psicopedagógica ao participarem do projeto **A Aprendizagem na Infância e Adolescência em Pacientes com Transtorno de Humor Bipolar e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade: Dificuldades e/ou Transtornos de Aprendizagem no âmbito Escolar** (CEP/HCPA 08-679). Agora estamos fazendo um estudo em que vamos relacionar os estudos de neuroimagem e o aprendizado.

**O que acontecerá neste estudo?**

Não serão feitos novos exames de imagem, nem de avaliação da aprendizagem. Estamos solicitando sua autorização para consultar as imagens e resultados dos testes psicopedagógicos já coletados nas pesquisas anteriores. Neste estudo, realizaremos a avaliação da lateralidade, na qual o paciente será convidado a resolver testes motores, com duração de aproximadamente 10 minutos.

### **Quais os benefícios em participar deste estudo?**

A participação neste estudo poderá proporcionar, no âmbito pessoal, a identificação de alterações motoras, que prejudicam o processo de aprendizagem da criança e do adolescente, e no âmbito coletivo, poderá ajudar no desenvolvimento de maior conhecimento da motricidade e suas implicações nas das Dificuldades e Transtornos de Aprendizagem.

### **Quais são os direitos dos participantes?**

Vocês poderão ter acesso ao resultado da avaliação motora. Caso sejam avaliadas alterações motoras, os pacientes serão adequadamente informados e será garantido o encaminhamento para o serviço de saúde mais adequado para avaliação do achado. A participação de vocês neste estudo é voluntária, de forma que caso vocês decidam não participar, ou se retirar do estudo, isto não afetará a avaliação e o seu encaminhamento.

### **Quais são os riscos que envolvem este estudo?**

Não são conhecidos riscos na realização do estudo. Seus nomes e seus dados serão mantidos em sigilo pelos pesquisadores do Serviço de Psiquiatria da Infância e da Adolescência, sendo estes dados utilizados somente para pesquisa. Caso venha a ser usado para publicação científica ou atividades didáticas, não serão utilizados nomes que possam vir a identificá-los.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e os participantes não terão nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Declaramos que entendemos os objetivos, riscos e benefícios de nossa participação na pesquisa, bem como nossos direitos e concordamos em participar. Em caso de dúvida, poderão ser esclarecidas antes e durante o curso da pesquisa, através de contato com o pesquisador responsável, Dr. Luis Augusto Paim Rohde, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo telefone (51) 3359-8094.

O Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone 33597640, das 8h às 17h, de segunda à sexta.

Este documento será entregue em duas vias, sendo uma via entregue para os participantes e outra mantida pelo grupo de pesquisadores.

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_ .

\_\_\_\_\_  
Nome do Paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente

\_\_\_\_\_  
Nome do Representante Legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Representante

---

Nome do Pesquisador

---

Assinatura do Pesquisador

**Anexo III – Carta de Aprovação Projeto CEP/HCPA 07-641**



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação**  
 COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

**Projeto:** 07-641

**Versão do Projeto:** 14/12/2007

**Versão do TCLE:** 16/01/2008

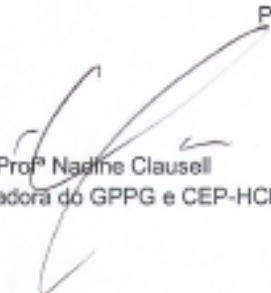
**Pesquisadores:**

LUIS AUGUSTO PAIM RCHDE  
 SILZA TRAMONTINA  
 CRISTIAN PATRICK ZENI  
 GABRIEL PHEULA  
 CARLA RUFFONI KETZER DE SOUZA  
 ROBERTA PAULA SCHELL COELHO  
 FERNANDA VALLE KRIEGER

**Título:** PROGRAMA DE TRANSTORNO BIPOLAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES  
 (PROCAB)

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 16 de janeiro de 2008.

  
 Prof. Nadine Clausell  
 Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA