



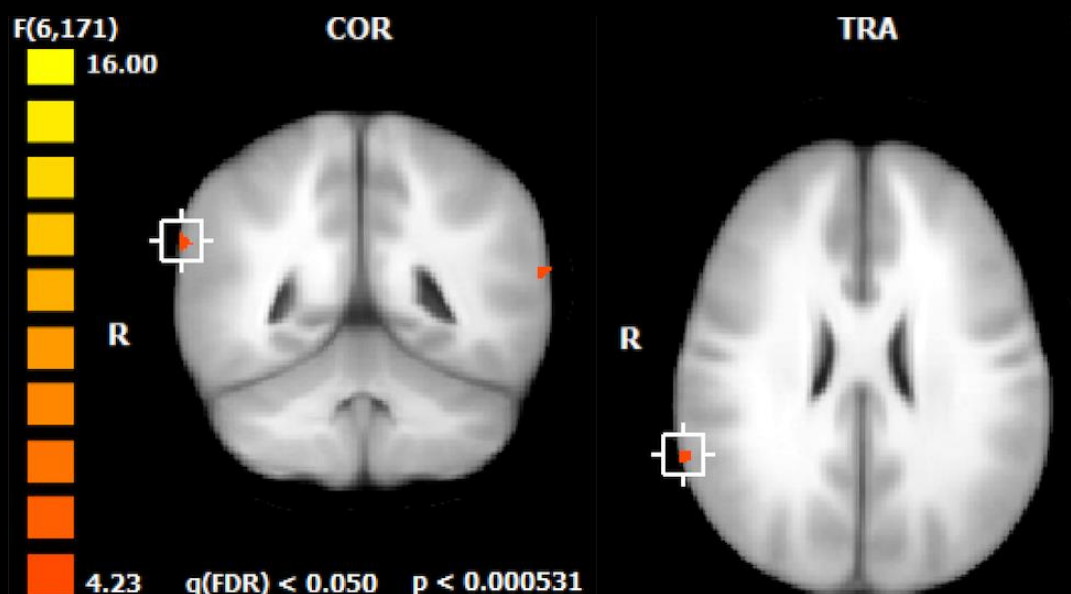
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Nuno Gonçalo Gomes Fernandes Madeira

**COGNIÇÃO SOCIAL NA
PERTURBAÇÃO BIPOLAR E NA ESQUIZOFRENIA
CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA E BASE NEURAL**

Tese no âmbito do Programa de Doutoramento em Ciências da Saúde, ramo de Medicina, orientada pelo Professor Doutor António João Ferreira de Macedo e Santos e pelo Professor Doutor Miguel Sá Sousa Castelo Branco e apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Dezembro de 2020



Nuno Gonçalo Gomes Fernandes Madeira

**COGNIÇÃO SOCIAL NA
PERTURBAÇÃO BIPOLAR E NA ESQUIZOFRENIA
CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA E BASE NEURAL**

Tese no âmbito do Programa de Doutoramento em Ciências da Saúde, ramo de Medicina,
orientada pelo Professor Doutor António João Ferreira de Macedo e Santos
e pelo Professor Doutor Miguel Sá Sousa Castelo Branco, apresentada
à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Dezembro de 2020

1 2 9 0



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

AGRADECIMENTO

A todos os participantes, em particular àqueles com diagnóstico de perturbação bipolar ou esquizofrenia.

Aos meus orientadores António Macedo e Miguel Castelo Branco, pelo exemplo inspirador e pela permanente mentoria.

Uma palavra especial aos companheiros, entretanto também amigos – Ricardo Martins, João Valente Duarte e Gabriel Costa, desta viagem científica. À Salomé Caldeira, pelo inestimável contributo.

Aos mestres na Psiquiatria, ciência e arte: António Macedo - mais uma vez e sempre, mas também António Reis Marques, Carlos Braz Saraiva e João Relvas.

Aos meus grandes amigos e companheiros de enformação na Psiquiatria, Tiago Santos e Vítor Santos. E porque também na Neurologia há luz, ao Licínio Craveiro, amigo e companheiro.

À minha família, pelo seu exemplo, compreensão e amor.

ÍNDICE

AGRADECIMENTO	i
ÍNDICE	ii
RESUMO.....	iv
LISTA DE ABREVIATURAS.....	v
Capítulo 1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Cognição social.....	1
1.1.1. Dimensões e avaliação da cognição social	3
1.1.2. Bases neurais da cognição social.....	5
1.1.3. Teoria da Mente: bases neurais e paradigmas de avaliação	10
1.2. Cognição social na esquizofrenia e perturbação bipolar	17
1.2.1. Cognição social na esquizofrenia	19
1.2.2. Cognição social na perturbação bipolar	21
1.2.3. Estudos comparativos da cognição social na esquizofrenia e perturbação bipolar	22
1.3. Cognição social na esquizofrenia e perturbação bipolar: relevância clínica e funcional...27	
1.3.1. Neurocognição e cognição social.....	27
1.3.2. Cognição social e funcionamento	28
1.3.3. Cognição social e sintomatologia psicótica, deficitária e afectiva	30
1.3.4. Cognição social e comportamentos suicidários.....	32
1.3.5. Cognição social e juízo crítico	33
1.4. Bases neurais da disfunção cognitiva social na esquizofrenia e perturbação bipolar	35
1.4.1. Bases neurais da disfunção cognitiva social na esquizofrenia.....	35
1.4.2. Bases neurais da disfunção cognitiva social na perturbação bipolar	38
1.4.3. Estudos de ressonância magnética comparativos entre esquizofrenia e p. bipolar.....	40
1.4.4. Alterações morfométricas cerebrais na esquizofrenia e p. bipolar – a girificação	42
1.5. Motivação e oportunidades.....	45

Capítulo 2. MÉTODOS	46
2.1. Objectivo e hipóteses.....	46
2.2. Procedimento e avaliação.....	47
2.2.1. Avaliação diagnóstica e psicopatológica.....	48
2.2.2. Avaliação neuropsicológica – neurocognição e cognição social.....	50
2.2.3. Avaliação neuroimagiológica – ressonância magnética.....	55
2.3. Amostra.....	60
2.4. Metodologia estatística.....	63
Capítulo 3. RESULTADOS	67
3.1. Avaliação neuropsicológica.....	67
3.1.1. Neurocognição.....	67
3.1.2. Cognição social.....	72
3.2. Análise morfométrica da ressonância magnética.....	74
3.2.1. Análise morfométrica baseada em <i>voxel</i>	74
3.2.2. Análise morfométrica baseada em superfície: girificação.....	76
3.2.3. Análise de correlação entre medidas morfométricas e psicopatológicas.....	77
3.3. Experiência comportamental em ressonância magnética funcional.....	79
3.4. Análise da ressonância magnética funcional.....	81
Capítulo 4. DISCUSSÃO	85
4.1. Avaliação neuropsicológica e tarefa comportamental.....	85
4.2. Análise neuroimagiológica morfométrica.....	92
4.3. Análise neuroimagiológica funcional.....	100
4.4. Limitações e oportunidades.....	111
4.5. Significado e translação para a prática clínica.....	116
Capítulo 5. REFLEXÕES FINAIS	118
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	121
PUBLICAÇÕES E COMUNICAÇÕES	144
ANEXOS	147

RESUMO

Embora o autismo constitua o paradigma da patologia do 'cérebro social', existe crescente evidência sobre a presença de anomalias da cognição social em indivíduos com outros problemas de saúde mental, como a perturbação bipolar (BPD) ou a esquizofrenia (SCZ). Estas duas doenças, tradicionalmente separadas de forma dicotómica nas classificações diagnósticas, parecem partilhar vulnerabilidade biológica comum, sendo elevada e consistente a associação de diversas variações genéticas, nas duas condições, como documentado nas mais recentes investigações genómicas.

O presente trabalho propôs-se avaliar os vários domínios da cognição social em indivíduos com BPD e SCZ, comparativamente com controlos saudáveis, bem como os seus substratos neurais. Realizou-se um estudo transversal caso-controlo, incluindo doentes com BPD (n=20), SCZ (n=20) e indivíduos saudáveis (n=20), emparelhados relativamente a género, idade e escolaridade. Além de uma compreensiva avaliação fenotípica e neuropsicológica, procedeu-se a uma caracterização anatómica e funcional do cérebro social nestes doentes, com recurso a ressonância magnética cerebral, com paradigmas experimentais orientados para a Teoria da Mente (TdM). A análise morfométrica recorreu ao módulo estatístico CAT12/SPM12, apreciando volume de substância cinzenta, espessura cortical e girificação. No pré-processamento das imagens adquiridas e na análise funcional recorreu-se ao software BrainVoyager QX 2.4. Uma análise de grupo *random effects general linear model* (RFX-GLM) voxel-wise foi conduzida, e os valores beta resultantes foram utilizados numa análise *random effects ANOVA* (RFX-ANOVA), com um fator intra-sujeitos com medidas repetidas (categoria de vídeo: afiliativo, antagonismo, indiferente, linear) e um fator inter-sujeitos (grupo: CTR, SCZ, BPD).

No referente ao desempenho em medidas psicométricas de cognição social, os grupos clínicos tiveram pontuações inferiores, com resultados heterogéneos, mas tendendo, na generalidade, a pior desempenho nos indivíduos com SCZ, com disfunção intermédia na BPD. Em termos morfológicos, recorrendo a uma combinação de medidas morfométricas convencionais e emergentes, documentou-se aumento volumétrico do *globus pallidus* direito em indivíduos com SCZ, alterações divergentes da girificação do giro supramarginal esquerdo em SCZ vs. BPD, e diminuição da girificação no giro frontal inferior direito em indivíduos com SCZ. Uma análise imagiológica funcional da atividade neural da junção temporoparietal permitiu identificar, em doentes SCZ e BPD, padrões de resposta a TdM opostos entre si, e diferentes dos controlos: hipoativação e hiperativação do giro supramarginal direito, respectivamente, em SCZ e BPD, enquanto um padrão inverso foi identificado na região posterior do giro temporal superior esquerdo. Estes padrões contrastantes de activação da junção temporoparietal apresentam relevo enquanto biomarcador diagnóstico, podendo também vir a constituir alvos terapêuticos de neuromodulação específica, enfatizando a importância desta região cerne do cérebro social na disfunção cognitiva social vivenciada por doentes com SCZ ou BPD.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIHQ – *Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire*
AMAP – *Adaptive Maximum A Posteriori*
AP – antipsicóticos
B-SNIP – *Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes*
BPD – perturbação bipolar
BOLD – *blood-oxygen-level-dependent*
CATIE – *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*
CCA – córtex cingulado anterior
CET – *Cognitive Enhancement Therapy*
CID-10 – 10ª Edição da Classificação Internacional de Doenças
CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
CNTRICS – *Cognitive Neuroscience for Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*
COCORO – *Cognitive Genetic Collaborative Research Organization*
CPF – córtex pré-frontal
CPI – córtex parietal inferior
CPZE – *chlorpromazine equivalents*
CS – cognição social
DDD – *Defined Daily Dose*
DMN – *default mode network*
EEG – eletroencefalografia
EH – estabilizadores do humor
EMAS – estados mentais de alto risco
EMT – estimulação magnética transcraniana
ENPACT – *European Network on Psychosis, Affective disorders and Cognitive Trajectory*
FCR – Figura Complexa de Rey
FEIT – *Face Emotion Identification Test*
FMUC – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
FNA – familiares não-afetados
FOV – *field of view*
FV – fluência verbal
FWHM – *smoothing full-width at half maximum*
GA – giro angular
GFI – giro frontal inferior
GSM – giro supramarginal
GTM – giro temporal médio
GTS – giro temporal superior
ICNAS – Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde
IG – índice de girificação
IQR – intervalo interquartil
ISBD-BANC – Bateria para a Avaliação da Neurocognição da *International Society for Bipolar Disorders*
JTP – junção temporoparietal

LPI – lóbulo parietal inferior
MATRICS – *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*
MBV – morfometria baseada em *voxel*
MCCB – Bateria Cognitiva de Consenso
MNI – *Montreal Neurological Institute and Hospital*
MNS – *mirror neuron system*
MPRAGE – *magnetization-prepared rapid gradient echo*
MZQ – *Mentalization Questionnaire*
NIMH – *National Institute of Mental Health*
PEA – perturbações do espectro do autismo
PEP – primeiro episódio psicótico
PI – precisão de introspeção
RFX-ANOVA – *random effects ANOVA*
RFX-GLM – *random effects general linear model*
RM – ressonância magnética
RMET – *Reading the Mind in the Eyes Test*
RMf – ressonância magnética funcional
ROI – *region of interest*
SBran – substância branca
SCinz – substância cinzenta
SCinzT – substância cinzenta total
SCST – *Schema Component Sequencing Task*
SCZ – esquizofrenia
SIP – sulco intraparietal
SNPs – *single-nucleotide polymorphisms*
SPS – *Social Perception Scale*
STROBE – *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
STS – sulco temporal superior
STSp – região posterior do sulco temporal posterior
SZA – perturbação esquizoafetiva
TAC – tomografia axial computadorizada
TASIT – *The Awareness of Social Inference Test*
TdM – Teoria da Mente
TI – tempo de inversão
TEQ – *Toronto Empathy Questionnaire*
TR – tempo de repetição
VEE – viés emocional egocêntrico
VIT – volume intracraniano total
WAIS-III – *Wechsler Adult Intelligence Scale – 3rd edition*
WCST-64 – *Wisconsin Card Sorting Test*
WMS-III – *Wechsler Memory Scale – 3rd edition*

1. INTRODUÇÃO

1.1. COGNIÇÃO SOCIAL

A cognição social (CS) compreende a capacidade de reconhecer, manipular e agir em função de informação socialmente relevante, alicerçada em sistemas neurais que processam e gerem a percepção de sinais sociais. A conexão deste aporte à motivação, emoção e comportamento adaptativo, permite construir representações abstractas das relações entre o indivíduo e os outros e utilizar flexivelmente tais representações para guiar o comportamento interpessoal (Adolphs, 2001). Uma disfunção na cognição social, da qual resultem, por exemplo, interpretações erradas de intenções, ou reacções idiossincráticas às emoções dos outros, irá compreensivelmente condicionar, de forma negativa e alargada, o funcionamento pessoal do indivíduo (Kern & Horan, 2010).

A teoria Darwiniana da evolução, baseada na luta pela vida e pela sobrevivência dos mais aptos, sendo biológica e empiricamente sustentável, é insuficiente para uma adequada compreensão da cooperação e comportamentos de grupo afins, intra ou até inter-espécie. A cooperação humana, largamente apoiada num cérebro dito social e filogeneticamente recente, tem motivado compreensível curiosidade e investigação empírica. Várias teorias têm procurado balizar o sucesso da cooperação humana à luz da pressão evolutiva (Axelrod & Hamilton, 1981), entre as quais se elencam, com particular relevo, 4 paradigmas que exploraremos em seguida:

- [1] selecção dos pares;
- [2] altruísmo recíproco;
- [3] sinalização sincera;
- [4] punição altruísta.

A hipótese de selecção dos pares postula que o sucesso evolutivo possa alicerçar-se na sobrevivência do património genético veiculado por familiares próximos; um determinado indivíduo poderia estar disposto a sacrifícios em termos vitais e de sobrevivência, se daí adviesse um benefício suficiente a um indivíduo geneticamente

próximo. A chamada *regra de Hamilton* estabelece que um determinado gene aumentará a sua frequência quando a proximidade genética a um determinado indivíduo receptor, multiplicada pelo benefício obtido por esse receptor, seja superior ao custo do indivíduo agente da interação; quanto maior a ligação genética, maiores os sacrifícios a que o Homem estará disposto a sujeitar-se (Hamilton, 1964).

Há, contudo, exemplos frequentes, inclusive no reino animal além dos primatas, de comportamentos de cooperação entre membros geneticamente afastados de uma espécie, ou até inter-espécies. Assim, a hipótese do altruísmo recíproco refere-se a gestos de um determinado organismo que, com redução temporária da sua energia ou capacidade de sobrevivência, maximiza o estado de outro organismo, suportado na expectativa de que, num futuro próximo, esse outro organismo possa devolver-lhe gesto similar ou outro tipo de retorno positivo; os comportamentos de *grooming* são um modelo paradigmático deste tipo de interação (Trivers, 1971).

Existem outros mecanismos cooperativos que terão por base expectativas de reciprocidade, ainda que não tangíveis ou focadas num determinado interlocutor. Tal é o caso da teoria da sinalização sincera, ao postular que determinados gestos altruístas, para com indivíduos não relacionados, possam beneficiar indirectamente o agente dessa oferta, ao construir-se uma reputação social positiva (Gintis, Smith, & Bowles, 2001); além de assinalar uma provável abundância de meios ou recursos, demonstrará as qualidades como aliado ou parceiro do agente da oferta, e poderá incentivar os interlocutores a envolverem-se em permutas de altruísmo recíproco. Uma tal reciprocidade indireta, relevante para a cooperação no seio de grandes grupos sociais e explanada inicialmente por Richard Alexander (Alexander, 1987), tem sido operacionalizada, mais recentemente, em modelos matemáticos de interação multinível (Pacheco, Santos, & Chalub, 2006).

Contudo, o *puzzle* evolucionário da cooperação humana não é explicado na sua plenitude pelo nepotismo subjacente à selecção dos pares ou aos argumentos autofocados da sinalização centrada ou do altruísmo recíproco; Fehr e Gächter procuraram colmatar este hiato conceptual, documentando experimentalmente a punição altruísta como mecanismo que favorece a cooperação humana (Fehr &

Gachter, 2002). Com efeito, existe uma tendência a punir indivíduos que violem princípios da cooperação, ainda que esse acto punitivo tenha custos para o indivíduo agente dessa punição, não retirando dela qualquer ganho material; emoções negativas dirigidas aos prevaricadores serão o mecanismo proximal subjacente à punição altruísta.

1.1.1. Dimensões e avaliação da cognição social

A CS representa um conceito multidimensional cujos principais processos neurocognitivos, e respectivos métodos de avaliação na doença mental grave, poderão sistematizar-se, segundo um consenso de peritos do *National Institute of Mental Health* (NIMH), em 5 domínios: [1] processamento emocional; [2] percepção social, [3] conhecimento social, [4] atribuições sociais e [5] teoria da mente - TdM (Caldeira, 2012; Green et al., 2008). Esta divisão conceptual, que tem colhido suporte no seio da comunidade científica interessada na área, enferma, naturalmente, de algumas limitações. Em primeiro lugar, foi notado que os limites entre dimensões são ténues e não absolutos, havendo certo grau de sobreposição entre elas: a identificação de emoções, sendo claramente um componente do processamento emocional, não se dissocia da TdM; mais evidentemente até, o conhecimento social sobrepõe-se à percepção social. Uma segunda limitação importante relaciona-se com a insuficiência destas dimensões para incluir tópicos habituais de estudo em amostras não-clínicas, como a empatia, preconceito, vieses cognitivos sociais, entre outros (Green et al., 2008).

Em linha com as limitações supramencionadas, e no seguimento da reflexão de outro grupo de peritos – *Cognitive Neuroscience for Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: CNTRICS* (Carter et al., 2009) – na área da cognição, incluindo a dimensão cognitiva social, o consenso da comunidade científica no que diz respeito às perturbações psicóticas tem consolidado uma sistematização dos domínios da cognição social e testes psicométricos que as organizam em 4 categorias, que utilizaremos doravante (Billeke & Aboitiz, 2013; Green & Horan, 2010):

- [1] processamento emocional – capacidade de perceber estímulos socioemocionais e uso adaptativo das emoções internas por eles geradas;
- [2] percepção social – capacidade de identificar papéis, regras e contextos no ambiente social, incluindo não apenas a percepção do comportamento individual de cada um, mas também da natureza das relações entre indivíduos;
- [3] estilo atributivo – forma como as pessoas tendem a inferir causa para eventos particulares;
- [4] teoria da mente – também designada mentalização, corresponde à capacidade de inferir, implícita ou explicitamente, intenções, estados emocionais e crenças dos outros.

A Teoria da Mente [TdM] foi postulada em 1978 pelos primatologistas David Premack e Guy Woodruff como a capacidade de inferir intenções, estados emocionais e crenças nos outros indivíduos e em si mesmo (Premack & Woodruff, 1978). As competências básicas da TdM estabelecem-se numa fase precoce do desenvolvimento humano (entre 3 e os 5 anos), sendo as perturbações do espectro do autismo exemplos paradigmáticos da sua disfunção, que também tem sido reportada em outras patologias psiquiátricas, como a SCZ (Fujiwara, Yassin, & Murai, 2015).

A investigação na área da CS tem também destacado o constructo afim de empatia, o qual se refere à capacidade de aferir o estado emocional de outra pessoa e de o atualizar internamente – “sentindo como”. A distinção entre um componente emocional e um cognitivo tem sido focada por vários autores; a empatia emocional consagraria a ocorrência de uma reacção emocional, p. ex. de compaixão, a tristeza observada, enquanto a empatia cognitiva se relacionaria com a percepção intelectual e abstracta do estado emocional observado num interlocutor, em grande correlação portanto com o conceito de TdM (Spreng, McKinnon, Mar, & Levine, 2009). Numa perspectiva mais dicotómica, poderemos fazer corresponder à TdM a apreensão dos estados mentais cognitivos (p. ex. crenças ou intenções) dos outros, enquanto que a empatia envolveria a compreensão dos seus estados emocionais (Fujiwara et al., 2015).

1.1.2. Bases neurais da cognição social

O substrato neural da CS tem sido objecto de investigação no domínio das neurociências, hipotetizando-se que assente numa rede complexa de áreas cerebrais, reconhecidamente envolvidas em processos cognitivos e emocionais: regiões pré-frontais (córtex pré-frontal (CPF) ventromedial e CPF dorsolateral), córtex cingulado anterior (CCA), amígdala, junção temporoparietal e ínsula (Adolphs, 2009; Cusi, Nazarov, Holshausen, Macqueen, & McKinnon, 2012). Uma esquematização modular destes processos está representada na **Figura 1**.

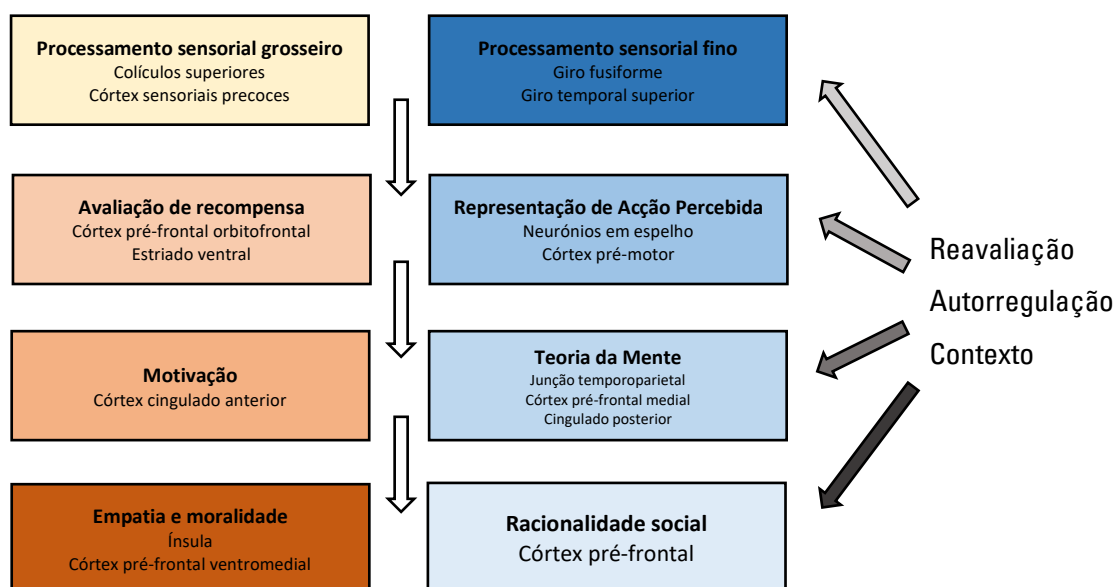


Figura 1. Cérebro social: bases neurais da cognição social (Adolphs, 2009).

Ochsner tentou sumarizar os dados referentes às bases neurais das capacidades emocionais e sociais, com o objectivo de criar um modelo heurístico; este conceptualiza um constructo de fluxo de processamento socioemocional, como conjunto de processos neurais e psicológicos associados quer à codificação de estímulos sociais e emocionais relevantes, quer à representação do seu significado e à construção de respostas a esses estímulos (Ochsner, 2008).

Uma premissa básica deste modelo consiste no entendimento de que os comportamentos sociais e emocionais dos seres humanos estão estreitamente interligados; desse modo, os processos estudados em disciplinas como as neurociências social – centrada nas bases neurais da cognição social – e afectiva – focada na procura do substrato neural da génese, percepção, geração e regulação das emoções – representam fenómenos similares, analisados sob diferentes perspectivas e metodologias (Caldeira, 2012).

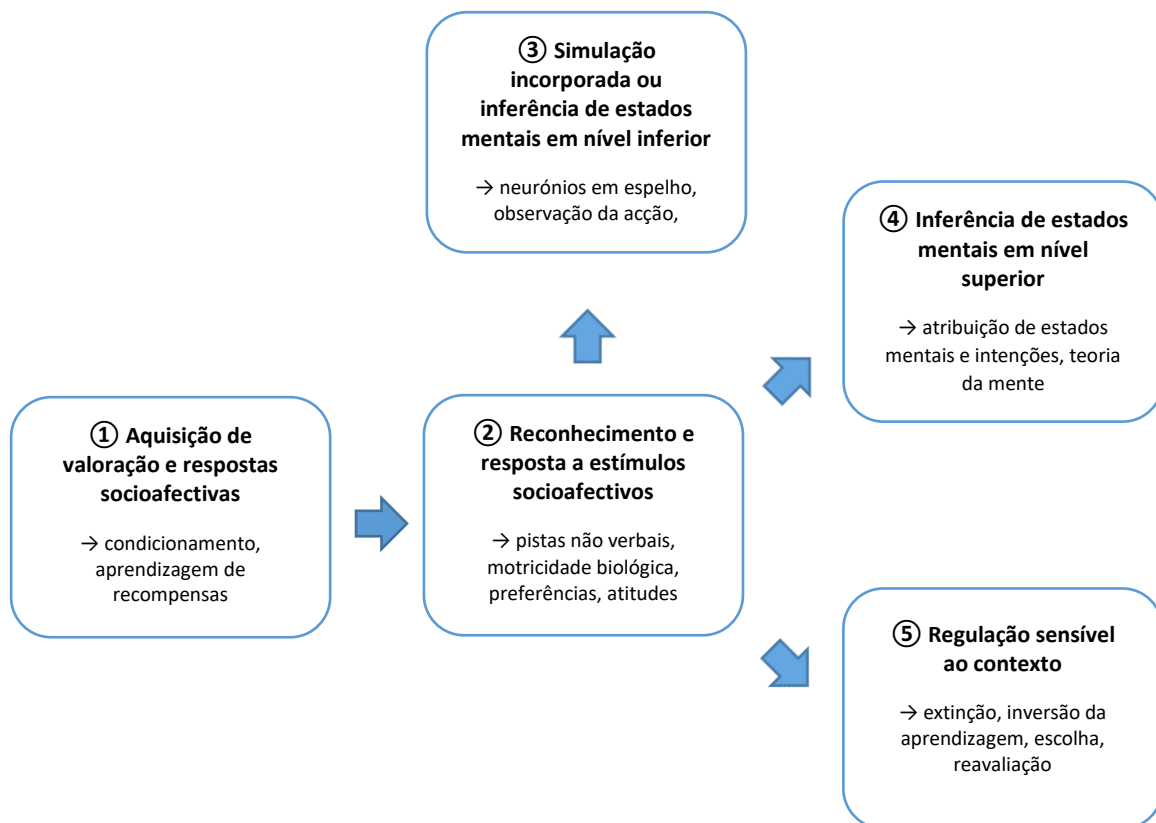


Figura 2. Principais constructos e competências nucleares da cognição socioemocional (Ochsner, 2008)

Os cinco constructos do modelo de Ochsner alinham-se segundo uma hierarquia genérica, envolvidos: na aprendizagem do valor de um estímulo – constructo 1; no subsequente reencontro desse estímulo e o reconhecimento do seu valor – constructo 2; compreendendo as crenças e sentimentos de uma pessoa-estímulo, que pode ser o próprio, numa forma de nível inferior, experiencial e *bottom-up* – constructo 3; ou de nível superior, atributiva e *top-down* – constructo 4; e regulação das respostas ao estímulo de uma forma adequada ao contexto – constructo 5 (Ochsner, 2008). Estes

constructos corresponderiam a categorias de capacidades cognitivas sociais e afectivas, associadas a conjuntos de sistemas neurais distintos, mas relacionados.

O **constructo 1** integra, pois, a aprendizagem do valor do estímulo - isto é, da sua valência positiva ou negativa - e da aquisição da resposta ao estímulo, que pode ser de evitamento ou de aproximação. As duas estruturas cerebrais principais implicadas são, respectivamente, a amígdala e o estriado ventral, filogeneticamente primitivas e que recebem múltiplas aferências perceptivas, além de se ligarem a sistemas autonómicos e neuromoduladores (Schultz, 2004). A interacção estas duas estruturas é importante na aprendizagem de associações afectivas mais complexas (Caldeira, 2012). Por outro lado, a informação da amígdala e do estriado ventral é enviada às regiões do CPF ventromedial e orbitofrontal, que têm um papel relevante na representação da valência afectiva do estímulo de acordo com mudanças contextuais; para além destas estruturas, também a ínsula participa na aprendizagem emocional baseada na amígdala e estriado (Ochsner, 2008).

O **constructo 2** refere-se ao reconhecimento e resposta ao estímulo socioemocional quando ele é reencontrado; além de estruturas ligadas ao constructo 1, como a amígdala, o estriado ventral, o CPF ventromedial e a ínsula, este processo cognitivo suporta-se também em regiões corticais posteriores, como o sulco temporal superior (STS), que tem um papel importante na identificação de pistas sociais não-verbais, respondendo à visualização de variadas formas de motricidade biológica humana, sobretudo faces e mãos (Gilaie-Dotan, Kanai, Bahrami, Rees, & Saygin, 2013; Ochsner, 2008; Pelphrey, Morris, Michelich, Allison, & McCarthy, 2005).

No **constructo 3**, ou simulação incorporada, está representada uma inferência de estados mentais em nível inferior, de forma experiencial, associada à capacidade de empatia e focalizada na representação perceptual, motora, visceral e afectiva. Este processo *bottom-up* é suportado por uma infraestrutura neural que envolve o córtex pré-motor, regiões parietais inferiores, a ínsula e o córtex cingulado anterior (Ochsner, 2008). Os chamados neurónios-espelho (*mirror neurons*) constituem a unidade funcional desta rede neural: circuitos nervosos que tendem a activar-se quer no desempenho de um acto motor, vivência emocional ou experiência álgica, quer na observação de um

terceiro a desempenhar o mesmo acto ou vivenciando experiências similares (Uddin, Iacoboni, Lange, & Keenan, 2007).

A já mencionada TdM, ou mentalização, corresponde ao **constructo 4**, de inferência de estado mentais em nível superior, baseada em representações semânticas, mais abstractas e categoriais, que suportam uma compreensão simbólica ou descritiva das crenças, comportamentos e experiências do outro ou do próprio, num processo *top-down*. A neuroimagem funcional tem associado a mentalização a regiões cerebrais como o CPF medial, a junção temporoparietal (JTP) e o giro pré-cúneo, muito ligadas à chamada *default-mode network* (DMN) (Carrington & Bailey, 2009; Schurz, Radua, Aichhorn, Richlan, & Perner, 2014). O CPF medial desempenha um papel pivot na TdM, contribuindo a JTP para a representação de crenças e o pré-cúneo para a autoconsciência (Ochsner, 2008); além destas regiões nucleares, o giro frontal inferior (GFI) e o sulco temporal superior (STS) são activados durante tarefas específicas mas relacionadas com a TdM – inferir emoções a partir da observação de olhos e expressões perioftálmicas e visualização de figuras geométricas animadas, respectivamente (Green, Horan, & Lee, 2015). Outras estruturas potencialmente associadas ao constructo 4 envolvem o córtex paracingular adjacente, o córtex cingulado posterior e o pólo temporal, este último associado ao conhecimento de emoções.

O último – **constructo 5** – dos módulos neurais propostos para a cognição socioemocional por Ochsner é o responsável pela regulação de respostas a estímulos de uma forma apropriada ao contexto. Assenta em estruturas filogeneticamente muito recentes na espécie humana – o córtex pré-frontal – e pode ser subtipada em 3 modalidades: [1] regulação baseada em descrições: recorre à linguagem, memória e atenção para reinterpretar o significado de um estímulo socioemocional, suportando-se no CPF dorsolateral e CPF medial dorsal; [2] regulação baseada em desfechos: remapeia e altera contingências aprendidas mediante experiência directa e suas consequências, associada ao funcionamento do CPF ventromedial; [3] regulação baseada em escolhas, ponderando vantagens e desvantagens das opções em causa, recorrendo a bases neurais partilhadas com as outras modalidades (Ochsner, 2008).

A relevância, em particular evolutiva, da CS tem sido sublinhada por vários autores e investigações empíricas na área das neurociências cognitivas e afectivas; a imagiologia funcional tem suportado a existência de redes neurais relativamente específicas para tarefas sociais e que constituirão a diferenciação última do cérebro humano.

Regiões anteriormente mencionadas como associadas à TdM teriam larga sobreposição anatomofuncional com a DMN, sistema associado à introspecção, com cognição autodirigida internamente, como na memória episódica (Sestieri, Corbetta, Romani, & Shulman, 2011). A DMN tende a activar-se em estados basais e de repouso, bem como após conclusão de tarefas cognitivas não-sociais, disruptando o funcionamento cognitivo não-social quando a sua activação persiste (Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008; Green et al., 2015). Neste contexto, foi hipotetizado que o cérebro humano esteja predisposto a activar redes neurais de mentalização, sempre que não comprometido com tarefas não-sociais (M. D. Lieberman, 2013).

Uma meta-análise de dados imagiológicos funcionais envolvendo tarefas de TdM identificou o CPF medial e regiões posteriores das junções temporoparietais como activadas em todas as tarefas, identificando ainda, além desta rede nuclear de TdM, activação do pré-cúneo, lobos temporais e *gyri* frontal inferiores (Schurz et al., 2014). Esta conclusão alinha-se com uma meta-análise anterior (F. Van Overwalle, 2009) incluindo mais de 200 estudos com ressonância magnética (RM) funcional envolvendo tarefas de cognição social, destacando as duas regiões-chave mencionadas: JTP e um sistema de neurónios 'espelho' a ela associado – *mirror neuron system* (MNS), encarregues de inferir intenções e estados emocionais a um nível relativamente inferior e imediato de representação perceptiva, e CPF medial como charneira de um módulo de integração de informação social longitudinal, alinhando-se com regras e normas sociais, com representações de nível superior, eminentemente cognitivas e abstractas -

Figura 3.

junção temporo-parietal

- sistema "neurónios-espelho"
- inferência de estados mentais, emocionais e intenções
- representação de nível inferior
- avaliação momentânea

córtex pré-frontal medial

- módulo integrativo de informação social
- reflexão sobre traços, normas e intencionalidade
- representação em nível superior
- avaliação longitudinal

Figura 3. Estruturas neurais-chave da cognição social: junção temporoparietal e córtex pré-frontal medial.

1.1.3. Teoria da Mente: bases neurais e paradigmas de activação

Tem sido proposta a existência de pelo menos 2 vias neurais subjacentes à TdM: (1) TdM implícita, surgindo numa fase precoce da infância (primeiros 2 anos de vida), independente de funções executivas e linguagem, e permitindo monitorização espontânea / automática de estados mentais, com extração rápida dos estados mentais de terceiros; (2) TdM explícita, emergindo mais tardiamente, com análise consciente de estados mentais externos, suportada já em funções executivas adicionais (Filmer, Fox, & Dux, 2019; Naughtin et al., 2017). Outras designações têm sido propostas na literatura, respectivamente, para TdM implícita e explícita: 'nível-inferior / nível-superior' (Apperly, 2010; Frith & Frith, 2008), 'espontânea / intencional' (Kestemont, Vandekerckhove, Ma, Van Hoeck, & Van Overwalle, 2012; Ma et al., 2011), 'automática / controlada' (Satpute & Lieberman, 2006) e 'tipo 1 / tipo 2' (Bohl & van den Bos, 2012).

A relativa heterogeneidade de achados neuroimagiológicos funcionais envolvendo TdM tem sido tópicos de debate; diferenças metodológicas, nomeadamente nos paradigmas de activação, poderiam naturalmente explicar parte dessa variância.

Saxe e Powell procuraram caracterizar as diferentes tipologias de estímulos verbais, sob a forma de histórias, que têm sido usadas no estudo da TdM, bem como as

estruturas neurais que preferencialmente recrutam (Saxe & Powell, 2006). Foram descritas três categorias: (1) aparência, descrevendo características físicas e sociais dos protagonistas; (2) somatoperceptivas, caracterizando estados internos e experienciais, e associadas a TdM mais precoce, de nível inferior; (3) ideativas, descrevendo pensamentos e raciocínio de indivíduos, e relacionadas com TdM de nível superior, filogeneticamente mais recente.

Uma revisão meta-analítica, por Molenberghs e colegas, de estudos de RM funcional envolvendo paradigmas de TdM demonstrou o recrutamento consistente da JTP e do CPF medial em todas as tipologias de teste, independentemente do tipo de pistas ou instruções, inferências ou estímulo (Molenberghs, Johnson, Henry, & Mattingley, 2016); uma classificação didática de diferentes paradigmas experimentais de TdM é apresentada no **Quadro 1**.

Tipo de pistas e instruções	Implícita	Filogeneticamente mais precoce e independente da linguagem e funções executivas; Nível inferior, espontânea ou automática.
	Explícita	Desenvolvimento mais tardio e dependente de domínios cognitivos como o controlo executivo; Nível superior, intencional ou controlada.
Tipo de inferência na mentalização	Cognitiva	Cognição “fria” envolvendo a compreensão das crenças, pensamentos ou intenções dos outros.
	Afectiva	Cognição “quente” referente à compreensão das emoções ou sentimentos de terceiros.
Modalidade do estímulo	Visual	Estímulos visuais envolvendo fotografias ou vídeos silenciosos.
	Verbal	Pistas verbais ou textos que acompanham vinhetas animadas.

Quadro 1. Classificação de paradigmas de Teoria da Mente
(Molenberghs et al., 2016)

Um denominador comum a vários paradigmas de TdM é a percepção de que as representações do mundo por um personagem são diferentes das do participante: dessa forma, ao questionar explicitamente alguém sobre a avaliação de outro interlocutor sobre um evento, é requerido a esse participante que iniba a sua própria

perspectiva (Corradi-Dell'Acqua et al., 2020). Já em paradigmas de TdM implícita, apenas a disfunção da JTP parece prejudicar desempenho, sugerindo que o dano do CPF seja sobretudo notado quando o estado mental previsto contraste explicitamente com o do participante, restringindo de algum modo à TdM explícita o contributo do CPF (Corradi-Dell'Acqua et al., 2020; Samson, Apperly, Chiavarino, & Humphreys, 2004; Samson, Apperly, Kathirgamanathan, & Humphreys, 2005).

Relativamente ao suporte anatómico dos dois subconstructos de TdM – implícita e explícita alguns autores têm proposto a existência de vias relativamente distintas, em concreto: um sistema explícito, alicerçado no CPF lateral, córtex parietal lateral, CPF medial, CCA rostral e lobo temporal medial; por contraste, um sistema implícito relacionado com amígdala, gânglios da base, CPF ventromedial, CCA dorsal e córtex temporal lateral (Satpute & Lieberman, 2006). Foi também hipotetizado que não exista uma dicotomização anatomofuncional tão evidente, havendo, isso sim, regiões anatómicas fundamentais, comuns aos dois subtipos de TdM: os já mencionados CPF medial e a JTP (Molenberghs et al., 2016; Frank Van Overwalle & Vandekerckhove, 2013).

Conforme postulado na hipótese do cérebro social (Dunbar, 1998), a compreensão das intenções dos outros foi uma força evolutiva no desenvolvimento do cérebro em diversas espécies de primatas, particularmente no homem, sendo inquestionáveis os benefícios filogenéticos em recém-nascidos humanos de uma TdM de funcionamento precoce. De entre as duas regiões principais que suportam a TdM, a JTP demonstrou contribuir de forma mais abrangente, não apenas para a TdM explícita, mas para o processamento implícito, tão precocemente quanto em recém-nascidos pré-verbais com 7 meses de idade (Filmer et al., 2019; Hyde, Simon, Ting, & Nikolaeva, 2018). Foi demonstrado que tarefas experimentais envolvendo a avaliação emocional de movimentos biológicos recrutam a região posterior do STS e os córtices supramarginais (Green, Lee, & Ochsner, 2013; Heberlein, Adolphs, Tranel, & Damasio, 2004).

A JTP, em conjunto com a parte posterior do sulco temporal superior (STSp), foi considerada como um *hub* de emergência filogenética recente, responsável pela coordenação de múltiplas redes neurais necessárias à exploração de contextos sociais dinâmicos e complexos, típicos da experiência social humana, designado como

complexo JTP-STSp (Patel, Sestieri, & Corbetta, 2019). Patel e colegas realizaram uma revisão integrativa do funcionamento e evolução filogenética do complexo neural JTP-STSp: área compreendida entre o lobo parietal inferior e a região posterior do STS, no eixo dorso-ventral, e entre o giro angular e a região do giro supramarginal, no eixo caudal-rostral (Patel et al., 2019) – **Figura 4**. Os autores propuseram este complexo neural como base de um terceiro sistema frontoparietal de processamento, subjacente ao incremento de competências sociais da espécie humana, aproximando regiões envolvidas no processamento do movimento biológico (p. ex. STSp), nodos da TdM, nodos de redes atencionais, e outras áreas relevantes para processamento socioemocional (Patel et al., 2019).

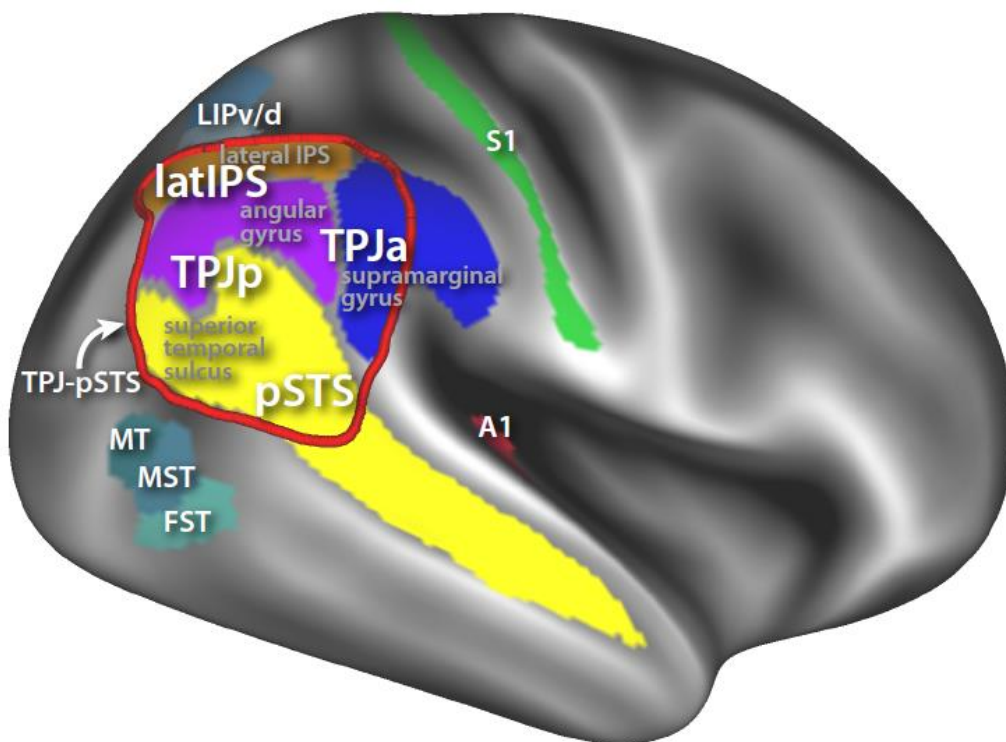


Figura 4. Região neural reunindo a junção temporoparietal e sulco temporal superior posterior - *complexo JTP-STSp*. Adaptado com autorização de Patel et al., 2019.

Legendas: latIPS – sulco intraparietal lateral; TPJa – região anterior da junção temporoparietal; TPJp – região posterior da junção temporoparietal; pSTS – região posterior do sulco temporal posterior; complexo temporal medial: MT – temporal médio; MST – temporal superior medial; FST – temporal superior *fundus*; A1 – córtex auditivo; S1 – córtex somatossensorial; LIPv/d – áreas parietais atencionais/oculomotoras.

É de assinalar que o complexo JTP-STSp é uma das últimas regiões cerebrais a finalizar o seu desenvolvimento, com maturação no adulto jovem, de forma comparável ao CPF (Hill et al., 2010; Sotiras et al., 2017). Trata-se de uma região de grande expansão cortical pós-natal, sendo pois menos madura aquando do fim da gestação, em que a maturação mais lenta, ao longo do neurodesenvolvimento, se vem a correlacionar com maior complexidade celular no cérebro adulto (Hill et al., 2010). É também uma das regiões com maior variância morfológica inter-individual, característica também relacionada com a sua maturação tardia e origem filogenética recente (Croxson, Forkel, Cerliani, & Thiebaut de Schotten, 2018; Patel et al., 2019).

O complexo JTP-STSp recebe informação relacionada com expressões faciais emocionais, de diferentes regiões corticais, e outros sinais de movimento biológico (movimento corporal, olhar) via STSp, operações de TdM via JTPp, dados atencionais via JTPa, e sinalização de familiaridade e recuperação de experiências prévias via lobo parietal inferior: giro angular (GA) e sulco intraparietal (SIP) lateral (Kravitz, Saleem, Baker, & Mishkin, 2011; Patel et al., 2019). Ancorando tal conjunto de funções, o complexo JTP-STSp seria um *hub* num sistema de processamento híbrido, *top-down/bottom-up*, responsável pela deteção rápida e manejo de pistas sociais, necessárias a guiar a exploração do ambiente social, e gerir a interacção com o mesmo (Corbetta, Patel, & Shulman, 2008; G. H. Patel et al., 2019; Serences et al., 2005).

Na região cerne JTP, nomeadamente na JTP direita, têm sido descritas 3 sub-regiões com suporte em estudos estruturais e de conectividade (Bzdok et al., 2013; Mars et al., 2012), funcionando como um *cluster*: JTP anterior, JTP posterior e lobo parietal inferior (LPI).

A JTP anterior possui robusta conectividade com o CPF ventral e ínsula anterior, dinamizando com elas uma rede atencional ventral, reorientando a atenção para estímulos ambientais relevantes (Corbetta et al., 2008; Mars et al., 2012). Esta função de realocação da atenção, tenderia a interromper a atividade decorrente na rede atencional dorsal, localizada no lóbulo parietal superior e no córtex frontal dorsal, por regra focada em objetivos mentais presentes e informação pré-existente *top-down* (Astafiev, Shulman, & Corbetta, 2006; Corbetta & Shulman, 2002). Foi proposto que a JTP

seja uma das fontes neurais da onda P300, associada ao reconhecimento de eventos salientes, nomeadamente do seu componente P3b; a redução de amplitude deste potencial evocado tem sido uma das anomalias fisiológicas mais robustamente associadas à esquizofrenia (Mars et al., 2012; Turetsky et al., 2015).

De forma sumária, Bzdok e colegas propuseram uma simplificação das funções de JTP anterior e JTP posterior, alocando-as, respectivamente, à necessidade de centrar atenção no mundo exterior ou no eu / vivências interiores (Bzdok et al., 2013). Assim, a JTP anterior integraria uma rede atencional orientada para o exterior, dirigida a estímulos, participando na atenção a ocorrências salientes e respostas comportamentais; já a JTP posterior faria parte de uma rede atencional orientada para o interior, independente de estímulos, envolvida em operações mentais alicerçadas em experiência prévia, antecipando cenários relevantes para TdM (Bzdok et al., 2013).

Na JTP anterior, nomeadamente na sua vertente mais ventral, encontramos o contributo específico do giro supramarginal (GSM). Ao usarmos o *eu* como um referencial para a avaliação dos outros e seus estados mentais, a utilização de uma projeção autorreferenciada em situações inapropriadas poderia conduzir a avaliações erróneas; uma experiência de Silani e colegas confirmou a existência de um *viés emocional egocêntrico*, no qual as avaliações dos estados mentais dos outros eram influenciadas pelo próprio estado emocional, sempre que este era incongruente com o do interlocutor com o qual se estava a empatizar; a supressão fisiológica de tal viés associou-se a maior activação do GSM direito (Silani, Lamm, Ruff, & Singer, 2013). Uma análise de conectividade *resting-state* demonstrou robusta conectividade funcional do GSM direito com regiões associadas à empatia, como o córtex cingulado médio, ínsulas anteriores, giro frontal inferior e CPF dorsolateral (Steinbeis, Bernhardt, & Singer, 2015).

A JTP posterior sobrepõe-se significativamente à porção ventroanterior do nodo no giro angular (GA) da DMN, rede que se inativa tendencialmente durante tarefas que exijam atenção a estímulos externos, e que tem grande similaridade topográfica com a rede neural de TdM (Patel et al., 2019).

Foi proposto que o córtex parietal inferior (CPI), incluindo GSM e GA, integre um subsistema atencional *bottom-up* que medeia a alocação automática da atenção a

informação relevante para tarefas, sobretudo que envolvam recuperação de memórias (Ciaramelli, Grady, & Moscovitch, 2008; Seghier, 2013). Importará contextualizar que foi proposta a existência de duas grandes redes, nos sistemas de controlo atencional (Corbetta et al., 2008; Patel et al., 2015): dorsal, compreendendo os campos visuais frontais (*frontal eye-fields* – FEF – área de Brodmann 8) e os sulcos intraparietais (IPS); ventral, contendo a porções caudal do giro supramarginal direito (área de Brodmann 40) e posterior do giro temporal superior (área de Brodmann 22).

De modo análogo ao GSM, as funções específicas do GA excedem em muito a mera modulação atencional de nível inferior. A JTP posterior participa na construção de modelos preditivos sobre movimentos, nomeadamente biológicos, numa escala temporal além do futuro imediato, mas também de modelos preditivos das crenças e estados mentais dos outros; tem extensa conectividade, entre outras regiões da DMN e TdM, com o CPF medial, envolvido na construção de predições para escalas temporais ainda mais alargadas (Geng & Vossel, 2013; Patel et al., 2019).

Em termos filogenéticos, será uma área menos recente que a JTP anterior / GSM, encontrando-se algumas similitudes com unidades neurais evidentes em macacos (Patel et al., 2019). A activação do giro angular, bilateralmente, foi verificada perante variados paradigmas de TdM, verbais e não-verbais, envolvendo desde o acesso a memória episódica ou semântica, atribuição externa de agência ou inferências sobre intencionalidade humana durante discurso (Seghier, 2013); o seu contributo para a cognição social parece ser o de suportar o acesso a representações mentais e de agilizar tomadas de decisão face a associações contextuais.

1.2. COGNIÇÃO SOCIAL NA ESQUIZOFRENIA E DOENÇA BIPOLAR

Nos trabalhos seminais de Eugene Bleuler sobre a esquizofrenia (SCZ), há quase um século, era patente a sua perspectiva da disfunção cognitiva como dimensão nuclear dessa perturbação psicótica; implícita até na designação que ele próprio cunhou da doença: esquizofrenia – cisão da mente. Por outro lado, essa perspectiva também foi consubstanciada na sua definição de sintomas fundamentais – essencialmente cognitivos, distintos contudo do que era observável nas demências ditas orgânicas (Bleuler & Kline, 1952; Green & Harvey, 2014).

Não obstante, os critérios diagnósticos hodiernos de esquizofrenia assentam, em grande medida, nos sintomas ditos positivos, essencialmente alterações da percepção (delírios) e do conteúdo do pensamento (delírios), com base nos prescipientes contributos de Emil Kraepelin e Kurt Schneider. Apesar da emergência dos primeiros fármacos antipsicóticos, nos anos 50 do século passado, e subseqüentes alternativas psicofarmacológicas de crescente efetividade, uma porção importante de doentes com esquizofrenia enfrenta ainda dificuldades substanciais no atingimento de papéis sociais e ocupacionais normativos. As últimas duas décadas de investigação clínica e cognitiva em SCZ constituíram um ponto de viragem quanto ao reconhecimento inequívoco da disfunção cognitiva social no funcionamento e qualidade de vida destes indivíduos (Madeira et al., 2016).

Com efeito, tem sido relevada a contribuição da CS na limitação funcional associada a doenças mentais graves, não apenas na SCZ, mas também na doença bipolar (BPD), registando-se, nos últimos anos, contributos nesta área: desde um melhor esclarecimento das suas bases neurais até à objetivação deste domínio como potencial alvo terapêutico nos indivíduos afetados (Cusi et al., 2012; Roberts & Penn, 2013). Os défices na CS em doentes BPD foram associados a pior funcionamento e desvantagem psicossocial (Lahera et al., 2012). Também em doentes com SCZ, de forma não redundante com a neurocognição, défices na CS parecem condicionar de forma determinante o funcionamento, constituindo o mais importante preditor de prejuízo funcional (Couture, Penn, & Roberts, 2006).

O significativo impacto funcional atribuído às formas clinicamente graves de BPD e SCZ e a mortalidade precoce também conhecida nestas condições, encontra contraponto na sua prevalência relativamente elevada (1% SCZ, 1% BPD), em doenças cuja hereditabilidade é particularmente significativa (~60-80%), constituindo (o que alguns autores designaram um paradoxo evolutivo (van Dongen & Boomsma, 2013).

Os trabalhos do *Psychiatric Genomics Consortium* reportaram variantes genéticas de risco comuns a BPD, SCZ e perturbações do espectro do autismo – o arquétipo da disfunção na cognição social (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics, 2013). No último estudo deste consórcio - avaliação *genome-wide* de múltiplos *single-nucleotide polymorphisms* (SNPs) - foi elevada a correlação genética existente entre BPD e SCZ (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics et al., 2013). Com efeito, estas 2 doenças mentais, separadas, classicamente, de acordo com uma dicotomia postulada por Emil Kraepelin, parecem partilhar um fundo genético comum; a evidência mais recente favorece uma distinção de natureza mais dimensional que categorial entre as duas entidades nosológicas (Craddock, O'Donovan, & Owen, 2009).

Em termos epidemiológicos, além do conhecido *Roscommon Family Study* (Kendler et al., 1993) ter assinalado a co-segregação de SCZ e BPD, o estudo mais importante teve origem na Suécia, com base num grupo populacional de mais de 9 milhões de indivíduos (Lichtenstein et al., 2009). A avaliação de mais de 2 milhões de famílias, e respectivos riscos para ocorrência de SCZ e BPD em familiares biológicos e adotivos, permitiram estimar que efeitos genéticos partilhados entre as duas doenças estariam na base de 52% e 69%, respectivamente, da variância genética destas psicoses clássicas.

Sendo naturalmente desafiante a sistematização - exercício que envolve necessariamente algum grau de simplificação – de um conceito como a cognição social, o anteriormente mencionado consenso do NIMH (Green et al., 2008) tem reunido suporte na comunidade científica, em linha com a criação e utilização da Bateria Cognitiva de Consenso (MCCB) do projeto *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS), desenvolvida para ser utilizada na SCZ.

Atendendo à separação mais dimensional que categorial entre SCZ e BPD, foi considerado que a MCCB representasse um ponto de partida satisfatório para avaliar os

défices cognitivos nos estudos de investigação na perturbação bipolar, sendo a Bateria para a Avaliação da Neurocognição da *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD-BANC) muito similar (Yatham et al., 2010). Contudo, o consenso da *International Society for Bipolar Disorders* assinalou a necessidade de tarefas de funcionamento executivo e de aprendizagem verbal mais complexas na avaliação neurocognitiva em doentes BPD, assinalando também a utilidade incerta dos testes de cognição social da MCCB nesta população clínica (Caldeira, 2012; Yatham et al., 2010). Com efeito, embora uma recente revisão meta-analítica sobre a utilização da MCCB na avaliação neurocognitiva em doentes BPD tenha suportado a sua validade (Bo et al., 2017), a primeira aplicação comparativa da MCCB em populações de SCZ e BPD reportou insuficiências na avaliação da cognição social em doentes BPD, levando à recomendação pelos autores da adição de medidas específicas para dimensões da CS, como o processamento emocional e a teoria da mente; de assinalar que a amostra de doentes BPD em estudo incluía exclusivamente indivíduos com história de sintomas psicóticos (Sperry et al., 2015).

1.2.1. Cognição social na Esquizofrenia

Na SCZ os défices na cognição social estarão presentes desde fases pré-psicóticas (Barbato et al., 2015), mantendo-se evidentes em períodos de aparente remissão sintomática (Green, Bearden, et al., 2012). As qualidades tipo-traço desta disfunção cognitiva levaram à sugestão da sua utilização como endofenótipo candidato a uma melhor compreensão fisiopatológica da doença (Green et al., 2008) e, com relevância clínica, à melhor caracterização dos défices cognitivos na SCZ como oportunidade para intervenções remediativas focadas e orientadas para a recuperação (Kurtz, Gagen, Rocha, Machado, & Penn, 2016).

Uma meta-análise de Savla e colegas, envolvendo 112 estudos e 3908 indivíduos com SCZ, reportou prejuízo nas várias dimensões da cognição social conforme o consenso do NIMH: processamento ($g=0.88$) e percepção ($g=0.88$) emocional, percepção social ($g=1.04$) e TdM (0.96) (Savla, Vella, Armstrong, Penn, & Twamley, 2013). No conhecimento social não foi evidente disfunção significativa; tal domínio, estando

menos estudado na SCZ, poderá estar menos comprometido por se associar a conhecimento declarativo e competências cognitivas “frias”, além de sujeito a efeito-teto nas medidas psicométricas habituais.

No respeitante ao **processamento emocional**, a maioria dos estudos tem identificado prejuízo no reconhecimento e processamento de emoções faciais, sendo contudo variáveis os resultados em função da emoção em causa; havendo relatos de dificuldades no processamento de emoções positivas, como a felicidade, os achados mais consistentes envolvem emoções negativas (Grave, Soares, Martins, & Madeira, 2017). Apesar da heterogeneidade de desenhos experimentais e paradigmas usados para explorar este assunto, uma meta-análise de Kohler e colegas reportou um défice significativo no processamento emocional de faces em indivíduos com SCZ (Kohler, Walker, Martin, Healey, & Moberg, 2010). Numa investigação recente explorámos a interferência de expressões faciais numa tarefa de atenção seletiva em indivíduos com perturbações psicóticas do espectro da SCZ; a identificação de uma letra-alvo num conjunto de letras distratoras era mais prejudicada, face a controlos, pela presença no campo visual periférico de faces positivas, comparativamente a faces neutras ou de raiva (Grave, Soares, Morais, Rodrigues, & Madeira, 2017).

A nível da **mentalização**, por exemplo, uma meta-análise reportou que existirão défices identificáveis logo num primeiro episódio psicótico (PEP) de efeito assinalável (Cohen $d=1.0$), mas também de severidade intermédia entre controlos saudáveis e PEP em familiares não afetados ($d=0.37$) e indivíduos com estados mentais de alto-risco para psicose ($d=0.45$), comparável com outros défices cognitivos patentes nestes grupos (Bora & Pantelis, 2013). Uma outra meta-análise envolvendo 29 estudos e um total de 3561 familiares em 1º grau de indivíduos com SCZ documentou défices moderados na CS, suportando as características endofenotípicas desta disfunção (Lavoie et al., 2013).

Em suma, os indivíduos com SCZ padecem de disfunções específicas na cognição social, não atribuíveis apenas a alterações neurocognitivas gerais, e que envolvem não só a percepção de estímulos sociais, mas também a compreensão de estados mentais de terceiros e as interações sociais (Billeke & Aboitiz, 2013). Tais défices estão presentes em toda a história natural da doença, incluindo fases prodrómicas.

O anteriormente mencionado estudo de Barbato e colaboradores – o *North American Prodromal Longitudinal Study*, que acompanhou 675 indivíduos com estados mentais de alto risco para psicose, documentou prejuízo significativo da cognição social (TdM e percepção social), sem associação com a gravidade dos sintomas (positivos ou negativos), e mesmo quando controlado o quociente de inteligência (Barbato et al., 2015). E embora a investigação sobre cognição social em fases iniciais do processo esquizofrênico tenha incidido sobretudo nas áreas do processamento emocional e da TdM, a evidência disponível sugere a existência de disfunção precoce, inclusive desde a fase pré-psicótica, com exceção do estilo atributivo, domínio no qual os estudos em indivíduos de alto risco para psicose têm reportado achados inconsistentes (Lysaker, Dimaggio, & Brüne, 2014).

1.2.2. Cognição social na Perturbação Bipolar

A natureza fásica da BPD não exclui a persistência de manifestações subclínicas ou prejuízo funcional interepisódico; se por um lado é sabido que até 60% dos doentes não recuperam o seu nível de funcionamento prévio durante a eutímia (DeBello, Hanseman, Adler, Fleck, & Strakowski, 2007), com deterioração psicossocial persistente, existe uma perspectiva prognóstica mais favorável face a doentes SCZ. Contudo, existe um substancial hiato clínico-funcional, permanecendo por explicar uma parte importante dessa variância (Lahera et al., 2012).

Uma meta-análise de 2011 envolvendo 31 estudos sobre **processamento emocional** em doentes BPD reportou déficit moderado na identificação e discriminação de emoções faciais, similar ao presente na depressão unipolar, com características tipo-traço, sendo portanto estável e não explicada, na sua grande maioria, por sintomas afetivos (Kohler, Hoffman, Eastman, Healey, & Moberg, 2011). Samamé e colegas, numa meta-análise de 2012, assinalaram também um déficit de efeito moderado ($d < 0.50$) no reconhecimento emocional em doentes BPD (Samame, Martino, & Strejilevich, 2012).

Relativamente à **mentalização**, o desempenho de doentes BPD em tarefas de TdM foi objecto de uma recente meta-análise de Bora e colegas (Bora, Bartholomeusz, &

Pantelis, 2016), suportando défices significativos face a amostras controlo; tal disfunção compromete vários subdomínios da TdM, sendo evidente na eutimia ($d=0.50$), embora mais severa em episódios agudos ($d=1.23$), associando-se em particular a sintomas maníacos, bem como a disfunção neurocognitiva geral. A supramencionada meta-análise de Samamé e colegas sobre cognição social em doentes BP avaliou também a dimensão da TdM, reportando disfunção de dimensão moderada: $0,50 < d < 0,80$ (Samame et al., 2012).

Uma revisão meta-analítica posterior (Samame, Martino, & Strejilevich, 2015) procurou quantificar a magnitude da disfunção cognitiva social em indivíduos com BP face a controlos saudáveis: não se verificando prejuízo no reconhecimento emocional de 3 emoções básicas – alegria, tristeza e raiva, houve diferenças pequenas na identificação das restantes emoções básicas – medo, nojo e surpresa, provas de TdM (*Reading the Mind in the Eyes Test* e *Hinting Task*) e inteligência emocional (*Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test*), e moderada no *Faux Pas Test*. Nas pequenas a moderadas diferenças entre indivíduos com BP e saudáveis, o prejuízo parece ser mais significativo no raciocínio sobre estados mentais que na sua descodificação.

Apesar da evidência acumulada quanto à neuroprogressão da doença bipolar em termos de defeito cognitivo, a meta-análise de Bora e colegas sobre TdM na BPD não documentou relação entre gravidade de défices na TdM e maior duração de doença, ou idade de início mais precoce, o que se pode justificar pela menor disponibilidade de investigação em primeiros episódios afetivos ou até populações em risco para BPD (Bora et al., 2016).

1.2.3. Estudos comparativos da cognição social na Esquizofrenia e Perturbação Bipolar

Duas meta-análises recentes (Bora et al., 2016; Samame et al., 2012) reportaram, de forma consistente, prejuízo da cognição social em indivíduos BPD face a controlos, com efeitos de dimensão média ($0.5 < d < 0.8$), de forma relativamente comparável à gravidade dos défices neurocognitivos; estes achados foram descritos como sugestivos de diferenças mais quantitativas que qualitativas entre BPD e SCZ no respeitante à

cognição social, sendo o desempenho de indivíduos BPD intermédio face ao esperado em controlos e em doentes com SCZ (Bora & Pantelis, 2016). Apesar de se registar maior deterioração na população com SCZ, alguma evidência sugeriu que o subdomínio da cognição social poderá estar comprometido com maior similitude nas duas doenças (Donohoe et al., 2012), algo que não foi consubstanciado numa investigação de Lee e colaboradores (Lee et al., 2013).

Era até recentemente escassa a literatura envolvendo trabalhos que tenham comparado, diretamente, dimensões de cognição social e neurocognição entre populações clínicas de BPD e SCZ (Addington & Addington, 1998; Baez et al., 2013; Caletti et al., 2013; Donohoe et al., 2012; Goghari & Sponheim, 2013; Ibanez et al., 2014; J. Lee et al., 2013; Nitzburg, Burdick, Malhotra, & DeRosse, 2015; Ruocco et al., 2014; Thaler, Allen, Sutton, Vertinski, & Ringdahl, 2013; Vaskinn et al., 2007). Contudo, a maioria desses estudos enferma de várias limitações:

- a) recorreram exclusivamente a avaliações clínicas e neuropsicológicas, sendo que apenas Ibanez e colaboradores dispuseram de correlatos neurofisiológicos - potenciais evocados (Ibanez et al., 2014);
- b) amostras nem sempre representativas (p. ex. os estudos de Baez e Ibanez incluíram apenas doentes BPD tipo II (Baez et al., 2013; Ibanez et al., 2014);
- c) a própria caracterização clínica e fenotípica foi relativamente imprecisa e insuficiente: poucos estudos aferiram a existência de sintomas psicóticos prévios nos doentes BPD, permanecendo por explorar correlatos clínicos relevantes (p. ex. suicidalidade).

Uma sinopse dos estudos mencionados poderá ser encontrada na **Tabela 1**.

Tabela 1. Estudos comparativos da cognição social em indivíduos com esquizofrenia (SCZ) ou perturbação bipolar (BP)

Estudo	Amostra	Avaliação neurocognitiva	Cognição social	Neurofisiologia	Principais achados
(Addington & Addington, 1998)	N=40 SCZ; 40 BPD (DSM-III); 40 CTR	Atenção sustentada (CPT); tarefa de Rey-Osterrieth	Reconhecimento emocional e identificação de faces (TFT)	Inexistente	SCZ com pior desempenho nas medidas de identificação emocional que BPD ou CTR saudáveis
(Baez et al., 2013)	N=15 SCZ; 15 BPD tipo II; (DSM-IV); 30 CTR	Funções executivas (IFS);	Reconhecimento emocional (EM); percepção social (TASIT); empatia (EPT); conhecimento social (SNQ)	Inexistente	SCZ e BPD com pior desempenho no reconhecimento emocional (negativo); Défices nas amostras clínicas em tarefas de cognição social mais contextuais, particularmente na SCZ
(Bora, Veznedaroglu, & Vahip, 2016)	N=54 SCZ; 43 BPD (DSM-IV); 27 CTR	Funções executivas (SCWT; WCST);	TdM (RMET, Hinting Task)	Inexistente	Análise de classes-latentes sugeriu a existência de um grupo importante (~60%) de doentes SCZ e BPD comparáveis entre si quanto a desempenho; o 'cluster' de disfunção grave na TdM incluía maioritariamente SCZ, com predomínio de sintomas negativos
(Caletti et al., 2013)	N=30 SCZ, 18 BPD, 18 CTR	Bateria cognitiva (BACS)	TdM (RMET, Faux Pas Test)	Inexistente	Pior desempenho em BPD e SCZ face a controlos, havendo maior disfunção nestes últimos, bem como pior funcionamento
(Donohoe et al., 2012)	N=102 BPD; 208 SCZ (DSM-IV); N=132 CTR	Inteligência (WAIS-III); atenção (CPT); memória episódica (WMS) e de trabalho (CANTAB)	Mental state decoding (RMET); mental state reasoning ability (HT); estilo atributivo (IPSAQ);	Inexistente	Desempenho inferior em BPD no RMET, comparável a SCZ; BP com défices mais subtis no HT, menos graves que na SCZ
(Goghari & Sponheim, 2013)	N=27 SCZ; 16 BPD tipo I; 30 CTR	Subtestes da WAIS-III	Processamento emocional (Facial Recognition Task)	Inexistente	Défice em SCZ no reconhecimento de faces de raiva; maior probabilidade em BPD e SCZ de confundir raiva como medo
(Ibanez et al., 2014)	N=15 SCZ; 13 BPD tipo II; 41 CTR	Inteligência (RPM); velocidade de processamento (TMT-	TdM: inferência emocional (RMET); TdM: componentes cognitivo e afetivo (FPT).	EEG com avaliação de N170	Prejuízo do processamento emocional de faces em BPD e SCZ, com maior gravidade na SCZ, presente também a nível da N170; prejuízo do processamento emocional semântico em BP.

		A); funções executivas (TMT-B);			
(Lee et al., 2013)	N=68 BPD; 38 SCZ; 36 CTR	Bateria cognitiva (MATRICS Consensus Cognitive Battery)	Reconhecimento emocional (FART); regulação emocional (MSCEIT); empatia (EAT); outros: TASIT – part III, SRMT	Inexistente	SCZ com prejuízo da CS, sendo o desempenho em BP comparável a CTR; prejuízo menos significativo da CS na BPD face à disfunção neurocognitiva não-social, com padrão inverso nos doentes SCZ; no cômputo geral, o desempenho cognitivo de BP teve performance intermédia entre CTR e SCZ
(Nitzburg et al., 2015)	N=537 SSZ; 122 BPD; 309 CTR	Bateria cognitiva (MATRICS Consensus Cognitive Battery)	Regulação emocional (MSCEIT);	Inexistente	SCZ com défice na CS, não evidente em doentes BP com ou sem sintomas psicóticos.
(Ruocco et al., 2014)	N= 297 SCZ; 130 SZA; 248 BPD; 332+223+286 FNA; 380 CTR	Inexistente	Reconhecimento emocional (ER-40)	Inexistente	Presença de défices nos probandos, de forma crescente entre BPD, SZA e SCZ, sobretudo na avaliação de faces de medo, alegria e tristeza; doentes e FNA com défices comparáveis envolvendo a apreciação de faces neutras ou de raiva.
(Thaler et al., 2013)	N=48 BPD; 30 SCZ; 24 CTR	Inteligência (versão breve da WAIS-III)	Reconhecimento emocional (BLERT); TdM (RMET; Hinting Task); Percepção social (AIPSS)	Inexistente	SCZ com défice na CS, quer a nível da TdM que no reconhecimento emocional; na amostra BPD, os doentes com sintomas psicóticos, tinham desempenho inferior aos CTR, enquanto que na ausência de história de psicose apenas nas tarefas de TdM foram evidentes défices
(Vaskinn et al., 2007)	N=31 SCZ; 21 BPD (DSM-IV); N=31 CTR	Inteligência (WASI)	Reconhecimento emocional (FEIT; VEIT)	Inexistente	BPD sem prejuízo do processamento emocional, reduzido a nível auditivo na SCZ; desempenho superior na população feminina com SCZ, sem que houvesse diferenças de género nos BPD
<p>BPD – Perturbação bipolar; CTR – controlos; CS – Cognição social; SCZ – Esquizofrenia. SSZ – Perturbações do espectro da esquizofrenia; TdM – Teoria da mente.</p> <p>AIPSS – Assessment of Interpersonal Problem Solving Skills; BACS – Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; BLERT – Belle-Lysaker Emotion Recognition Task; CANTAB – Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CPT – Continuous performance task; EAT – Empathic accuracy task; EPT – Empathy for Pain Task; ER-40 – facial emotion recognition from the University of Pennsylvania Computerized Neurocognitive Test Battery; FART – Facial affect recognition task; FEIT – Face Emotion Identification Test; FPT – Faux Pas Test HT – Hinting Task; IFS – INECO frontal screening; IPSAQ – Internal, Personal, and Situational Attributions Questionnaire; MSCEIT – Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test; RMET – Reading the Mind in the Eyes Test; RPM – Raven’s Progressive Matrices; SCWT – Stroop Color Word Test; SNQ – Social Norms Questionnaire; SRMT – Self-referential memory task; TASIT - The Awareness of Social Inference Test; TMT-A – Trail Making Test – Part A; TMT-B – Trail Making Test – Part B; VEIT – Voice Emotion Identification Test; WAIS-III – Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd edition; WASI – Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; WCST – Wisconsin Card Sorting Test; WMS – Wechsler Memory Scale.</p>					

Uma recente revisão meta-analítica (E. Bora & Pantelis, 2016) sobre cognição social na SCZ e BPD sintetizou que a diferença intergrupar é mais quantitativa, que qualitativa ou discriminante; haverá portanto padrões similares nos defeitos neurocognitivos e cognitivos sociais identificados nestas doenças, sendo potencialmente atribuível à maior proporção de homens e à maior severidade de disfunção neurocognitiva encontrada na SCZ. Revisões meta-analíticas de tarefas de cognição social de teoria da mente (Kirkland, Peterson, Baker, Miller, & Pulos, 2013) ou processamento emocional (Thompson & Voyer, 2014) em indivíduos saudáveis reportaram melhor desempenho no género feminino. Ainda como fatores mediadores das diferenças entre SCZ e BPD no desempenho na cognição social poderemos considerar variáveis clínicas como a heterogeneidade das amostras BPD - p. ex. com ou sem história de psicose - e SCZ - nomeadamente com predomínio de sintomas negativos (Bora & Pantelis, 2016).

Um estudo de Ruocco e colegas - apesar de não ter incluído avaliação neurocognitiva mas apenas de processamento emocional - justifica uma menção especial pelo seu contributo para uma melhor comparação fenotípica entre SCZ e BPD: relaciona-se com o *Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) Consortium* (Ruocco et al., 2014). Com base numa amostra robusta de doentes com BPD (n=248) e sintomas psicóticos, SCZ (n=297) ou perturbação esquizoafetiva - SZA (n=130), bem com seus familiares em 1º grau (n= 332, n=223 e n=286, respectivamente), e controlos saudáveis (n= 380), foi documentado que os défices no reconhecimento emocional aumentam progressivamente entre BPD, SZA e SCZ.

Uma investigação de Lahera e colegas numa amostra de indivíduos com SCZ (n=49) e BPD (n=46), não tendo avaliado a neurocognição, incluiu contudo a análise de uma dimensão da cognição social raras vezes apreciada – o estilo atributivo (Lahera et al., 2015). Ambos os grupos clínicos evidenciaram maior hostilidade nesta dimensão, que nos indivíduos BPD se correlacionou positivamente com sintomas depressivos; o desempenho na TdM revelou-se apenas diminuído na amostra com SCZ, havendo disfunção comparável em BPD e SCZ, face aos controlos, na tarefa de reconhecimento emocional.

1.3. COGNIÇÃO SOCIAL NA ESQUIZOFRENIA E PERTURBAÇÃO BIPOLAR: RELEVÂNCIA CLÍNICA E FUNCIONAL

A cognição social tem constituído uma área relevante na investigação da SCZ, bem como da BPD, permitindo uma melhor compreensão das dificuldades interpessoais vividas por estes doentes, assim como das consequências de tal disfunção, como prejuízo socio-ocupacional, perda de participação cívica e autonomia, e limitações na formação e manutenção de relações humanas fortes (Couture et al., 2006; Madeira et al., 2016).

Atendendo a que as diferenças entre SCZ e BPD em termos de disfunção neurocognitiva são relativamente modestas, foi hipotetizado que as diferenças robustas no funcionamento social nestas duas doenças se pudessem relacionar com défices cognitivos sociais mais específicos da SCZ (Bora & Pantelis, 2016).

A importância da cognição social na doença mental grave deve ser percebida à luz de co-variáveis como a neurocognição ou sintomatologia psiquiátrica - nomeadamente esquizofrénica, afectiva, ou suicidária - mas também na sua relação com o funcionamento psicossocial e *insight*, procederemos em seguida a uma breve revisão sobre estas dimensões.

1.3.1. Neurocognição e cognição social

A influência da neurocognição no funcionamento em doentes com SCZ tem sido extensamente documentada em várias investigações, quer transversais quer longitudinais, sendo, contudo, modestas as correlações entre ambas; os défices neurocognitivos justificarão não mais que 20-60% da variância nos *outcomes* funcionais, o que tem incentivado a procurar de outros contributos ou fatores de mediação (Green, Kern, & Heaton, 2004).

Schmidt e colegas procederam a uma revisão sistemática de estudos que procurassem aferir o papel da CS como variável mediadora entre neurocognição e funcionamento em

indivíduos com SCZ (Schmidt, Mueller, & Roder, 2011). Em 14 dos 15 estudos, transversais ou longitudinais, foi encontrado suporte para esta mediação; com base nesta revisão os autores construíram um modelo de equação estrutural, que foi testado numa amostra de 148 doentes com SCZ, documentando uma dimensão de efeito indireto de 0.20 e explicando 25% da variância do funcionamento.

Em resumo, os dados disponíveis suportam a seguinte sistematização: [1] neurocognição e CS estão habitualmente prejudicadas na SCZ, sendo robustos preditores do funcionamento; [2] disfunção cognitiva social está presente ao longo das variadas fases de doença; [3] neurocognição e CS correlacionam-se entre si de uma forma moderada; [4] a CS parece mediar a relação entre neurocognição e funcionamento; [5] uma neurocognição normal é um passo necessário mas não suficiente para um bom desempenho cognitivo social (Fanning, Bell, & Fiszdon, 2012).

Na BPD existe maior escassez de investigação quanto à relação entre cognição social e neurocognição; um estudo com 51 doentes sobre a interação e correlação entre estas variáveis e a regulação emocional reportou que a neurocognição constitui um importante preditor do desempenho em tarefas de cognição social (processamento emocional e TdM), sem que se verificasse relação entre cognição social e regulação emocional (Van Rheenen, Meyer, & Rossell, 2014); os autores sugeriram que os processos cognitivos, ditos neurocognitivos ou sociais, possam operar de forma relativamente independente da regulação emocional na BPD.

1.3.2. Cognição social e funcionamento

Indivíduos com SCZ têm frequentemente dificuldades no seu funcionamento: até 2/3 não atingirão papéis psicossociais normativos, mesmo após remissão da sintomatologia psicótica (Madeira et al., 2016; Valencia et al., 2015). A investigação na SCZ tem revelado que neurocognição e cognição social são relevantes para os resultados funcionais nesta população clínica, podendo funcionar como preditores, mediadores ou moderadores do funcionamento; os dados disponíveis na BPD, embora menos extensos,

sugerem relações da mesma natureza entre os domínios cognitivos e funcionais (Caldeira, 2012).

O interesse crescente na relação entre cognição social e funcionamento em indivíduos com doença mental suporta-se em três razões principais (Madeira et al., 2016): [1] a disfunção cognitiva social é diferenciável dos défices neurocognitivos (Nuechterlein et al., 2004); [2] os défices na cognição social têm relação independente e robusta com o funcionamento individual (Fett et al., 2011); [3] estes défices poderão ser mais proximais a dimensões do funcionamento social que os défices ditos neurocognitivos (Schmidt et al., 2011), podendo, inclusive, constituir um robusto mediador da relação entre neurocognição e funcionamento.

Na SCZ, como referido anteriormente, os défices na cognição social serão o mais importante preditor da funcionalidade do indivíduo, de forma não-redundante com o papel da neurocognição (Couture et al., 2006; Fett et al., 2011). A meta-análise de Fett e colegas sobre a relação com o funcionamento da neurocognição e CS, além de identificar esta última como tendo a associação mais forte ao funcionamento, apontou a TdM como o subdomínio mais influente, achado consistentemente replicado posteriormente (Brown, Tas, Can, Esen-Danaci, & Brune, 2014); não obstante, cerca de 75% da variância no funcionamento não é explicada por estes dois fatores, sendo outras causas, como os sintomas negativos, importantes nessa equação (Fett et al., 2011). Também na SCZ as competências sociais, mais que o perfil sintomático, parecem constituir um fator determinante no desempenho laboral, nomeadamente manutenção de emprego e níveis remuneratórios (Lo & Siu, 2015; Reddy & Kern, 2014); com efeito, a influência dos sintomas da SCZ parece ser menos relevante para o funcionamento, não só laboral, sobretudo o da sintomatologia positiva, em provável relação com a interação entre sintomas negativos e disfunção cognitiva social – uma discussão crítica sobre este binómio poderá ser encontrada numa nossa revisão (Madeira et al., 2016).

Na BPD foi reconhecido que, representando a cognição um fator importante no funcionamento, especificamente na empregabilidade, o processamento emocional constitui um determinante relevante da variância observada no estado de emprego, de forma independente de outras variáveis clínicas e sociodemográficas (Ryan et al., 2013).

Avaliações do contributo da neurocognição, cognição social e regulação emocional no funcionamento objectivo em doentes BPD identificou esta última como mais robusto preditor, parecendo exercer contudo o grosso da sua influência através de um efeito indirecto sobre o humor (Van Rheenen & Rossell, 2014).

Uma revisão meta-analítica, envolvendo 20 estudos, sobre a relação entre CS e funcionamento em doentes BPD (Vlad, Raucher-Chene, Henry, & Kaladjian, 2018), identificou associação positiva entre funcionalidade e melhor desempenho em domínios da CS, sobretudo processamento emocional (12 estudos positivos num total de 13), mas também TdM (associação estatisticamente significativa em 3 estudos de um total de 11). Os resultados menos consistentes no domínio da TdM enquadram-se, provavelmente, na inclusão de estudos com paradigmas heterogéneos, quer de TdM “afectiva”, quer de TdM “cognitiva” (Vlad et al., 2018).

A remediação cognitiva em doentes com SCZ já demonstrou poder melhorar, além do desempenho cognitivo, o desempenho laboral em termos de emprego protegido e competitivo (McGurk, Mueser, DeRosa, & Wolfe, 2009); a intervenção sobre a disfunção cognitiva social na doença mental grave constituirá, compreensivelmente, uma área de importante potencial na recuperação dos doentes.

1.3.3. Cognição social e sintomatologia psicótica, deficitária e afectiva

Embora os estudos neuropsicológicos na BPD e SCZ sugiram similitudes na disfunção nelas existente, a maior gravidade identificada nesta última – vide, p. ex. uma meta-análise de 31 estudos comparativos (Krabbendam, Arts, van Os, & Aleman, 2005) – parece associar-se à presença de psicose. Com efeito, na BPD tem sido reportada disfunção neurocognitiva mais severa em doentes com história de sintomatologia psicótica – BPD com psicose (Martinez-Aran et al., 2008), cuja gravidade parece ser comparável à de indivíduos com diagnósticos de SCZ ou SZA (Simonsen et al., 2011). Alguns autores têm, pois, sugerido que o funcionamento neurocognitivo se relacione mais com a presença ou ausência de componente psicótico que com a categoria diagnóstica (Simonsen et al., 2010). A importância dos sintomas psicóticos na disfunção cognitiva foi destacada por

uma meta-análise de Bora e colegas (Bora, Yucel, & Pantelis, 2009); em 12 domínios neurocognitivos avaliados, verificou-se desempenho prejudicado na SCZ face a BPD com psicose ou SZA em apenas 6 domínios, sendo mínima a dimensão de efeitos nestas diferenças, e em boa parte explicável pela maior prevalência do género masculino nas amostras SCZ, ou pela inclusão de mais doentes com sintomas deficitários. O impacto desta dimensão sintomática fora já avaliado numa meta-análise de 2007 (Cohen et al., 2007), que associara sintomas negativos a maior disfunção cognitiva geral ($d=0.52$), incluindo social ($d=0.56$).

Na SCZ, a relação entre sintomatologia negativa e cognição é complexa, quer em termos de fenótipo, neurobiologia subjacente e potenciais estratégias terapêuticas, sabendo-se que estes constructos, apesar de díspares, interagem entre si (Madeira et al., 2016). A evidência científica disponível tem sugerido que a disfunção cognitiva social promoverá a sintomatologia dita negativa que, por seu lado, poderá exercer um papel indireto de mediação da relação entre cognição social e funcionamento; a exploração mais detalhada do papel de mediação dos sintomas deficitários tem apontado os défices motivacionais como elemento determinante da relação quer da neurocognição quer da disfunção cognitiva social com o desempenho funcional nos indivíduos com SCZ (Green, Helleman, Horan, Lee, & Wynn, 2012; Madeira et al., 2016).

As fases iniciais da psicose permitem uma perspectiva de maior clarividência em relação à evolução clínica e história natural do processo esquizofrénico, nomeadamente da relação dos sintomas entre si e com o funcionamento global. Dados recentes de um estudo prospetivo de doentes de alto-risco para psicose – o *North American Prodrome Longitudinal Study* – sugeriram que já na fase pré-psicótica os sintomas negativos poderão mediar a relação entre neurocognição e funcionamento social (Meyer et al., 2014), suportando achados de uma meta-análise sobre tal relação em doentes com SCZ em evolução (Ventura, Helleman, Thames, Koellner, & Nuechterlein, 2009). Contudo, a sobreposição fenotípica e conceptual entre neurocognição, sintomas negativos e funcionamento social foi considerada modesta, sugerindo que representam constructos com contributos distintos para o *outcome* em doentes pré-psicóticos (Meyer et al., 2014).

A participação dos sintomas no funcionamento deve ser, naturalmente, valorizada; um estudo naturalístico de Simonsen e colegas com 114 indivíduos com SCZ (subgrupos com e sem história de episódios afetivos) e 120 doentes BPD (também com 2 subgrupos: com e sem história de psicose) reportaram que embora sintomas e neurocognição sejam preditores relevantes do funcionamento psicossocial, são os primeiros a principal contribuição independente para o estado funcional, tanto em heteroavaliação, como na avaliação subjetiva dos doentes; os autores propõem que o papel dos sintomas possa ser subestimado numa parte importante dos estudos, por razões tautológicas: critérios de exclusão que afastem doentes mais sintomáticos (Simonsen et al., 2010). A anteriormente mencionada revisão meta-analítica de Bora e colegas sobre TdM na BPD sublinhou a exacerbação da disfunção cognitiva social em episódios agudos, sobretudo maníacos (Bora, Bartholomeusz, et al., 2016).

1.3.4. Cognição social e comportamentos suicidários

Os comportamentos suicidários constituem uma complicação frequente nas perturbações psiquiátricas, associando-se a uma importante fração do aumento de mortalidade observado na esquizofrenia e na perturbação bipolar. 5 a 10% dos indivíduos com esquizofrenia morrerão na sequência de comportamentos suicidários, e até 20 a 40% poderão ter pelo menos um desses comportamentos ao longo da vida (Pompili et al., 2007).

Um estudo envolvendo 57 indivíduos com SCZ documentou que, no subgrupo desta amostra que tinha tido pelo menos um comportamento suicidário ao longo da vida (43.9%), era patente maior défice em tarefas de teoria da mente de 2ª ordem, bem como pior funcionamento pré-mórbido na infância e pior desempenho em testes de função executiva; os autores hipotetizaram que défices na TdM possam contribuir para o elevado risco de suicídio na esquizofrenia (Duno et al., 2009). Comparelli e colegas, num estudo envolvendo 86 doentes com SCZ identificaram uma correlação entre ideação suicida e disfunção cognitiva social, sendo esta última importante na explicação da variância na

intensidade de ideação suicida nessa amostra: mais de 44% era explicada por 2 domínios sintomáticos: sintomatologia positiva e cognição social (Comparelli et al., 2017).

A este respeito, um inabitual estudo *post mortem* de Brune e colaboradores permitiu analisar os cérebros 39 indivíduos com SCZ e BPD, 9 dos quais se haviam suicidado (Brune, Schobel, et al., 2011); a densidade de neurónios de von Economo (neurónios em fuso) era maior, a nível do córtex cingulado anterior, sobretudo direito, em vítimas de suicídio com diagnóstico prévio de SCZ. A propósito deste achado correlativo, os autores especularam que tal substrato anatomopatológico suportaria que empatia e amplitude emocional preservadas pudessem conferir risco aumentado para suicídio.

Relativamente à perturbação bipolar, a relação entre cognição social e comportamentos suicidários foi apenas explorada num estudo (Richard-Devantoy, Guillaume, Olie, Courtet, & Jollant, 2013); numa amostra de 66 doentes com perturbações do humor, 18 dos quais com BPD, verificou-se que o subgrupo com história de comportamentos suicidários evidenciava menor capacidade de reconhecer a emoção facial do nojo comparativamente a controlos saudáveis e ao subgrupo de doentes sem história suicidária. Segundo os autores, a dificuldade no reconhecimento explícito do nojo seria uma vulnerabilidade específica do comportamento suicidário, não evidente nas perturbações do humor *per se*, e que poderia comprometer as competências sociais dos indivíduos, favorecendo a ocorrência de conflitos interpessoais, estados emocionais negativos e crises suicidárias. Haveria, pois, oportunidade para a prevenção individual de comportamentos suicidários, tendo, como alvos, as competências cognitivas e sociais.

1.3.5. Cognição social e juízo crítico

Um estudo envolvendo 270 indivíduos com SCZ procurou avaliar o contributo dos sintomas, neurocognição e cognição social para o juízo crítico – *insight*, embora nas fases iniciais de psicose nenhuma destas variáveis parecesse explicar as variações do insight, em doentes com múltiplos episódios psicóticos ou evolução crónica, 20% da variância foi atribuível a estes três fatores, com destaque para a cognição social e perfil sintomático (Quee et al., 2011). Esta investigação suportou dados prévios que apontavam

para uma correlação moderada entre redução do insight e prejuízo no desempenho em tarefas de TdM em doentes com SCZ (Langdon & Ward, 2009).

Na BPD (tipo I), um estudo envolvendo 68 indivíduos reportou a existência de correlação entre a disfunção neurocognitiva e a ausência de juízo crítico, suportando a persistência de disfunção frontoparietal subjacente aos processos cognitivos e afetivos de atribuição sintomática, em adição ao prejuízo de *insight* tipo-estado, atribuível a exacerbações sintomáticas (Varga, Magnusson, Flekkoy, Ronneberg, & Opjordsmoen, 2006).

1.4. BASES NEURAIIS DA DISFUNÇÃO COGNITIVA SOCIAL NA ESQUIZOFRENIA E PERTURBAÇÃO BIPOLAR

1.4.1. Bases neurais da disfunção cognitiva social na esquizofrenia

Em 1976, Eve Johnstone, Timothy Crow e colegas reportaram a ocorrência de alargamento ventricular - refletindo atrofia cortical - nas avaliações por tomografia axial computadorizada (TAC) cerebral de indivíduos com SCZ, um achado pioneiro, embora não específico, que ainda hoje constitui uma das mais replicadas e consistentes alterações neuroimagiológicas nesta população clínica (Johnstone, Crow, Frith, Husband, & Kreel, 1976). A extensa investigação neuroimagiológica das bases neurais da SCZ tem destacado um conjunto de achados, em que a própria duração da doença e a influência dos tratamentos, entre outras variáveis, poderão também influenciar *outcomes*.

Contudo, é de assinalar que uma recente meta-análise, envolvendo 3901 doentes com PEP de SCZ, assinalou, entre vários achados morfométricos – aumento dos ventrículos laterais e terceiro, e redução volumétrica da amígdala, córtex cingulado anterior, lobo frontal, lobo temporal, hipocampo e tálamo – um deles como menos variável em termos inter-individuais: a redução do CCA (Brugger & Howes, 2017). No contexto da elevada heterogeneidade da síndrome esquizofrénica, não surpreenderá que os vários achados neuroanatômicos sejam, também eles, heterogéneos. Também a identificação do CCA, estrutura-chave na CS, como a alteração morfométrica menos variável na SCZ apenas corrobora as descrições iniciais de Eugen Bleuler, que considerava os défices emocionais uma dimensão central no síndrome esquizofrénico (Bleuler & Kline, 1952).

Relativamente ao substrato neural das alterações na cognição social na SCZ, sistematizaremos a evidência disponível nas anteriormente elencadas 4 categorias (Green & Horan, 2010): [1] a processamento emocional; [2] percepção social; [3] estilo atributivo; [4] teoria da mente.

Sendo consensual a importância da amígdala no **processamento emocional**, nomeadamente de estímulos negativos (p. ex. de ameaça), foi já profusamente investigado o seu papel nos indivíduos com SCZ, com achados nem sempre consistentes; uma meta-análise de Anticevic e colegas sobre estudos de RM funcional

envolvendo activação de amígdala face a estímulos emocionais aversivos reportou uma hipoativação modesta, mas significativa, (dimensão média de efeito de -0.20 d.p.), comparativamente com controlos (Anticevic et al., 2012). Contudo, uma análise de variáveis de mediação demonstrou que esta hipoativação acontece apenas em estudos que haviam utilizado contraste entre emoções de repulsa e neutras, não sendo evidente em estudos de que apenas comparassem doentes e controlos em paradigmas com emoções de repulsa; foi pois sugerido que possa existir, isso sim, hiperativação da amígdala no processamento de emoções neutras (Anticevic et al., 2012). Em termos morfológicos, o volume da amígdala tem sido consistentemente reportado como reduzido em indivíduos com SCZ (Brugger & Howes, 2017), bem como comparativamente com indivíduos com diagnóstico de BPD com componente psicótico (Mahon et al., 2015).

Uma outra meta-análise de dados de imagiologia funcional (RM) em tarefas de processamento emocional em doentes com SCZ, documentou, não apenas uma substancial hipoativação bilateral da amígdala, mas também num sistema ventral - temporal-gânglios da base-préfrontal envolvendo giro parahipocâmpico, fusiforme, frontal superior direito e núcleos lentiformes (Li, Chan, McAlonan, & Gong, 2010); nesta revisão foi também assinalada ativação da ínsula esquerda em indivíduos com SCZ, inabitual em controlos. A ínsula tem um papel importante no reconhecimento emocional, tendo sido documentada hipoativação da sua região anterior em doentes com SCZ, e subsequente défice na identificação de repulsa (Billeke & Aboitiz, 2013). A utilização de *neurofeedback* de modo a aumentar a atividade na ínsula anterior em doentes SCZ associou-se a melhoria na taxa de acerta da emoção de repulsa, mas com agravamento no reconhecimento da felicidade (Ruiz et al., 2013). Estudos morfométricos – nomeadamente a anteriormente mencionada meta-análise de Brugger e colegas, em fases iniciais de doença – têm assinalado redução volumétrica das regiões temporais na SCZ (Brugger & Howes, 2017), embora com grande variabilidade inter-individual. Uma meta-análise (Taylor et al., 2012) de 26 estudos com RM funcional (num total de 450 indivíduos com SCZ e 422 controlos) destaca de algum modo a hipoativação de regiões prototipicamente relacionadas com processamento emocional, como o córtex cingulado anterior e a amígdala, e hiperativação, porventura compensatória (Green et al., 2015), de

regiões anatómicas inabituais, como o cúneo, o lóbulo parietal, e os giros pré-central e temporal superior.

Também a eletrofisiologia tem suportado a existência de défices na activação neural durante o processamento de emoções faciais, nomeadamente nas ondas N170 (informação estrutural de faces) e N250 (informação emocional das faces), em regiões occipitotemporais e frontocentrais, respectivamente, conforme sublinhado numa meta-análise de McCleery e colegas (McCleery et al., 2015).

A construção da **percepção social**, consagra, além de informações derivadas da avaliação de emoções faciais, discutidas já a propósito do processamento emocional, um conjunto de outros aportes sensoriais envolvendo o ambiente e, de forma relevante, o comportamento observável do interlocutor; estando o prejuízo da percepção do movimento biológico bem documentado nos indivíduos com autismo, é escassa a investigação da mesma na SCZ (Billeke & Aboitiz, 2013). Contudo, foi já reportado que os indivíduos com SCZ tenham alterações da percepção comparativamente com controlos saudáveis, com diminuição da supressão de ritmo μ - ligada à atividade dos neurónios-espelho - em registos eletroencefalográficos (Singh, Pineda, & Cadenhead, 2011), e alterações na atividade do STS medida com recurso a RM funcional (Kim, Park, & Blake, 2011); em termos comportamentais, haverá uma tendência dos doentes com SCZ a identificar motricidade biológica em condições que não a indiciariam, com correlato imagiológico numa maior activação do STS nas situações de motricidade biológica nula, sem aumento da atividade na área visual relacionada com a percepção de movimento genérico (Kim et al., 2011).

A disfunção em tarefas que envolvam a **teoria da mente** tem sido também extensamente documentada nos indivíduos com SCZ, nomeadamente com activação neural anómala em RM funcional durante o desempenho de tarefas de TdM. Tais padrões anormais não se revelaram consistentes nos vários estudos: a maioria reporta hipoactivação da rede cerne da mentalização e competências diminuídas a este nível nas tarefas comportamentais, embora alguns estudos reportem hiperactivação das regiões cerebrais, com desempenho comportamental normal (Green et al., 2015). Foi hipotetizado que na SCZ seja necessária uma maior activação nestas regiões do

cérebro dito social, de modo a obter um desempenho comportamental normativo, sugerindo ineficiência neural; uma activação tardia desta rede neural poderá também *estar* presente (Green et al., 2015).

Uma recente meta-análise de 21 estudos de RM funcional com paradigmas de TdM documentou hipoactivação do CPF medial e orbitofrontal esquerdo, bem como numa pequena região da JTP posterior esquerda, além de hiperactivação robusta e bilateral da JTP dorsal, e activação anormal do córtex occipitoparietal medial, córtex pré-motor direito, giro cingulado esquerdo e lingual (Kronbichler, Tschernegg, Martin, Schurz, & Kronbichler, 2017). Os doentes com SCZ apresentariam, portanto, em linha com a já mencionada hipoactivação da rede neural da TdM, activação anormal de redes relacionadas com mecanismos atencionais, sugerindo a existência de mecanismos vicariantes. Já em indivíduos em fase pré-psicótica que integraram um estudo de RM funcional, verificou-se activação exacerbada de rede neural da TdM, incluindo períodos de desorientação e amnésia (Brune, Ozgurdal, et al., 2011).

Uma estrutura chave na TdM - o complexo JTP-STSp, foi proposta como participante central de um modelo explicativo do síndrome esquizofrénico por Cynthia Wible (Wible, 2012); anomalias da activação da JTP e STSp estariam ligadas a múltiplas experiências – qualia – vividas pelos indivíduos com SCZ, nomeadamente relacionadas com interacção social e auto-agência.

1.4.2. Bases neurais da disfunção cognitiva social na perturbação bipolar

Os estudos de neuroimagem na doença BPD têm sublinhado o papel central de disfunções numa rede neural compreendendo amígdala e sistema paralímbico anterior, nomeadamente CPF ventral, CPF orbitofrontal, córtex insular e temporopolar (Blond, Fredericks, & Blumberg, 2012), regiões de interesse para o designado cérebro social. Relativamente ao estudo da cognição social na BPD, importa ainda assinalar uma relativa escassez de evidências empíricas, particularmente no que diz respeito aos substratos neurais envolvidos, p. ex. com recurso a imagiologia funcional.

A maioria dos estudos disponíveis tem-se focado em tarefas de **processamento emocional**, sugerindo hipoatividade frontal e hiperativação límbica, subjacente, em termos cognitivo-emocionais, a uma menor capacidade de regulação cognitiva da resposta emocional (Andrews, Enticott, Hoy, Thomson, & Fitzgerald, 2016; Hassel et al., 2008; Malhi et al., 2007). Estes correlatos de imagem funcional, em parte semelhantes aos encontrados em indivíduos com depressão unipolar, não remitem, como é habitual em tal condição, com a resolução da fase depressiva (Cusi et al., 2012).

A influência da fase do humor e gravidade dos sintomas afetivos na resposta neural a emoções faciais em doentes BPD tem sido considerada: p. ex. foi reportada hiperativação hipocámpica em RM funcional em doentes BPD com maior gravidade de sintomas depressivos, quando comparados com uma subpopulação em depressão ligeira (Lawrence et al., 2004). A gravidade dos sintomas depressivos pareceu também correlacionar-se com menor activação no giro frontal medial em resposta a faces de raiva num estudo de RM funcional com 23 adolescentes BPD (Passarotti, Sweeney, & Pavuluri, 2010). Não obstante, uma porção substancial dos estudos nesta área infirmam a existência de associações consistentes entre estado do humor e gravidade sintomática com activação cerebral na BPD (Cusi et al., 2012). Também a duração de doença, idade de início dos sintomas e o número de episódios de doença no passado foram associados a menor conectividade entre CPF ventrolateral e amígdala, e sua respetiva hipoativação e hiperativação (Foland et al., 2008), embora haja evidência contraditória (Blumberg et al., 2005).

Relativamente ao processamento emocional foi sugerido que as evidências neurais de disfunção a nível da amígdala em doentes BPD tenham qualidade de estado, enquanto a disfunção a nível do CPF ventrolateral seja, essa sim, de tipologia traço, persistindo a sua hipoativação mesmo em eutimia (Foland-Ross et al., 2012). As alterações neurais do processamento emocional na BPD poderão também representar um endofenótipo desta doença; um estudo com RM funcional documentou diminuição da modulação na amígdala e giro frontal inferior em jovens familiares não-afetados de doentes BP (Brotman et al., 2014).

Em indivíduos com BPD, apenas 3 trabalhos exploraram a **mentalização** com recurso a RM funcional cerebral e paradigmas envolvendo a TdM (Kim et al., 2009; Malhi et al., 2008; Willert et al., 2015). Esses achados estão sintetizados na **Tabela 2**, podendo sumarizar-se pela hipotetização de uma disfunção persistente do *MNS*, aparentemente independente do humor e sintomas afetivos; o estudo de Kim e colaboradores pareceu descartar também a mediação deste achado por medicação (Kim et al., 2009).

Tabela 2. Estudos com RM funcional em indivíduos com perturbação bipolar envolvendo paradigmas de teoria da mente			
Estudo	Amostra	Paradigma	Principais achados
(Malhi et al., 2008)	N=20 (11M, 9F) BPD eutímicos; N=20 CTR	Visualização de vídeos com formas (triângulos) simulando comportamentos biológicos (p. ex. dissimulação, surpresa)	Hipoativação do córtex frontal médio e inferior, giro supramarginal, angular, temporal médio e ínsula (<i>mirror-neuron system</i>)
(Kim et al., 2009)	N=14 (8M, 6F) BPD I eutímicos; N=14 CTR	Visualização de avatares com fases de (A) observação de emoções faciais e (B) inferência das suas atribuições causais	Hipoativação do córtex frontal inferior, pré-motor e ínsula; tempos de resposta aumentados, com normal taxa de acerto na tarefa comportamental
(Willert et al., 2015)	N=24 (12M, 12F) BPD; N=21 FNA; N=81 CTR	Visualização de vinhetas em banda desenhada, com inferência de estados emocionais e sua qualificação relativa	Hipoativação da junção temporoparietal bilateralmente e redução da conectividade frontoparietal em BP, com activação intermédia dessas regiões em FNA; hiperativação do giro temporal médio direito em FNA
BPD – Perturbação bipolar; CTRL – controlos; F – género feminino; FNA – familiares não-afetados; M – género masculino;			

1.4.3. Estudos por ressonância magnética comparativos entre esquizofrenia e perturbação bipolar

As alterações neuroimagiológicas estruturais presentes na SCZ e na BPD têm sido comparadas em alguns estudos. A nível do volume neocortical e subcortical da substância cinzenta, achado relativamente disseminado e consistente na SCZ, encontram-se reduções menos expressivas em indivíduos com BPD, e anatomicamente mais circunscritas a regiões frontotemporais (Birur, Kraguljac, Shelton, & Lahti, 2017).

Uma meta-análise de estudos de RM estrutural em 2009 reportara como principais diferenças em indivíduos BPD, face à SCZ, o menor volume dos ventrículos laterais e aumento das amígdalas (Arnone et al., 2009), embora, comparativamente, de maior e menor volume, respectivamente, face a controlos saudáveis.

No referente a alterações da substância branca, uma meta-análise de RM estruturais em indivíduos SCZ após um PEP (Yao et al., 2013) sublinhou alterações a nível dos fascículos fronto-occipital e longitudinal inferiores, bem como no feixe do cíngulo e no corpo caloso. Uma outra revisão em indivíduos BPD (Nortje, Stein, Radua, Mataix-Cols, & Horn, 2013) destacou alterações predominantes em praticamente todos os tractos e feixes, mas mais robustas a nível do fascículo fronto-occipital inferior. Uma meta-análise envolvendo 45 estudos com RM em fases iniciais de SCZ e BPD reportou ser mais evidente na BPD redução volumétrica na substância branca, enquanto que na SCZ estão patentes desde cedo as já mencionadas alterações da substância cinzenta e aumento do ventrículos laterais (De Peri et al., 2012).

Em resumo, os estudos estruturais têm sugerido que há em comum um padrão de reduções volumétricas na BPD e SCZ, embora mais evidentes nesta última; estudos de conectividade têm revelado uma diferenciação mais específica, com alterações mais circunscritas às conexões límbicas, paralímbicas e interhemisféricas na BP, e mais generalizada na SCZ (d'Albis & Houenou, 2015).

Uma revisão sistemática de Whalley e colegas avaliou os estudos utilizando ressonância magnética (RM) funcional que comparassem entre si amostras clínicas de SCZ e BPD, procurando padrões de activação ou repouso mais específicos de cada patologia (Whalley et al., 2012). Os 21 estudos identificados incluíram 729 doentes, podendo sistematizar-se em 3 categorias: [1] avaliação de emoção, memória e mecanismos de recompensa; [2] tarefas envolvendo funções executivas ou linguagem; [3] estudos em estado basal ou *DMN*. Os resultados evidenciaram tendência à hiperativação do lobo temporal mesial na BPD em tarefas de emoção, memória e recompensa, sendo as diferenças a nível das regiões frontais menos consistentes, mas sugerindo hiperativação na SCZ, quer em tarefas executivas ou de linguagem, quer orientadas para a *DMN*. A associação a dimensões sintomáticas nem sempre foi

avaliada, mas os dados disponíveis sugeriram uma associação entre sintomatologia maníaca e regiões límbicas.

Birur e colegas, numa recente revisão sistemática sobre achados de RM comparando SCZ e BPD, reportaram também padrões algo inconsistentes nos estudos funcionais, com recrutamento de regiões anatómicas similares aos controlos, mas com ativação variável, por regra mais prejudicada na SCZ, apresentando indivíduos BPD padrões intermédios de disfunção; nos estudos de conectividade *resting-state*, parece haver diminuição da conectividade na rede frontoparietal em ambas as patologias, sendo as anomalias da DMN mais inconsistentes (Birur et al., 2017). Contudo, os dados mais recentes têm suportado que na psicose a disrupção da segregação entre redes executivas (frontoparietal e saliência) e DMN é um achado mais consistente que a desconexão relativa no seio desta última (Xia et al., 2018).

1.4.4. Alterações morfométricas cerebrais na esquizofrenia e perturbação bipolar – a girificação

A dicotomia clássica entre SCZ e BPD proposta por Emil Kraepelin dominou a psiquiatria ocidental por mais de um século, sendo relativamente recente a emergência de uma distinção predominantemente dimensional (Craddock et al., 2009). Crescente evidência tem-se acumulado suportando sobreposição genética significativa entre SCZ e BPD (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics et al., 2013; Hammerschlag, de Leeuw, Middeldorp, & Polderman, 2019). Com efeito, é frequentemente difícil a diferenciação de formas iniciais de SCZ e BPD, sobretudo quando nesta última são proeminentes os sintomas psicóticos. No estudo AESOP-10, cerca de 30% dos doentes inicialmente considerados como tendo um primeiro PEP foram subsequentemente diagnosticados com psicose afectiva (bipolar ou depressão unipolar) após um seguimento médio de 10 anos (Morgan et al., 2014). A identificação de biomarcadores com especificidade diagnóstica, passíveis de contribuir para a diferenciação de SCZ e BPD, tem constituído tema de robusta investigação, visto haver uma necessidade clínica não satisfeita nessa diferenciação, havendo ainda opções terapêuticas relativamente díspares cuja

adequada e atempada utilização podem influenciar significativamente morbidade e mortalidade.

Alterações estruturais a nível cerebral têm sido exploradas como marcadores biológicos quer na BPD quer na SCZ (Lewis & Levitt, 2002; Rapoport, Giedd, & Gogtay, 2012). Desde o seminal estudo com tomografia computadorizada de Johnstone e colegas em 1976, documentando aumento do volume ventricular cerebral em doentes com SCZ face a controlos com idade comparável, extensa evidência tem suportado o aumento ventricular e alterações volumétricas regionais de substância cinzenta profunda como achados consistentes e replicados nesta doença (Brugger & Howes, 2017; Glahn et al., 2008).

Uma meta-análise comparativa de estudos morfométricos baseados em *voxel* (MBV) demonstrou haver na SCZ extensa redução volumétrica de substância cinzenta (SCinz) nos córtices frontotemporais, cingulados e insulares, com aumento da SCinz nos gânglios da base, predominando na BPD reduções volumétricas de SCinz no córtex cingulado anterior e na ínsula (Ellison-Wright & Bullmore, 2010). O dimorfismo sexual a nível da SCinz pode, contudo, justificar parte da variância encontrada entre as duas doenças, onde o rácio masculino/feminino em populações clínicas é habitualmente díspar: relativamente paritário na BPD, com predomínio do género masculino em amostras com SCZ. Numa avaliação que controle o género, as alterações morfométricas da SCinz na BPD parecem cingir-se mais ao córtex frontoinsular, e ao CPF dorsolateral na SCZ; reduções volumétricas do cingulado anterior parecem estar presentes em ambas as condições (E. Bora, Fornito, Yucel, & Pantelis, 2012). Outras fontes de variância comparativa em estudos MBV entre BPD e SCZ têm sido apontadas, como o estágio / duração de doença (Chan, Di, McAlonan, & Gong, 2011; Shah et al., 2017) e o uso de medicação antipsicótica (Torres, Portela-Oliveira, Borgwardt, & Busatto, 2013).

Técnicas morfométricas baseadas na superfície cortical permitem, em adição à MBV, a análise de características morfológicas do cérebro como a área de superfície, curvatura, espessura cortical e girificação (Fischl & Dale, 2000; Schaer et al., 2008). A espessura cortical na SCZ tem também sido descrita como alterada, com reduções nas regiões pré-frontais e temporais (Goldman et al., 2009; Kubota et al., 2011), efeitos que poderão estar na dependência de variáveis como a duração de doença e o tratamento antipsicótico (van

Haren et al., 2011). As alterações estruturais a nível cortical nos indivíduos com BPD são menos proeminentes, exceto quando existem sintomas psicóticos comórbidos (Hibar et al., 2018; Rimol et al., 2012).

A girificação cortical do cérebro representa as invaginações do córtex, hipotetizando-se que possa ser mais independente de processos patológicos tardios ocorrentes na SCZ e BPD, influentes, sobretudo, em medidas clássicas como o volume de SCinz e a espessura cortical (Nenadic, Maitra, Dietzek, et al., 2015). Como tal, foi equacionado por alguns autores (Nenadic, Maitra, Dietzek, et al., 2015) que a girificação cortical pudesse ser explorada como endofenótipo candidato para a SCZ, ao relacionar-se de forma mais fidedigna que MBV ou espessura cortical com fatores genéticos ou desenvolvimentais (Nenadic, Maitra, Dietzek, et al., 2015; Zilles, Palomero-Gallagher, & Amunts, 2013). Tal conceptualização da SCZ como uma perturbação neurodesenvolvimental tardia encontrou respaldo em dois estudos recentes da girificação nesta população clínica (Matsuda & Ohi, 2018; Spalthoff, Gaser, & Nenadic, 2018). Porquanto sejam reportadas anomalias da girificação não só em doentes com SCZ, mas também em seus familiares e em indivíduos considerados em risco para psicose, existem alguns achados conflitantes de hiper- e hipogirificação, possivelmente justificados por diferentes métodos de estimativa e fatores como idade, género, estágio de doença e sua gravidade (Matsuda & Ohi, 2018).

A girificação cortical pode ser quantificada através de uma medida designada índice de girificação (IG), que, avaliada longitudinalmente em indivíduos com SCZ e BPD, parece decrescer a um ritmo maior que em controlos saudáveis, em particular após os 40 anos (Cao, Mwangi, et al., 2017). Os estudos envolvendo anomalias da girificação são ainda menos numerosos na BPD que em SCZ, estando descrita quer redução na girificação pré-frontal, quer um significativo efeito da progressão de doença no IG (Cao, Passos, et al., 2017; McIntosh et al., 2009).

1.5. MOTIVAÇÃO E OPORTUNIDADES

Como anteriormente assinalado, a investigação sobre a cognição social nas duas mais iconográficas doenças psiquiátricas, BPD e SCZ, representa um tópico de inegável relevo. Ainda assim, as bases neurais dessa disfunção encontram-se insuficientemente exploradas - particularmente na BPD. Apesar das inegáveis diferenças entre as duas entidades nosológicas, existe entre ambas similitude neurobiológica, e também na disfunção cognitiva social. Atendendo à inexistência de estudos comparativos entre estas duas condições com recurso a imagem funcional e paradigmas de TdM, propusemo-nos explorar essa oportunidade, complementada com uma robusta avaliação clínica, psicométrica e neuropsicológica. Surgiu ainda como pertinente a investigação de biomarcadores estruturais inovadores, como a girificação, face à sua plausibilidade biológica, mas também pela escassez da sua investigação em doenças mentais graves.

2. MÉTODOS

Procederemos em seguida à apresentação de: [1] objetivos e hipóteses; [2] procedimento e avaliação; [3] amostra; [4] metodologia estatística.

2.1. OBJECTIVOS E HIPÓTESES

O presente estudo propôs-se avaliar, em termos de fenótipo clínico e neuroimagiológico, a cognição social de indivíduos com perturbação bipolar (BPD) e esquizofrenia (SCZ), comparativamente entre si e face a controlos saudáveis.

A principal hipótese em estudo propôs assinalar que os doentes BPD evidenciam disfunção neural da cognição social, quantitativa e qualitativamente diferente das anomalias observadas em indivíduos com SCZ. Especificamente, com recurso a ressonância magnética funcional (RMf), hipotetizou-se que estruturas-chave do cérebro social, nomeadamente a nível da junção temporoparietal (JTP), apresentassem diferenças distintivas na sua atividade neural, perante paradigmas de mentalização de nível inferior, em doentes SCZ e BPD.

Elencam-se, seguidamente, alguns objetivos específicos:

Avaliar detalhadamente as diferentes dimensões da cognição social em indivíduos com BPD e SCZ. Mediante uma bateria neurocognitiva e recurso a instrumentos psicométricos para avaliação da cognição social, caracterizar-se-ão as alterações presentes nas amostras clínicas em estudo, comparando-as entre si e com indivíduos saudáveis.

Avaliar a base neural anatómica da cognição social em indivíduos com BPD ou SCZ.

Com recurso a ressonância magnética estrutural (RM) foi feita uma análise *whole-brain*, com foco numa medida emergente – a girificação – comparando as três amostras: doentes BPD, SCZ e controlos.

Avaliar a base neural funcional da cognição social em indivíduos com BPD ou SCZ.

Com recurso a RMf e um paradigma de TdM, foram avaliados os padrões de activação

nas junções temporoparietais, comparando as duas amostras clínicas entre si e relativamente aos controlos.

2.2. PROCEDIMENTO E AVALIAÇÃO

As amostras clínicas foram recrutadas no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) após aprovação do estudo por Comissão de Ética local - **Anexo 1**. Após pré-seleção inicial pelo seu psiquiatra assistente, os doentes com diagnósticos prévios de esquizofrenia ou perturbação bipolar foram contactados e deram o seu consentimento informado pleno para participação no estudo.

Os participantes do grupo-controlo foram emparelhados com os correspondentes integrantes dos grupos clínicos (SCZ e BPD) no respeitante às variáveis sexo, idade, escolaridade. Foram recrutados enquanto amostra de conveniência entre funcionários do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra ou da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), e seus familiares, tendo dado consentimento informado à participação no estudo.

O recrutamento de doentes decorreu entre Setembro de 2014 e Setembro de 2017. Foram abordados: 23 doentes com SCZ, dos quais 1 recusou completar avaliação neuropsicológica, e 2 não cumpriam critérios de inclusão, tendo sido incluídos no estudo 20 doentes; 22 doentes com BPD, dos quais 2 não cumpriam critérios de inclusão, sendo incluídos 20 indivíduos; 24 controlos saudáveis, dos quais 1 não cumpria critérios de inclusão, 2 apresentavam critérios de exclusão (antecedentes de patologia psiquiátrica ou consumo de substâncias psicoativas ilícitas) e 1 recusou fazer avaliação neuropsicológica, resultando numa amostra final de 20 indivíduos saudáveis.

O protocolo de avaliação deste estudo foi composto por 3 dimensões, seguidamente caracterizadas: a) avaliação diagnóstica e psicopatológica; b) avaliação neuropsicológica – neurocognição e cognição social; c) avaliação neuroimagiológica – ressonância magnética.

2.2.1. Avaliação diagnóstica e psicopatológica

A fase de avaliação diagnóstica e psicopatológica constituiu o passo inicial do protocolo de avaliação, após consentimento informando e se terem garantido critérios *a priori* de inclusão e exclusão. No **Quadro 2** sistematiza-se a avaliação levada a cabo, caracterizada em seguida. A sua duração média rondou os 60 minutos.

Entrevista Psiquiátrica para Estudos Genéticos - EP-GENE (Pereira et al., 2013) <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> (de Almeida, Gusmão, Talina, & Xavier, 1996) <i>Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia</i> (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987) <i>Insight and Treatment Attitudes Questionnaire</i> (McEvoy et al., 1989) <i>Personal and Social Functioning Scale</i> (Brissos et al., 2012) <i>Edinburgh Handedness Inventory</i> (Espírito-Santo et al., 2017; Oldfield, 1971)
--

Quadro 2. Avaliação diagnóstica e psicopatológica

A **avaliação diagnóstica** foi realizada mediante entrevista estruturada com base na *Entrevista Psiquiátrica para Estudos Genéticos - EP-GENE* (Pereira et al., 2013). Trata-se da versão portuguesa da *Diagnostic Interview for Psychosis and Affective Disorders* (Pato et al., 2013), uma entrevista semiestruturada desenvolvida a partir da *Diagnostic Interview for Genetic Studies* (Nurnberger et al., 1994), que permite diagnósticos consolidados em sistemas polidiagnósticos como o *OPCRIT*.

Para **avaliação psicopatológica** das amostras clínicas foram utilizados a versão portuguesa da *Brief Psychiatric Rating Scale* (de Almeida et al., 1996) e a *Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia* (Kay et al., 1987) – esta última apenas nos indivíduos com SCZ.

A *Brief Psychiatric Rating Scale*, criada por Overaal e Gorham em 1962, tem como propósito avaliar a severidade de vários sintomas psiquiátricos, tendo sido utilizada a adaptação portuguesa da versão ampliada 4.0 (Lukoff, Liberman, & Nuechterlein, 1986). Este instrumento de heteroavaliação, composto por 24 itens pontuados de 1 (ausência) a 7 (muito grave) conforme o nível de gravidade envolvido, permite ainda a análise de

quatro subescalas: sintomas positivos, sintomas negativos, mania/excitação e ansiedade/depressão.

A *Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia* é provavelmente o instrumento psicométrico mais utilizado na avaliação sintomática da SCZ; trata-se de uma medida de heteroavaliação com 30 itens (7 de sintomas positivos, 7 de sintomas negativos e 16 de psicopatologia geral), que mensuram os sintomas numa escala tipo Likert que varia de 1 (ausência) a 7 (severo).

O *insight* foi aferido com recurso ao instrumento *Insight and Treatment Attitudes Questionnaire* (McEvoy et al., 1989). Trata-se de um instrumento psicométrico, cuja versão portuguesa foi disponibilizada em 2005, que permite avaliar as atitudes face ao tratamento farmacológico e o insight quanto à doença mental (Almeida, Gamito, & Maia, 2005)

O **funcionamento** dos indivíduos foi avaliado com base na versão portuguesa da *Personal and Social Functioning Scale* (Brissos et al., 2012); este instrumento psicométrico de heteroavaliação demonstrou boa fiabilidade (α de Cronbach: 0,79) e validade na avaliação do funcionamento na doença mental grave, com uma pontuação que varia entre 0 e 100. Embora tenha sido desenvolvido inicialmente para utilização em indivíduos com SCZ (Morosini, Magliano, Brambilla, Ugolini, & Pioli, 2000), foi já utilizada em outras populações clínicas, nomeadamente BP, com bons resultados; é considerada um instrumento de referência na avaliação do funcionamento em doentes mentais (Burgess, Harris, Coombs, & Pirkis, 2017).

A **lateralidade** foi avaliada com base no *Edinburgh Handedness Inventory* (Oldfield, 1971). Trata-se do instrumento psicométrico mais utilizado na determinação da preferência lateral, quer na prática clínica quer na investigação; foi recentemente traduzida e aferida uma versão portuguesa (Espírito-Santo et al., 2017).

2.2.2. Avaliação neuropsicológica – neurocognição e cognição social

O protocolo de avaliação neuropsicológica foi realizado após a avaliação imagiológica (e diagnóstica e psicopatológica, no caso das amostras clínicas). Foi aplicado numa sessão de aproximadamente 1h30m, com um intervalo de cerca de 10 minutos, consagrando várias provas neurocognitivas – elencadas no **Quadro 3** e discutidas seguidamente – ou relacionadas com a cognição social – listadas no **Quadro 4** e apresentadas na secção correspondente.

Velocidade de processamento

- *Trail Making Test – A* (Cavaco, Gonçalves, et al., 2013; Reitan, 1958)

Memória de trabalho

- *Memória de Dígitos Directo e Inverso* (Wechsler, 2008a)

Memória e aprendizagem verbal

- *Memória Lógica I e II da Wechsler Memory Scale - WMS-III* (Wechsler, 2008b)

Memória e aprendizagem visual

- *Figura Complexa de Rey* (Rey, 2002)

Fluência verbal

- *Fluência Verbal Fonémica e Fluência Verbal Semântica* (Benton, 1967; Cavaco, Gonçalves, et al., 2013)

Funcionamento executivo

- *Wisconsin Card Sorting Test - WCST-64* (Kongs, Thompson, Iverson, & Heaton, 2000)

- *Trail Making Test – B* (Cavaco, Gonçalves, et al., 2013; Reitan, 1958)

- *Stroop Color Word Association Test* (Golden & Freshwater, 1978)

Inteligência pré-mórbida

- *Vocabulário da Wechsler Adult Intelligence Scale - WAIS-III* (Wechsler, 2008a)

Quadro 3. Avaliação neurocognitiva

Neurocognição

O *Trail Making Test* é um teste que avalia atenção, flexibilidade mental, procura visual e função motora (Caldeira, 2012), sendo composto por duas partes distintas: A e B (Cavaco, Gonçalves, et al., 2013; Reitan, 1958). Na parte A o participante deve traçar uma linha (feita a

lápiz) que uma 25 círculos numerados, distribuídos aleatoriamente numa folha, pela ordem apropriada, desde o 1 ao 25. Na parte B, o sujeito deve traçar uma linha que una círculos numerados ou com letras, de forma consecutiva, mas alternada (números com letras), sendo contabilizados erros e tempo. Deste modo, a parte A permitirá avaliar a velocidade de processamento, enquanto que a parte B é informativa quanto ao funcionamento executivo.

O instrumento *Fluência Verbal - Semântica e Fonémica* - permite avaliar a aptidão para gerar palavras de acordo com categorias semânticas e fonémicas (Benton, 1967; Cavaco, Gonçalves, et al., 2013). Neste teste, o indivíduo procurará produzir o máximo de nomes em três categorias (animais, vegetais e frutos), dispondo de 1 minuto para cada item, para aferir a fluência verbal semântica; seguidamente tentará nomear o máximo de palavras começadas pelas letras P, M e R, tendo 1 minuto por letra, de modo a avaliar a fluência verbal fonémica.

A prova *Memória de Dígitos* (sentido directo e inverso) está contida na *Wechsler Adult Intelligence Scale – 3rd edition* (WAIS-III) e permite avaliar a memória de trabalho (Wechsler, 2008a). A memória e aprendizagem verbal foram avaliadas com base na prova Memória Lógica I e II da *Wechsler Memory Scale – 3rd edition* (WMS-III) (Wechsler, 2008b).

Para aferir competências de memória e aprendizagem visuais recorreu-se à *Figura Complexa de Rey* (Rey, 2002) que permite uma caracterização do grau de atenção, do modo de apreensão e da função mnésica (Caldeira, 2012). De entre os diversos sistemas de cotação existentes, o mais utilizado tem sido o sistema de Osterrieth; este sistema consiste numa cotação de 36 pontos baseada na avaliação da presença e exatidão dos 18 elementos da figura (Rey, 2002).

Na avaliação das funções executivas concorreram vários instrumentos: *Wisconsin Card Sorting Test* - WCST-64 (Kongs, Thompson, Iverson, & Heaton, 2000), *Trail Making Test – B* (Cavaco, Gonçalves, et al., 2013; Reitan, 1958), *Stroop Color Word Association Test* (Golden & Freshwater, 1978) e *Fluência Verbal Fonémica* (P, M, R) vs. *Fluência Verbal Semântica – Animais* (Benton, 1967; Cavaco, Gonçalves, et al., 2013).

O *Wisconsin Card Sorting Test* - WCST-64 - é considerado uma medida das funções executivas, exigindo capacidade para desenvolver e manter uma estratégia de resolução de

problemas adequada, sendo sensível às disfunções do lobo frontal. Em concreto, requer: a) concentração, b) planeamento, c) organização, d) flexibilidade cognitiva na mudança de atitude, e) memória de trabalho, f) inibição de respostas impulsivas (Caldeira, 2012).

O *Stroop Color Word Association Test* (Golden & Freshwater, 1978) é um teste neuropsicológico extremamente utilizado na prática clínica e em investigação. Permite avaliar a atenção, velocidade de processamento e flexibilidade cognitiva, nomeadamente a capacidade de inibir a interferência cognitiva; no caso a derivada do processamento da característica de um estímulo no processamento simultâneo de outra dimensão desse mesmo estímulo – o efeito Stroop (Scarpina & Tagini, 2017).

A *Prova de Vocabulário* pertencente à escala verbal da WAIS-III (Wechsler, 2008a) foi utilizada para uma estimativa da inteligência pré-mórbida. Neste teste, a tarefa do sujeito consiste em definir oralmente um conjunto de palavras expostas pelo examinador, sendo as respostas pontuadas comparando-as quer com os critérios de correção, quer com os exemplos de respostas entre 2, 1 ou 0 pontos.

Cognição Social

O conjunto de instrumentos escolhido para a avaliação da cognição social procurou representar as várias dimensões reconhecidas em tal constructo, com preferência por instrumentos considerados padrão na literatura internacional (p. ex. o *Face Emotion Identification Test* e o *Reading the Mind in the Eyes Test*), ou que avaliassem dimensões raramente consagradas na investigação clínica da CS na doença mental grave, como a percepção social. O **Quadro 4** sistematiza os vários instrumentos utilizados, apresentados seguidamente por ordem alfabética.

Atendendo à indisponibilidade de versões portuguesas de vários dos instrumentos de autoavaliação em questão, nomeadamente da teoria da mente (*Reading the Mind in the Eyes Test*) e empatia (*Toronto Empathy Questionnaire*) procedemos à sua adaptação e, no caso do segundo, validação psicométrica para Portugal.

Processamento emocional

- *Face Emotion Identification Test* (Kerr & Neale, 1993)

Percepção social

- *Social Perception Scale* (Garcia, Fuentes, Ruíz, Gallach, & Roder, 2003)

Conhecimento social

- *Schema Component Sequencing Task – Revised* (Corrigan & Addis, 1995)

Atribuições sociais

- *Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire* (Combs, Penn, Wicher, & Waldheter, 2007)

Teoria da Mente

- *Reading the Mind in the Eyes Test* (Baron-Cohen, Wheelwright, Hill, Raste, & Plumb, 2001)

- *Mentalization Questionnaire* (Hausberg et al., 2012)

Empatia

- *Toronto Empathy Questionnaire* (Spreng et al., 2009)

Quadro 4. Avaliação da cognição social

Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire

O *Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire* – AIHQ – é um questionário de autorresposta composto por 15 itens orientados para a avaliação do estilo atributivo (Combs et al., 2007), abordando situações sociais negativas, divididas em 3 categorias com 5 questões: situações intencionais, acidentais ou ambíguas. Demonstrou ter boas validades convergente e discriminante, relacionando-se em amostras clínicas com medidas de paranoia e hostilidade, evidenciando ótima consistência interna (>0.80 nas 3 categorias, sendo mais elevada nas questões ambíguas =.86). Nesta investigação utilizaram-se os itens correspondentes às questões ambíguas – a subdimensão AIHQ-A – em conformidade com literatura prévia (Combs et al., 2007; Rocha & Queirós, 2013).

Face Emotion Identification and Discrimination Test

O *Face Emotion Identification and Discrimination Test* – FEIT – é uma medida de heteroavaliação (Kerr & Neale, 1993) que consiste na visualização de 19 fotografias de expressões faciais traduzindo as seis emoções básicas: felicidade, tristeza, raiva, medo, surpresa e vergonha, e na sua correta identificação, sendo o desempenho medido pelo número de acertos (0-19). Tem sido reportado como medida válida da percepção emocional, inclusive em amostras clínicas (Vaskinn et al., 2007).

Mentalization Questionnaire

O *Mentalization Questionnaire* – MZQ – é um questionário de autorresposta de 15 itens desenvolvido a partir de um conjunto alargado de itens respeitantes à avaliação da mentalização em indivíduos com doença mental; demonstrou boa consistência interna (.81) e replicabilidade teste-reteste (.76), além de se correlacionar negativamente com severidade de sintomas psiquiátricos (Hausberg et al., 2012). Foi reportada a existência de 4 subfactores: evitamento de autorreflexão (*refusing self-reflection*: MZQ-RS); autoconsciência emocional (*emotional awareness*: MZQ-EA; equivalência psíquica (*psychic equivalence mode*: MZQ-PE); regulação do afeto (*regulation of affect*: MZQ-RA).

Reading the Mind in the Eyes Test

A versão revista do *Reading the Mind in the Eyes Test* – RMET – para adultos (Baron-Cohen et al., 2001) consiste numa sequência de 36 imagens de regiões periorbitais para as quais o inquirido seleciona, de entre quatro opções, aquela que melhor descreve o que a pessoa representada sentirá, conforme exemplificado na **Figura 5**.



Tem sido considerado um instrumento muito válido para a avaliação da cognição social e, mais especificamente, do reconhecimento emocional em variadas populações, clínicas e não-clínicas, e contextos culturais. Este instrumento foi por nós adaptado para a população portuguesa, tendo revelado adequadas propriedades psicométricas; o coeficiente α de Cronbach foi .78 (Madeira et al., 2017)

Schema Component Sequencing Task – Revised

O *Schema Component Sequencing Task – Revised* é um instrumento de heteroavaliação desenhado para avaliar conhecimento de situações sociais (Corrigan & Addis, 1995). Consiste num conjunto de 12 vinhetas sociais, como a procura e obtenção de um emprego, ou uma ida às compras, que exige o ordenamento congruente de um conjunto de cartões contendo várias fases dos ditos processos sociais; o tempo gasto é temporizado, sendo o desempenho calculado a partir do tempo médio gasto em cada vinheta e do número médio de posicionamentos corretos, oscilando entre 0 e 22; a consistência interna da prova foi reportada como elevada ($=.86$).

Social Perception Scale

O *Social Perception Scale* – SPS – é um instrumento de heteroavaliação desenvolvido de modo a avaliar a percepção social, competências intermédias entre o mero reconhecimento de emoções faciais e as abstrações complexas própria da teoria da mente, em indivíduos com doença mental grave; além de elevada reprodutibilidade inter-observador (>0.96), revelou sensibilidade às diferenças produzidas por intervenções psicossociais destinadas à cognição social como a *Integrated Psychological Therapy* (Garcia et al., 2003).

Toronto Empathy Questionnaire

O *Toronto Empathy Questionnaire* – TEQ – é um questionário de autorresposta de 16 itens construído a partir da análise fatorial de vários instrumentos psicométricos de avaliação da empatia, visando identificar um fator comum; demonstrou robusta validade convergente, boa consistência interna e replicabilidade teste-reteste, além de se correlacionar positivamente com medidas comportamentais de descodificação social e negativamente com sintomatologia do espectro autista (Spreng et al., 2009).

2.2.3. Avaliação neuroimagiológica – ressonância magnética

Num segundo momento do estudo, entre a avaliação diagnóstica e a realização da bateria neuropsicológica, os participantes (20 doentes BPD, 20 doentes SCZ e 20

indivíduos controlo) foram avaliados no Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS) com recurso a um aparelho de ressonância magnética *Siemens Magnetom TIM Trio 3T MRI Scanner*[®] (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemanha), *head coil* de 12 canais. As avaliações em causa – clínica e neuroimagiológica – decorreram numa janela de tempo não superior a 14 dias, tendo o protocolo de neuroimagem uma duração de cerca de 60 minutos.

2.2.3.a. Avaliação morfométrica

A primeira tarefa neuroimagiológica, de avaliação morfométrica das estruturas neurais da cognição social, incluiu um protocolo de aquisição T1 de alta-resolução: *MPRAGE* (*magnetization-prepared rapid gradient echo*), sequência de pulso, tempo de repetição (TR) 2530ms; tempo de eco (TE) 3.42ms; tempo de inversão (TI) = 1100ms; ângulo 7°; 176 planos interlaçados, disparo único, sem hiato, com *voxel*/isotrópico de dimensão 1 x 1 x 1 mm; campo de visão – *field of view* (FOV) 256 mm.

As imagens foram segmentadas em substância branca e cinzenta, com normalização do espaço segundo Talairach e Tournoux (Talairach & Tournoux, 1988). A análise estatística foi realizada por morfometria *voxel-based*. Obteve-se um mapa estatístico paramétrico das substâncias branca e cinzenta nas populações em estudo: doentes (BPD, SCZ) e controlos.

Relativamente ao pré-processamento, as imagens foram processadas e analisadas com recurso à ferramenta *CAT12* (Gaser, Structural Brain Mapping Group, Jena University Hospital, Jena, Germany; <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/>) aplicável a SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). Esta ferramenta disponibiliza opções para morfometria baseada em *voxel* (*voxel-based morphometry* - MBV), mas também nas medidas baseadas em superfície (p. ex. espessura cortical e girificação), permitindo todas as análises morfométricas necessárias a este trabalho. Para processamento e análise, parâmetros pré-estabelecidos em consonância com protocolo *standard* (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat12/CAT12-Manual.pdf>) foram usados, aplicando-se definições por defeito, sempre que não especificado de outro modo.

Esta ferramenta foi utilizada e validada em estudos morfométricos em SCZ (Spalthoff et al., 2018) e em doenças neurológicas, nomeadamente neurodegenerativas e desmielinizantes (Righart et al., 2017; Seiger, Ganger, Kranz, Hahn, & Lanzenberger, 2018). O processamento incluiu a visualização prévia das imagens para deteção de artefactos, prévia ao pré-processamento, e, seguidamente, um controlo estatístico de qualidade relativo a homogeneidade inter-individual e qualidade geral da imagem (função *check homogeneity* da ferramenta *CAT12*) após segmentação. Neste segundo passo as imagens foram reinspeccionadas visualmente para exclusão de potenciais novos artefactos.

Análise de índices de girificação (IG)

Foram calculados mapas locais (*vertex-wise*) de índices de girificação (IG) baseados na abordagem da curvatura média absoluta (Luders et al., 2006). A extração da superfície cortical (utilizando funcionalidades *CAT12*) resultou na construção de um entrelaçado da superfície central, i.e., a superfície entre a fronteira substância cinzenta / líquido cerebroespinal e o limite substância cinzenta / bordo da substância branca (Dahnke, Yotter, & Gaser, 2013). Seguidamente, calculou-se a curvatura média absoluta local desta superfície central, realizando a curvatura média de cada ponto de vértex a 3 mm de um determinado ponto. Num segundo passo, foi aplicado *smoothing full-width at half maximum* (FWHM) de 15 mm aos mapas de IG. Este método tem sido aplicado em outros estudos clínicos, nomeadamente com outros processamentos de extração da superfície cortical (Luders et al., 2012; Nenadic, Maitra, Langbein, et al., 2015).

A ferramenta *CAT12* é uma opção informática que permite tempos de processamento relativamente rápidos (cerca de 1 hora por participante) em conjunto com uma aprendizagem e prática relativamente intuitivas para o utilizador, suportando elevada qualidade, nomeadamente se compara com opções bem conhecidas como o *FreeSurfer*, este último comporta maiores dificuldades na sua aprendizagem e tempos de processamento consideravelmente mais extenso. A *CAT12* tem ainda demonstrado eficácia na mensuração de parâmetros como a espessura cortical e a girificação (Dahnke et al., 2013), validada em amostras clínicas, e comparando-se de forma fiável, mas com maior rapidez, com outras opções disponíveis (Righart et al., 2017; Seiger et al., 2018).

Análise de espessura cortical

A espessura cortical foi analisada com base no mesmo algoritmo de extração da superfície cortical, disponibilizado na *CAT12*, conforme supradescrito para as análises de IG. Nesta análise, superfície central e espessura cortical foram estimadas num passo recorrendo a medição da distância baseada em projeção (Dahnke et al., 2013) . As medidas *vertex-wise* de espessura cortical foram reamostradas e sujeitas a *smoothing* com um *kernel* gaussiano FWHM de 15 mm.

Morfometria baseada em voxel (MBV)

Foram aplicadas normalização especial e segmentação em três classes de *voxel*: substância cinzenta (SCinz), substância branca (SBran) e líquido cérebro-espinhal (LCE) utilizando segmentação parcial de volume com abordagem adaptativa *maximum a posteriori* (MAP). Determinaram-se os volumes intracranianos totais (VIT) para todos os scans. Utilizando mapa normalizados modulados de SCinz, testou-se hipótese de diferenças nos volumes regionais de SCinz. Os mapas extraídos de SCinz sofreram *smoothing* com *kernel*/FWHM de 12 mm; foi aplicado um limiar de *masking* absoluto de 0.1 aos dados MBV.

2.2.3.b. Avaliação funcional

A segunda tarefa, de avaliação funcional (RMf), incluiu, para cada sessão, aquisição de imagens ecoplanares, T2, com contraste *blood-oxygen-level-dependent* (BOLD). Foi utilizado um paradigma de Teoria da Mente, com vista ao recrutamento da atividade cerebral inerente a tarefas sociais complexas. Os participantes visualizaram animações, criadas utilizando o software *Blender 2.1* (Blender Foundation, <http://www.blender.org>) e com cerca de 14 segundos, que continham interações entre 2 círculos – verde e azul, conforme **Figura 6** – procurando exemplificar 3 situações interpessoais: [1] cooperação ou amizade; [2] antagonismo, hostilidade ou suspeição; [3] indiferença ou não-interacção; seguidamente foram convidados a classificar as animações em positivas, negativas ou

neutras (Tavares, Barnard, & Lawrence, 2011). As instruções dadas aos participantes são apresentadas no **Anexo 2**.

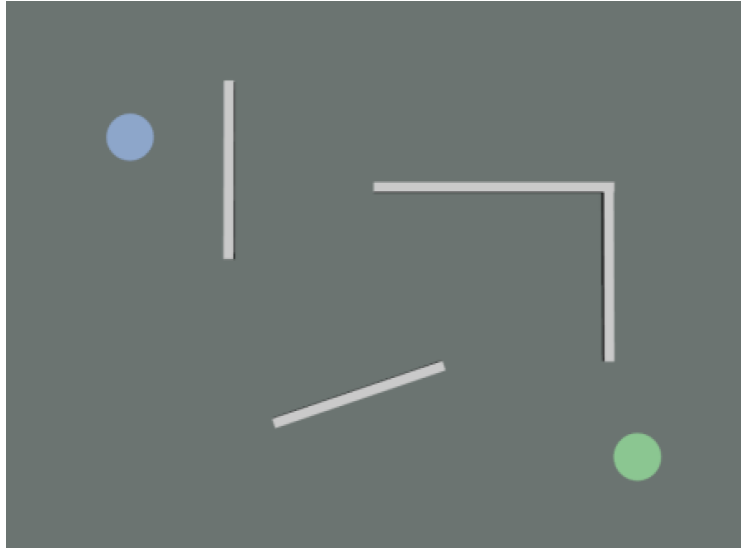


Figura 6. Fotograma de animação do paradigma de cognição social em RM funcional

A validade ecológica deste paradigma na activação do chamado ‘cérebro social’ foi demonstrada previamente (Tavares et al., 2011). Relaciona-se com conjunto de paradigmas visuais que tem sido utilizado na neurociência socioemocional e que se inspira, em maior ou menor medida, na experiência pioneira de Fritz Heider e Marianne Simmel (Heider & Simmel, 1944): após visualização de animações similares, indivíduos saudáveis tendiam a criar interpretações de base social, atribuindo auto-agência aos círculos, e conferindo-lhes, mais que motricidade biológica, identidade humana.

2.3. AMOSTRA

A amostra foi constituída por dois grupos clínicos - 1. Esquizofrenia; 2. Perturbação Bipolar - e um grupo controlo, cada qual constituído por 20 indivíduos.

Os critérios de inclusão nos grupos clínicos foram: (1) o cumprimento de critérios diagnósticos da 10ª Edição da *Classificação Internacional de Doenças* (CID-10) para esquizofrenia e perturbação bipolar (WHO, 1992), respectivamente; (2) idade compreendida entre 18 e 54 anos; (3) capacidade para consentir de forma informada; (4) lateralidade dextra; (5) estabilização clínica durante pelo menos 12 semanas anteriores à avaliação. Esta última foi operacionalizada mediante cumprimento de dois critérios em simultâneo no período prévio: A) ausência de internamentos ou modificações psicofarmacológicas; B) critérios psicopatológicos de estabilidade, operacionalizados no grupo clínico de doentes BPD por eutimia (critérios de depressão e mania cotados como 1 – mínimo ou ausente – na BPRS), e no grupo SCZ mediante pontuação na PANSS sem variação superior a 10%.

Como critérios de exclusão foram considerados: (1) comorbilidade médica ou neurológica relevante (p. ex. atraso do desenvolvimento, epilepsia, história de traumatismo crânio-encefálico, etc.); (2) diagnóstico comórbido de abuso ou dependência de álcool ou substâncias ilícitas; (3) contraindicação à realização de ressonância magnética.

O grupo de controlo foi constituído por uma amostra de conveniência (n=20), emparelhada por género, idade e escolaridade, constituída por trabalhadores do CHUC e seus familiares, funcionários do ICNAS e estudantes da FMUC. Foi realizada uma entrevista clínica breve de modo a excluir história prévia de doença psiquiátrica ou antecedentes familiares de SCZ ou BPD.

Na **Tabela 3** procede-se à caracterização sociodemográfica dos grupos clínicos e de controlo.

Tabela 3. Características sociodemográficas dos grupos clínicos e de controlo

	SCZ		BPD		CTR		Análise (ANOVA)	
	Média (mín-máx)	d.p.	Média (mín-máx)	d.p.	Média (mín-máx)	d.p.	F	p
Idade (anos)	31.5 (18-51)	10.3	31.65 (19-54)	10.0	31.5 (18-53)	10.36	.001	.992
Escolaridade (anos)	13.6	3.65	13.85	2.64	14.9	4.52	.756	.474
Género	N=	%	N=	%	N=	%		
Masculino	13	65	13	65	13	65		
Feminino	7	35	7	35	7	35		

Em termos de caracterização clínica dos grupos experimentais, foi colhida a seguinte informação: idade de início, duração de doença (anos), número de internamentos, história de comportamentos suicidários e história de abuso de substâncias (álcool e outras substâncias psicoativas), bem como medicação psicofarmacológica; relativamente à amostra com BPD foi ainda apurada a história de componente psicótico. Foi ainda estabelecido se os doentes se encontravam em fases ditas iniciais de doença; estas foram definidas na amostra SCZ como os primeiros 5 anos após o primeiro episódio psicótico (PEP), e em doentes BPD se se encontrassem no estágio 2 do modelo de Berk e colegas - remissão após primeiro episódio maníaco (Berk et al., 2007). Um resumo da caracterização clínica da amostra é apresentado nas **Tabelas 4 e 5**.

A variável relacionada com o tratamento antipsicótico em curso foi operacionalizada com recurso ao conceito de equivalentes de clorpromazina (*chlorpromazine equivalents* - CPZE), opção consensual na literatura (Atkins, Burgess, Bottomley, & Riccio, 1997). Foi também calculada uma variável em conformidade com a medida *Defined Daily Dose* (DDD), proposta por órgão técnico da Organização Mundial de Saúde, representando, de forma cumulativa, os vários psicofármacos, antipsicóticos e estabilizadores do humor, realizados por cada doente (Nose et al., 2008).

Tabela 4. Características clínicas dos grupos SCZ e BPD						
	SCZ		BPD		Análise	
	Média	d.p.	Média	d.p.	Teste	p
<i>Schizo-Bipolar Scale</i> (mín-máx)	8.00 (7-9)	0.686	0.94 (0-2)	0.802	t 28.356	.000
Idade de início	25.6 (18-41)	6.90	26.5 (16-50)	8.8	t -.276	.784
Duração de doença	6.00 (1-17)	7.9	5.2 (1-16)	4.3	t -.297	.769
N.º internamentos (mín-máx)	1.25 (0-7)	1.49	1.25 (0-4)	0.81	t .000	.790
Antipsicóticos – CPZE (mín-máx)	380.0 (50-1600)	337.3	160.8 (0-1066)	272.3	t 2.226	.032
Psicofármacos – DDD (mín-máx)	0.96 (0.20-3.50)	0.72	0.81 (0-2.00)	0.48	t 0.755	.455
Fase inicial	55%		40%		χ^2 .342	.527
Hist. sintomas psicóticos	100%		80%		χ^2 .035	.106
Hist. abuso substâncias	25%		35%		χ^2 .557	.731
Hist. comp. suicidários	20%		20%		χ^2 .000	1.000

Tabela 5. Características psicopatológicas dos grupos SCZ e BPD						
	SCZ		BPD		Análise	
	Média (mín.-máx.)	d.p.	Média (mín.-máx.)	d.p.	Teste	p
BPRS	35.65 (27-46)	6.41	29.11 (26-35)	2.61	t 3.991	.000
PANSS total	44.71 (32-63)	9.56	N/A	N/A	N/A	N/A
PANSS positivos	11.00 (7-18)	2.89	N/A	N/A	N/A	N/A
PANSS negativos	12.82 (8-26)	4.86	N/A	N/A	N/A	N/A
ITAQ	17.12 (10-22)	3.16	19.13 (14-22)	2.22	t -2.100	.044
PSP	80.22 (52-96)	12.36	92.00 (82-96)	4.00	t -3.845	.001

No referente à história de internamentos psiquiátricos nos doentes BPD, a maioria (58%) relacionou-se com episódios maníacos; todas as admissões a internamento de doentes com SCZ envolveram recaídas psicóticas. Todos os doentes com SCZ (n=2) realizavam antipsicóticos (AP) de forma regular, predominantemente da classe dos atípicos: 1 AP atípico (n=16), combinação de 2 AP atípicos (n=2) ou 1 AP típico (n=2). No grupo de indivíduos com BPD, 2 doentes não realizavam medicação regular; a maioria (n=18) realizava tratamento com estabilizadores do humor (EH) e/ou AP atípico: monoterapia com 1 EH (n=7), associação de 2 EH (n=1), combinação de 1 EH e 1 AP atípico (n=4), e AP atípicos, quer em monoterapia (n=4) em combinação (n=2). Apenas 1 doente BPD estava medicado com lítio.

Os grupos clínicos (SCZ e BPD) não apresentarem diferenças demográficas ou clínicas assinaláveis, com exceção da exposição a AP, maior no grupo SCZ, avaliada segundo equivalentes de clorpromazina – maior no grupo SCZ ($p=.032$).

No referente à avaliação psicométrica, o grupo SCZ apresentou pontuações mais elevadas de psicopatologia geral – BPRS ($p=.000$), menor *insight* – ITAQ ($p=.044$) e pior funcionamento – PSP ($p=.001$).

Conforme expectável, o grupo SCZ apresentou pontuações significativas na *Schizo-Bipolar Scale* que o grupo BPD: pontuações mais altas associam-se a síndromes prototipicamente SCZ, enquanto que casos paradigmáticos de BPD têm pontuações reduzidas (Keshavan, Morris, et al., 2011).

2.4. METODOLOGIA ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados demográficos, clínicos e neuropsicológicos foi realizada com recurso ao programa estatístico *IBM SPSS Statistics 24* (IBM Corporation, New York, EUA). Foi efetuada uma análise descritiva das variáveis em estudo, através da análise das distribuições e cálculo de médias e os desvios-padrão das variáveis quantitativas e as frequências e percentagens das variáveis qualitativas. Na análise inferencial foram assumidas como diferenças estatisticamente significativas aquelas em que o valor de probabilidade associado (p) ao teste estatístico possua um valor inferior a 0.05.

A normalidade dos dados foi aferida através do teste de Shapiro-Wilk. Havendo uma distribuição normal, testes paramétricos (ANOVA, t-test) foram utilizados para avaliar diferenças entre grupos, e a correlação de Pearson foi usada para calcular correlações entre dados imagiológicos morfométricos e clínicos. Perante uma distribuição não-normal, testes não-paramétricos (teste H de Kruskal-Wills, teste U de Mann-Whitney) foram usados para avaliar diferenças entre grupos, enquanto que a correlação de Spearman foi utilizada para avaliar a relação entre medidas morfométricas e variáveis clínicas.

Para apreciação dos dados neuroimagiológicos houve lugar à utilização da ferramenta CAT12 (Gaser, Structural Brain Mapping Group, Jena University Hospital, Jena, Germany; <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/>) aplicável a SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). No pré-processamento e análise estatística da RM funcional recorreu-se à utilização do programa *BrainVoyager QX 2.4* (BrainInnovation, Maastricht, The Netherlands).

Na análise morfométrica utilizou-se o módulo estatístico CAT12/SPM12, aplicando testes ANOVA a três medidas morfométricas: volume de substância cinzenta (com MBV), bem como girificação e espessura cortical (estas baseadas em *surface-based morphometry*). Utilizando a idade e o sexo como covariáveis (e, no caso do volume de substância cinzenta, ainda o volume intracraniano total), testaram-se diferenças de grupos, com limiares de $p < 0.05$, com correção *family-wise error rate* (FWE) para comparações múltiplas. Quando tal correção se revelou muito conservadora, e de modo a não ignorar efeitos exploratórios, estipulou-se um limiar de $p < 0.001$ ao nível de *voxel* no mapa estatístico, corrigindo-se em seguida ao nível de cluster com correção não-estacionária de extensão do cluster. Adicionalmente, sempre que identificado um efeito de grupo significativo, realizaram-se comparações emparelhadas *post hoc* com teste T, para detetar diferenças entre pares de grupos, utilizando correção de Bonferroni para comparações múltiplas.

Na análise das respostas comportamentais à tarefa de TdM em RMf, duas medidas foram calculadas: percentagem de respostas corretas e tempo médio de resposta após cada questão. Para estas variáveis, os efeitos de grupo e da categoria das animações foram avaliados independentemente, utilizando, respetivamente, os testes Kruskal-Wallis H e Friedman de amostras independentes. A análise estatística destes dados foi realizada com recurso ao programa estatístico *IBM SPSS Statistics 24* (IBM Corporation, New York, EUA).

De modo a testar a hipótese de activação diferencial do substrato neural de processamento TdM de nível inferior, foi definida uma região de interesse (*region of interest* – ROI) recorrendo a uma máscara bilateral da junção temporoparietal no espaço Talairach. Esta máscara de dimensão significativa (25083 *voxels*), compreendendo um conjunto alargado de estruturas localmente associadas à TdM, obteve-se espelhando e convertendo para espaço Talairach (Lacadie, Fulbright, Rajeevan, Constable, & Papademetris, 2008) uma máscara pré-existente disponível para a JTP direita (Mars et al., 2012).

Uma análise de grupo *random effects general linear model* (RFX-GLM) *voxel-wise* da ROI foi conduzida, utilizando dados funcionais de todos os *runs* experimentais. Os valores *beta* resultantes foram utilizados numa análise *random effects ANOVA* (RFX-ANOVA) com um fator intra-sujeitos com medidas repetidas (categoria de vídeo: afiliativo, antagonismo, indiferente, linear) e um fator inter-sujeitos (grupo: CTR, SCZ, BPD). Realizou-se uma análise RFX-ANOVA para testar diferenças entre sujeitos, bem como a interacção entre categoria de vídeo e grupo. Mapas estatísticos F ao nível de grupo foram corrigidos, para comparações múltiplas, utilizando o método *false discovery rate* (FDR) com $q(\text{FDR}) < 0.05$.

Os cursos temporais médios do sinal BOLD relacionado com eventos foram computados do seguinte modo: em cada ensaio das diferentes categorias de animação, determinaram variações percentuais do sinal BOLD utilizando o início do vídeo como *trigger*, sendo a *baseline* o período precedente com 2 volumes (4 segundos com bloco *baseline*, exibindo uma marca circular de fixação). Segmentos representando a mesma categoria de

animação foram calculados, em média, para os runs de diferentes grupos: controlos, SCZ e BPD.

O desenho e análise deste estudo procuraram alinhar-se com o consenso *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* – STROBE (<http://www.strobe-statement.org>) (Vandenbroucke et al., 2007) – vide **Anexo 3**.

3. RESULTADOS

Procederemos em seguida à apresentação dos resultados ao longo de 4 secções:

- [1] avaliação neuropsicológica;
- [2] análise morfométrica da RM;
- [3] dados comportamentais da experiência em RMf;
- [4] análise da RMf.

3.1. AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

3.1.1. Neurocognição

Os indivíduos com SCZ apresentaram um desempenho globalmente pior que os controlos numa parte substancial dos testes neuropsicológicos, enquanto que o desempenho do grupo com BPD foi genericamente comparável com o de indivíduos saudáveis.

Velocidade de processamento

Conforme patente na **Tabela 6**, apenas se verificaram diferenças estatisticamente significativas no desempenho de indivíduos com SCZ, quando comparados com controlos. No grupo BPD, embora se apurassem desempenhos com disfunção de grau intermédio, não se encontraram diferenças com significado estatístico.

No *Trail Making Test – A* (TMT-A), o desempenho contabilizado em segundos foi pior em ambos os grupos, com diferença estatisticamente significativa comparativamente com controlos ($p=.017$). No *Teste de Stroop*, quer na leitura de palavras quer na identificação de cores, houve pior desempenho nos grupos clínicos, embora apenas os indivíduos SCZ tivessem resultados com diferença estatisticamente significativa ($p=.004$ e $p=.001$, respectivamente).

Tabela 6. Avaliação neurocognitiva: Velocidade de Processamento									
	SCZ		BPD		CTR		ANOVA		Tukey post hoc Test
	M	d.p.	M	d.p.	M	d.p.	F	p	
TMT-A	28.55	11.81	23.75	7.42	20.15	7.02	4.370	.017	SCZ>CTR(a)
Stroop palavras	85.65	13.64	90.20	14.61	99.70	10.17	6.134	.004	SCZ>CTR(b)
Stroop cor	59.70	10.25	66.45	12.46	74.15	11.46	8.010	.001	SCZ>CTR(c)
(a) p=.013; (b) p=.003; (c) p=.001									

Memória, Aprendizagem e Fluência Verbal

No referente à memória de trabalho, verifica-se através da análise da **Tabela 7** que embora ambas as amostras clínicas tenham resultados inferiores na *Memória de Dígitos* - total, directa e inversa (Wechsler, 2008a), apenas no grupo SCZ essa inferioridade face a controlos tenha tido significado estatístico.

Relativamente a memória verbal, constatou-se a existência de diferenças entre os grupos clínicos e controlos em diversas pontuações da *Memória Lógica I e II* da *WMS-III* (Wechsler, 2008b), a saber: evocação (p=.034) e unidades temáticas (p=.014) na *Memória Lógica I*; evocação (p=.005) e unidades temáticas (p=.010) na *Memória Lógica II*. Análises *post hoc* consubstanciaram diminuição estatisticamente significativa em indivíduos com SCZ face aos controlos.

Relativamente à memória visual, aferida pela *Figura Complexa de Rey* – FCR (Rey, 1988), embora o desempenho tenha sido inferior em ambos os grupos clínicos, a magnitude da diferença foi mais evidente nos indivíduos SCZ, com significado estatístico (p=.013 e p=.002 na evocação imediata e diferida, respectivamente).

Na cópia da FCR, avaliando as capacidades visuoespaciais, não se verificaram diferenças com significado estatístico, sendo as pontuações dos grupos clínicos marginalmente inferiores aos controlos.

Tabela 7. Avaliação neurocognitiva: Memória, Aprendizagem e Fluência Verbal

	SCZ		BPD		CTR		ANOVA		Tukey post hoc Test
	M	d.p.	M	d.p.	M	d.p.	F	p	
Memória dígitos Tot.	13.25	2.94	15.05	3.75	17.15	3.76	6.212	.004	SCZ<CTR (a)
Memória dígitos Dir.	7.80	2.07	8,65	1.75	9.60	1.82	4.564	.015	SCZ<CTR (b)
Memória dígitos Ind.	5.45	1.10	6.40	2.35	7.55	2.35	5.417	.007	SCZ<CTR (c)
Mem. Lóg. I Evocação	38.05	10.93	42.80	7.33	46.50	11.30	3.578	.034	SCZ<CTR (d)
Mem. Lóg. I U. Temática	15.80	3.72	17.55	2.48	18.75	2.95	4.596	.014	SCZ<CTR (e)
Mem. Lóg. I Aprendiz.	5.10	3.64	4.40	2.72	4.80	3.10	.244	.784	
Mem. Lóg. II Evocação	23.20	9.38	28.40	5.38	31.35	7.47	5.910	.005	SCZ<CTR (f)
Mem. Lóg. II U. Temática	10.15	3.26	11.90	1.65	12.35	1.66	5.018	.010	SCZ<CTR (g)
Mem. Lóg. II Reconhe.	25.40	2.78	25.90	2.53	26.35	2.54	.658	.522	
Fig.C. Rey cópia	33.05	2.84	33.13	2.86	34.28	3.22	1.063	.352	
Fig. C. Rey imediata	17.45	5.40	18.93	5.93	22.68	5.32	4.700	.013	SCZ<CTR
Fig. C. Rey diferida	17.55	5.24	18.75	6.05	23.55	4.72	7.008	.002	SCZ<CTR
Fl. Verbal Fonémica	29.45	8.54	35.30	10.01	38.40	12.73	3.697	.031	SCZ<CTR (j)
Fl. Verbal Semântica	18.55	5.11	19.55	4.41	24.00	6.62	5.645	.006	SCZ<CTR (l) BPD<CTR (m)

(a) $p=.002$; (b) $p=.010$; (c) $p=.005$; (d) $p=.037$; (e) $p=.011$;(f) $p=.004$; (g) $p=.011$; (j) $p=.026$; (l) $p=.007$; (m) $p=.033$

Na avaliação da fluência verbal (FV), registaram-se piores pontuações nos grupos clínicos, quer na FV fonémica ($p=.031$) quer na semântica ($p=.006$). Análises *post hoc* consubstanciaram inferioridade, estatisticamente significativa, do grupo SCZ face a controlos na FV fonémica ($p=.026$), confirmando também pior desempenho na FV semântica, face ao grupo controlo, em SCZ ($p=.007$) e BPD ($p=.033$).

Funcionamento executivo

No respeitante a funções executivas, os resultados apresentados na **Tabela 8** demonstraram desempenho inferior, em ambos os grupos clínicos, nas provas *Trail Making Test – B* (TMT-B; maior tempo gasto na resolução) e no *Teste de Stroop Palavra-Cor* (menores pontuações); apenas a inferioridade de SCZ vs. controlos teve significado estatístico ($p=.004$ e $p=.008$, respectivamente).

Tabela 8. Avaliação neurocognitiva: Funções Executivas									
	SCZ		BPD		CTR		ANOVA		Tukey post hoc Test
	M	d.p.	M	d.p.	M	d.p.	F	p	
TMT-B	77.50	33.40	67.05	31.15	45.10	24.99	6.054	.004	SCZ>CTR (a)
Stroop palavra-cor	38.25	9.64	40.75	7.49	46.85	8.72	5.217	.008	SCZ>CTR (b)
WCST n.º categorias	3.25	1.62	4.05	1.15	4.15	1.18	2.740	.073	
WCST erros	18.60	9.61	11.45	5.27	11.80	5.61	6,434	.003	SCZ>CTR (c), SCZ>BPD (d)
WCST erros perseverantes	8.60	5.07	5.90	3.64	6.05	2.84	2,938	.061	
(a) $p=.003$; (b) $p=.007$; (c) $p=.010$; (d) $p=.007$									

No *Wisconsin Card Sorting Test* - WCST-64 (Kongs, Thompson, Iverson, & Heaton, 2000) os indivíduos com SCZ tiveram pior desempenho que controlos e indivíduos BPD nas dimensões respostas corretas ($p=.003$), respostas perseverantes ($p=.042$) e erros ($p=.003$). Testes *post hoc* apenas corroboram as diferenças encontradas nas dimensões respostas corretas e erros.

Inteligência pré-mórbida

Utilizando como estimativa de inteligência pré-mórbida os resultados da prova de Vocabulário da *Wechsler Adult Intelligence Scale* - WAIS-III (Wechsler, 2008a), a análise da **Tabela 9** assinala como os indivíduos com SCZ apresentaram resultados inferiores, com significado estatístico, comparativamente ao grupo BPD ($p=.017$) e controlos saudáveis ($p<.001$).

Tabela 9. Avaliação neurocognitiva: Inteligência pré-mórbida									
	SCZ		BPD		CTR		ANOVA		Tukey post hoc Test
	M	d.p.	M	d.p.	M	d.p.	F	p	
Vocabulário WAIS-III	40.80 (24-58)	8.91	47.65 (32-59)	6.93	50.95 (33-65)	6.97	9.142	<.001	SCZ<CTR* SCZ<BPD**
* $p<.001$ ** $p=.017$									

3.1.2. Cognição Social

Em termos gerais, conforme apresentado na **Tabela 10**, os grupos clínicos tiveram pontuações inferiores nas medidas psicométricas de cognição social. Essa inferioridade de desempenho não teve significado estatístico em medidas de: processamento emocional - *Face Emotion Identification Test* (Kerr & Neale, 1993) - FEIT, $p=.094$; atribuições sociais - *Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire* (Combs, Penn, Wicher, & Waldheter, 2007) - AIHQ, $p=.506$; e, de entre as medidas relacionadas com mentalização, no *Reading the Mind in the Eyes Test* (Baron-Cohen, Wheelwright, Hill, Raste, & Plumb, 2001) - RMET, $p=.136$.

O grupo SCZ apresentou piores resultados, comparativamente com controlos, nas áreas de: conhecimento social, avaliado pelo *Schema Component Sequencing Task – Revised* (Corrigan & Addis, 1995): SCST, $p=0.015$; empatia, avaliada pelo *Toronto Empathy Questionnaire* (Spreng et al., 2009): TEQ, $p=0.009$; na subdimensão autoconsciência emocional (*emotional awareness*) do *Mentalization Questionnaire* (Hausberg et al., 2012): subescala MZQ-EA, $p=0.002$. Nas outras subdimensões da MZQ - evitamento de autorreflexão (*refusing self-reflection*: MZQ-RS); equivalência psíquica (*psychic equivalence mode*: MZQ-PE); regulação do afeto (*regulation of affect*: MZQ-RA) – não se verificaram diferenças estatisticamente significativas.

As diferenças de desempenho na medida de percepção social - *Social Perception Scale* (Garcia, Fuentes, Ruíz, Gallach, & Roder, 2003) – foram bem patentes entre controlos saudáveis e ambos os grupos clínicos (SPS, $p<0.001$), verificando-se disfunção intermédia em doentes BPD (39.90 ± 6.09) e prejuízo mais severo no grupo SCZ (39.90 ± 6.09), inferioridade estatisticamente significativa face ao desempenho aferido no grupo de controlos (49.25 ± 6.90).

Embora na generalidade os indivíduos com SCZ apresentassem o pior desempenho dos 3 grupos em comparação, o grupo BPD teve as piores pontuações médias em três medidas psicométricas: *Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire*, *Reading the Mind in the Eyes Test* e subdimensão 'regulação do afeto' (MZQ-RA) do *Mentalization Questionnaire*.

Tabela 10. Avaliação neuropsicológica: Cognição Social									
	SCZ		BPD		CTR		ANOVA		Tukey post hoc Test
	M	d.p.	M	d.p.	M	d.p.	F	p	
FEIT	11.95	2.96	12.30	2.77	13.75	2.38	2.467	.094	
SPS ident.	21.00	8.56	26.95	5.14	35.95	6.27	24.445	.000	SCZ<CTR (a); BPD<CTR (b); SCZ<BPD (c)
SPS inter.	7.90	1.77	8.70	0.98	8.30	1.42	1.570	.217	
SPS título	3.80	1.64	4.25	1.65	5.00	1.62	2.738	.073	
SPS	32.70	9.95	39.90	6.09	49.25	6.90	22.482	.000	SCZ<CTR (d); BPD<CTR (e); SCZ<BPD (f)
SCST	8.84	1.03	9.48	0.80	9.65	0.84	4.538	.015	SCZ<CTR (g)
AIHQ-A	2.53	0.76	2.27	0.75	2.47	0.63	0.689	.506	
RMET	23.10	3.32	21.90	4.74	24.55	4.19	2.068	.136	
MZQ	47.05	12.76	49.95	8.18	54.75	8.42	3.017	.057	SCZ<CTR (h)
MZQ-RS	13.35	3.68	14.15	2.72	15.35	2.68	2.165	.124	
MZQ-EA	11.80	3.52	13.10	3.80	15.60	2.52	6.752	.002	SCZ<CTR (i)
MZQ-PE	11.65	3.60	12.95	3.28	13.10	3.16	1.130	.330	
MZQ-RA	10.25	3.16	9.75	2.51	10.70	2.23	0.638	.532	
TEQ	43.15	7.99	46.25	4.25	49.05	4.43	5.147	.009	SCZ<CTR (j)

(a) $p < .001$; (b) $p < .001$; (c) $p = .021$; (d) $p < .001$; (e) $p = .001$; (f) $p = .014$; (g) $p = .016$;
(h) $p = .047$; (i) $p = .002$ (j) $p = .006$

FEIT - Face Emotion Identification Test; SPS - Social Perception Scale; SCST - Schema Component Sequencing Task – Revised; AIHQ - Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire; RMET - Reading the Mind in the Eyes Test; MZQ - Mentalization Questionnaire; MZQ subscales: RS – Refusing self-reflection, EA – Emotional awareness, PE – Psychic equivalence, RA – Regulation of affect; TEQ - Toronto Empathy Questionnaire;

3.2. ANÁLISE MORFOMÉTRICA DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Os grupos apresentaram-se, como previsto, balanceados para género e idade ($\chi(2) = 0.000$, $p = 1.000$). A distribuição dos dados estimados para o volume intracraniano total (VIT) e de substância cinzenta total (SCinzT) apresentarem distribuição normal em todos os grupos, conforme aferição pelo teste de Shapiro-Wilk ($p > 0.05$ nos 3 grupos).

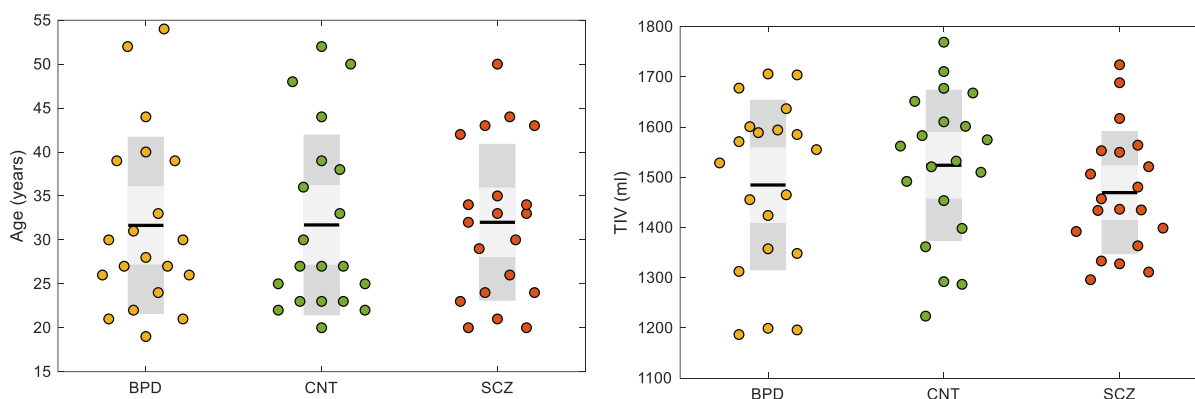


Figura 7. Boxplots da distribuição da idade (em anos) e volume intracraniano total (em mL) dos participantes em cada grupo. Não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos.

Não se verificou diferença estatisticamente significativa a nível da idade média entre grupos, determinado por ANOVA de 1 entrada ($F(2,57) = 0.008$, $p = .992$). Ajustando para a idade as estimativas de VIT e SCinzT, também não houve diferenças com significado estatístico, quer no VIT médio ($F(2,57) = 0.710$, $p = 0.496$), quer no SCinzT médio ($F(2,57) = 1.471$, $p = 0.238$) dos três grupos.

3.2.1. Análise morfométrica baseada em *voxel*

A análise morfométrica baseada em *voxel* (MBV) identificou um efeito de grupo no volume de SCinz regional ($F=23.99$; $p=0.003$, correção FWE) no globus pallidus direito, nas coordenadas *Montreal Neurological Institute and Hospital* (MNI) [18 -2 5] (**Figura 8**, em cima). A análise mostrou aumento significativo do volume de SCinz regional no globus pallidus direito em doentes com SCZ ($t=6.62$; $p<0.001$, correção Bonferroni)

comparativamente aos controlos saudáveis (**Figura 8**, em baixo). Não se observaram correlações estatisticamente significativas entre o volume do globus pallidus e a idade, o VIT, SCinzT, duração da doença ou medicação em qualquer dos grupos ($p > 0.05$).

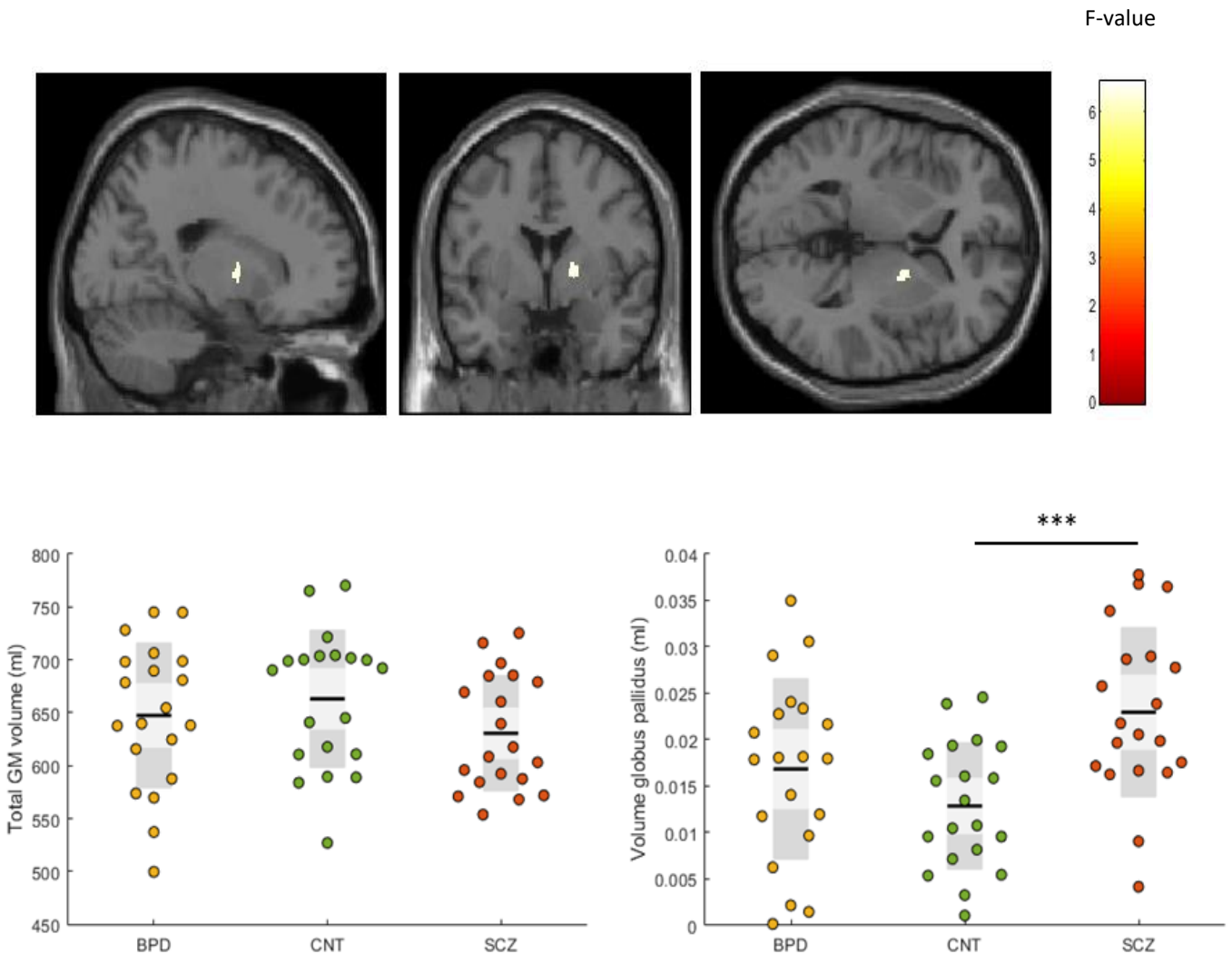


Figura 8. *Em cima:* Análise morfométrica baseada em voxel dos efeitos de grupos (esquizofrenia – SCZ; doença bipolar – BPD, controlos saudáveis – CNT) de substância cinzenta (SCinz) regional. Valores F de clusters com diferenças estatisticamente significativas estão codificados por cor e assinalados nas secções conforme modelo MNI. *Em baixo:* Boxplots da distribuição de volume de SCinz total (mL) e volume SCinz do globus pallidus direito (mL) dos participantes respectivos a cada grupo. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no volume de SCinz total; *** assinala diferença com significado estatístico no volume do globus pallidus: SCZ > CNT (post-hoc $p < 0.001$, correção de Bonferroni).

3.2.2. Análise morfométrica baseada em superfície: girificação

Os resultados relacionados com a análise de girificação são apresentados na **Figura 9**.

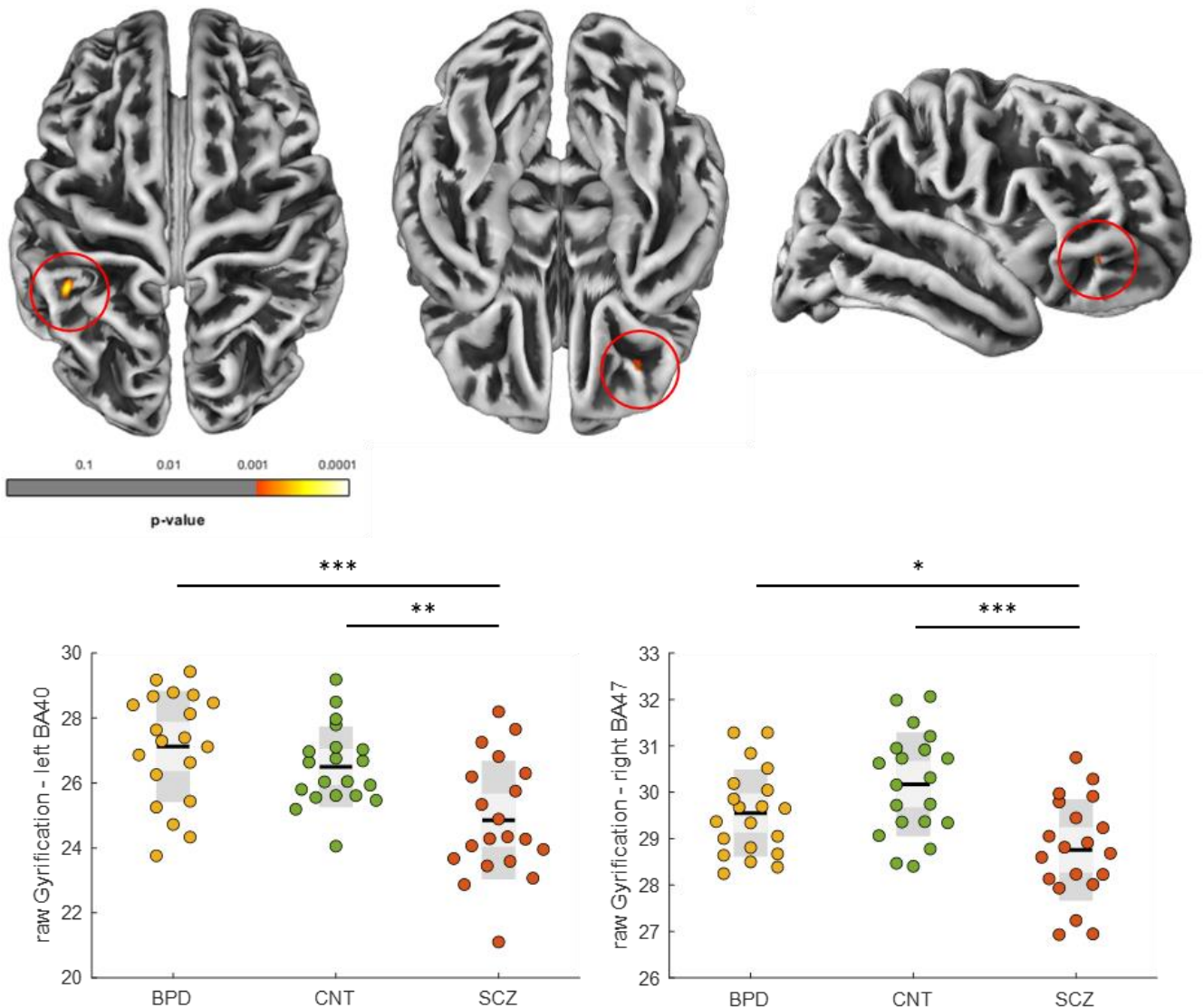


Figura 9. *Em cima:* Análise por morfometria baseada em superfície de efeitos de grupo (esquizofrenia – SCZ; doença bipolar – BPD, controlos saudáveis – CNT) quanto à girificação, corrigida para idade e género. Diferenças de grupo, com limite estabelecido ao nível do voxel em $p < 0.001$ e corrigidas a nível do cluster por extensão não-estacionária de cluster, estão realçadas com níveis de significância visualizados numa escala de vermelho a amarelo, sobreposta a uma reconstrução da superfície cerebral no espaço MNI. Um efeito de grupo foi identificado na girificação do giro supramarginal esquerdo (em cima, à esquerda) e do giro frontal inferior direito (em cima, ao centro e à direita). *Em baixo:* Boxplots da distribuição da girificação no giro supramarginal esquerdo (BA40) e giro frontal inferior direito (BA47) dos participantes de cada grupo. Diferenças significativas foram encontradas nas comparações BPD>SCZ ($***p < 0.001$) e CNT>SCZ ($**p = 0.005$) na BA40; e BPD>SCZ ($*p = 0.048$) e CNT>SCZ ($***p < 0.001$) na BA47.

A análise de girificação identificou efeito de grupo a nível do índice de girificação (IG) do giro supramarginal (GSM) esquerdo ($F=10.17$; $p<0.001$), área de Brodmann (BA) 40, coordenadas MNI [-44 -45 41], e no giro frontal inferior (GFI) direito ($F=8.41$; $p=0.001$), BA47, coordenadas MNI [32 40 -11].

Análises subsequentes identificaram aumento da girificação ($t=4.13$; $p<0.001$, correção de Bonferroni) em indivíduos BPD comparados com o grupo SCZ no GSM esquerdo (BA40), estando o índice de girificação local (ILG) dos controlos saudáveis em valor intermédio ao dos grupos clínicos. Os doentes com SCZ apresentaram girificação reduzida comparativamente aos controlos. ($t=3.37$; $p=0.005$, correção de Bonferroni).

No respeitante ao GFI direito (BA47), o grupo SCZ mostrou inferior girificação comparativamente a controlos saudáveis ($t=4.18$; $p<0.001$, correção de Bonferroni) e a doentes BPD ($t=2.52$; $p=0.048$, correção de Bonferroni), tendo estes últimos também inferior girificação face aos controlos saudáveis, embora tal diferença não tenha significado estatístico.

3.2.3. Análise de correlação entre medidas morfométricas e psicopatológicas

Explorámos a relação entre medidas morfométricas e determinados parâmetros psicopatológicos disponíveis nos grupos clínicos.

Nos doentes BPD, identificaram-se associações negativas entre volume do *globus pallidus* (GP) e quer o funcionamento (Spearman $\rho = -0.503$, $p = 0.024$), aferido pela escala PSP, quer o insight – escala ITAQ (Spearman $\rho = -0.462$, $p = 0.040$). Correlações semelhantes foram identificadas analisando as amostras clínicas como um grupo único: maior volume do GP associou-se a pior funcionamento (Spearman $\rho = -0.359$, $p = 0.023$) e menor insight (Spearman $\rho = -0.420$, $p = 0.007$); uma relação positiva (Pearson $r = 0.314$, $p = 0.048$) entre o volume desta estrutura e maiores pontuações de psicopatologia geral – BPRS – foi também estabelecida. Na **Figura 10** são ilustrados os resultados descritos.

Foi também explorada a relação entre medidas de girificação e as variáveis clínicas, apurando-se uma relação positiva entre girificação no GSM esquerdo (BA40) e dose média de antipsicóticos (CPZE) nos doentes BPD (Spearman rho = 0.486, p = 0.030). Avaliando ambos os grupos clínicos com uma população única, girificação aumentada no GSM esquerdo associou-se a menores pontuações na *Schizo-Bipolar Scale* (Spearman rho = -0.535, p < 0.001) e melhor funcionamento (Spearman rho = 0.358, p = 0.023), aferido pela escala PSP; a girificação do GFI direito (BA47) correlacionou-se negativamente com a dose média de antipsicóticos – CPZE (Spearman rho = -0.313, p = 0.049). Estes resultados são ilustrados na **Figura 10**.

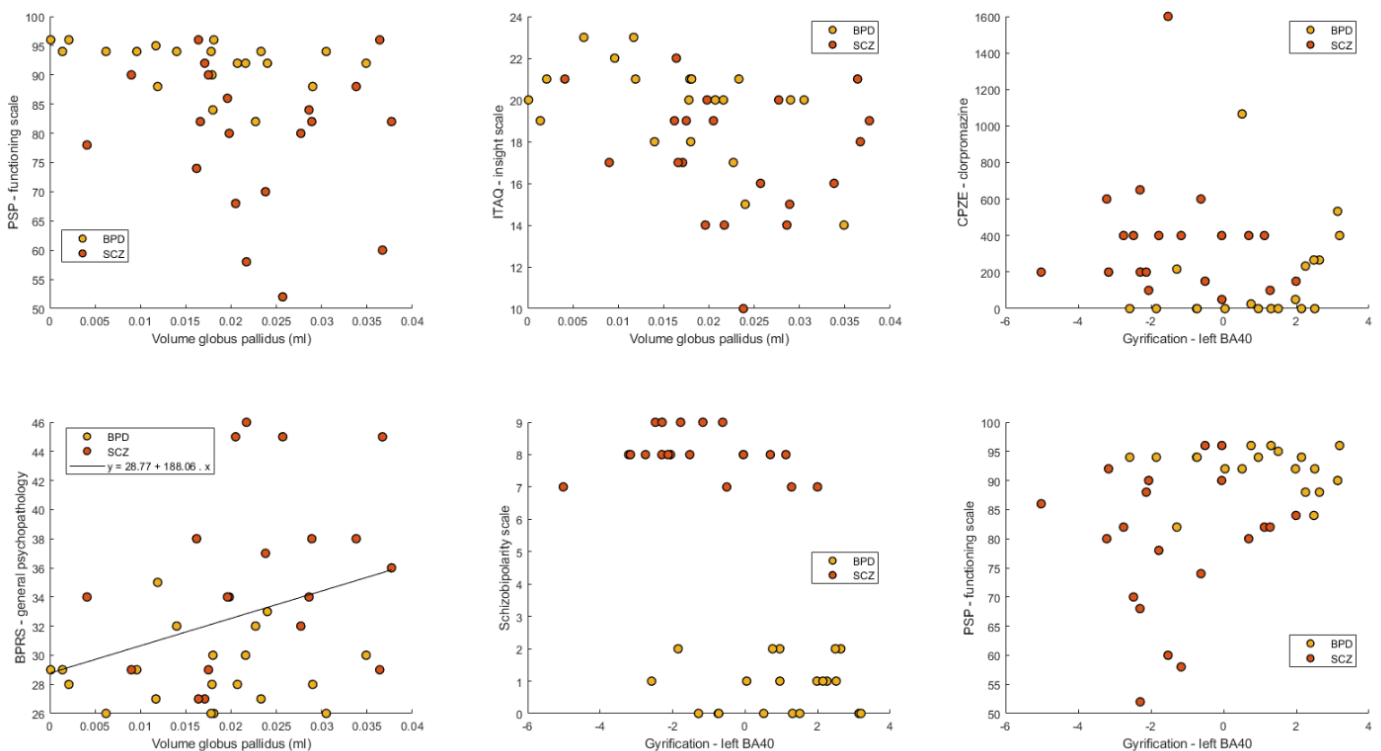


Figura 10. Scatter plots da distribuição comparada de dados imagiológicos e clínicos em participantes dos grupos clínicos: esquizofrenia – SCZ; perturbação bipolar – BPD).

Em cima, à esquerda: volume do globus pallidus (GP) e funcionamento pela PSP (Spearman rho = -0.359, p = 0.023); em cima, ao centro: volume do GP e insight pela ITAQ (Spearman rho = -0.420, p = 0.007); em cima, à direita: girificação no GSM esquerdo (BA40) e dose média de antipsicóticos por CPZE (Spearman rho = -0.313, p = 0.049).

Em baixo, à esquerda: volume do GP e psicopatologia geral na BPRS (Pearson r = 0.314, p = 0.048); traçada recta de regressão linear para esta relação paramétrica; em baixo, à esquerda: girificação no GSM esquerdo (BA40) e pontuação na Schizo-Bipolar Scale (Spearman rho = -0.535, p < 0.001); em baixo, à direita: girificação no GSM esquerdo (BA40) e funcionamento pela PSP (Spearman rho = 0.358, p = 0.023).

3.3. EXPERIÊNCIA COMPORTAMENTAL EM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

Nas distribuições de **respostas corretas**, um teste Kruskal-Wallis H de amostras independentes não identificou efeito de grupo estatisticamente significativo: controlos (mediana=96.88%, IQR=5.65%), esquizofrenia (mediana=94.79%, intervalo interquartil - IQR=21.10%), bipolares (mediana=96.83%, IQR=14.84%); $\chi^2(2)=3.783$, $p=0.151$.

No referente à categoria da animação, verificou-se existir um efeito de grupo estatisticamente significativo mediante teste de Friedman: afiliação (mediana=100%, IQR=12.50%), antagonismo (mediana=100%, IQR=12.50%), indiferença (mediana=87.50%, IQR=25.00%), linear (mediana=100%, IQR=0%); $\chi^2(3)=22.079$, $p<0.001$.

Testes *post hoc* com uma correção Bonferroni para comparações múltiplas indicaram que os participantes tiveram pior desempenho nas animações de categoria de indiferença que em animações de afiliação ($p_{\text{Bonferroni}}<0.05$), antagonismo ($p_{\text{Bonferroni}}=0.05$) ou linear ($p_{\text{Bonferroni}}<0.05$).

No que respeita à distribuição do **tempo de resposta** dos participantes até reportarem a sua escolha da valência do vídeo visualizado, um teste Kruskal-Wallis H de amostras independentes não demonstrou efeito de grupo significativo ($\chi^2(2)=1.309$, $p=0.520$): controlos (mediana=1176.19ms, IQR=559.16ms), esquizofrenia (mediana=1286.22ms, IQR=256.87ms), bipolar (mediana=1288.64ms, IQR=469.76ms).

Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa ($\chi^2(3) = 26.980$, $p < 0.001$) no tempo de resposta perante diferentes tipos de vídeo: afiliação (mediana=1057.57ms, IQR=526.09ms), antagonismo (mediana=1229.44ms, IQR=541.00ms), indiferente (mediana=1296.32ms, IQR=614.52ms) e linear (mediana=1225.00ms, IQR=533.50ms).

Comparações por pares de grupos foram realizadas recorrendo a uma correção Bonferroni para comparações múltiplas, revelando que os participantes tiveram tempos de resposta mais reduzidos ao visualizarem animações de afiliação, que perante animações indiferentes ($p_{\text{Bonferroni}}<0.001$) ou lineares ($p_{\text{Bonferroni}}<0.05$).

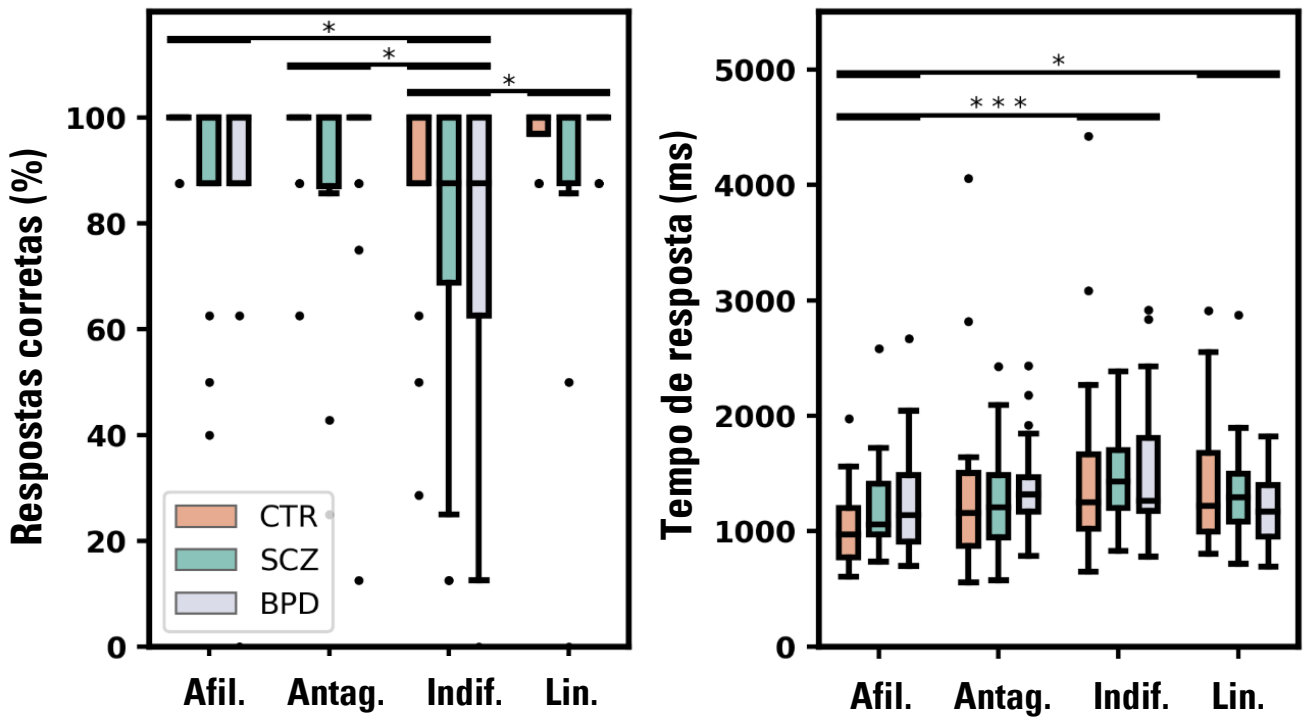


Figura 11. À esquerda – respostas corretas (em percentagem) após visualização de diferentes animações: afiliação, antagonismo, indiferença, linear. À direita – tempo médio de resposta (milissegundos) após visualização de diferentes animações. CTR – controlos; SCZ – esquizofrenia; BPD – bipolar.

3.4. ANÁLISE DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

Uma análise estatística de grupo *voxel-wise* da região de interesse, testando a interação entre tipo de animação e grupo, revelou um efeito significativo ($F(6,171)$, $q(\text{FDR}) < 0.05$, $p < 0.000531$), em 2 grupos de *voxels* contíguos, designados Cluster A e Cluster B.

O Cluster A compreende uma região pertencente ao giro supramarginal (GSM) direito, correspondente à área de Brodmann 40 (BA40), enquanto que o Cluster B inclui parte da região posterior do giro temporal superior (GTS) esquerdo, área de Brodmann 22 (BA22) (46). Estas regiões estão representadas na **Figura 12** e descritas na **Tabela 11**.

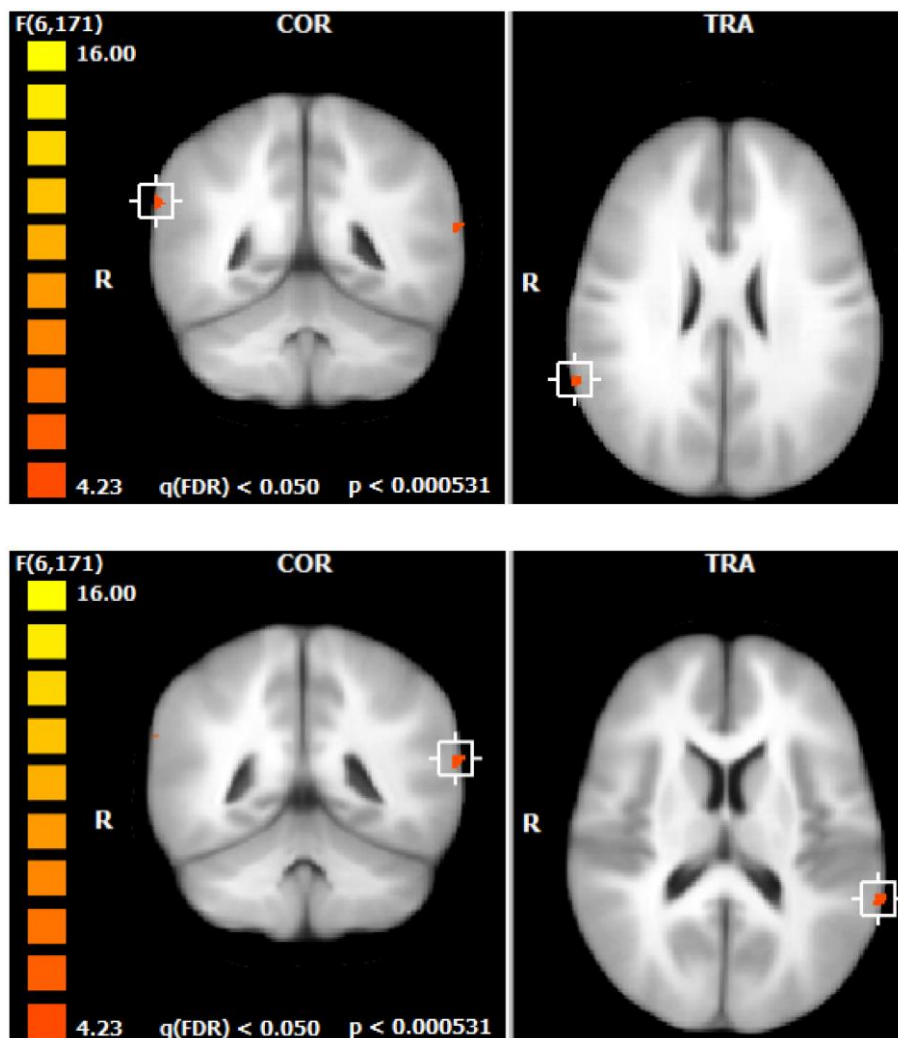


Figura 12. Resultados da análise RFX-ANOVA - Interação Grupo x Estímulo. Em cima: giro supramarginal direito (área de Brodmann 40). Em baixo: giro temporal superior posterior esquerdo (área de Brodmann 22).

Tabela 11. Sumário da análise estatística de grupo <i>voxel-wise</i> das regiões de interesse, testando a interação grupo x estímulo ($q(\text{FDR}) < 0.05$, $P < 0.000531$)						
Região	Número de <i>voxels</i> *	Coordenadas de pico voxel (Tallarach)			F(6,171)	P-value
		X	Y	Z		
Cluster A	74 (6)	63	-46	25	5.564	0.000027
Cluster B	82 (4)	-66	-43	16	5.286	0.000050

*Número de *voxels* baseado na resolução do *dataset* anatómico 1x1x1mm³. Os valores entre parêntesis representam o número de *voxels* significativos após correção Bonferroni para comparações múltiplas, $p(\text{Bonf}) < 0.05$.

Saliente-se que diversos *voxels* dos clusters A e B revelaram efeito de interação significativo mesmo após aplicação de uma conservadora correção de Bonferroni para comparações múltiplas ($F(6,171)$, $p(\text{Bonf}) < 0.05$, $P < 0.000054$).

Os *voxels* de ambos os *clusters* foram utilizados para a realização de duas análises independentes de curso temporal relacionado com eventos. As **Figuras 13 e 14** demonstram os diferentes cursos temporais da percentagem média de variação do sinal BOLD para controlos (CTR), grupo com esquizofrenia (SCZ) e grupo com perturbação bipolar (BPD), durante vídeos das tipologias de afiliação, antagonismo, indiferença ou linear.

Relativamente a efeitos de grupo, uma análise estatística *voxel-wise* da região de interesse não revelou diferenças significativas ($F(2,57)$, $q(\text{FDR}) > 0.05$, $P > 0.001030$) entre CTR, SCZ, e BPD.

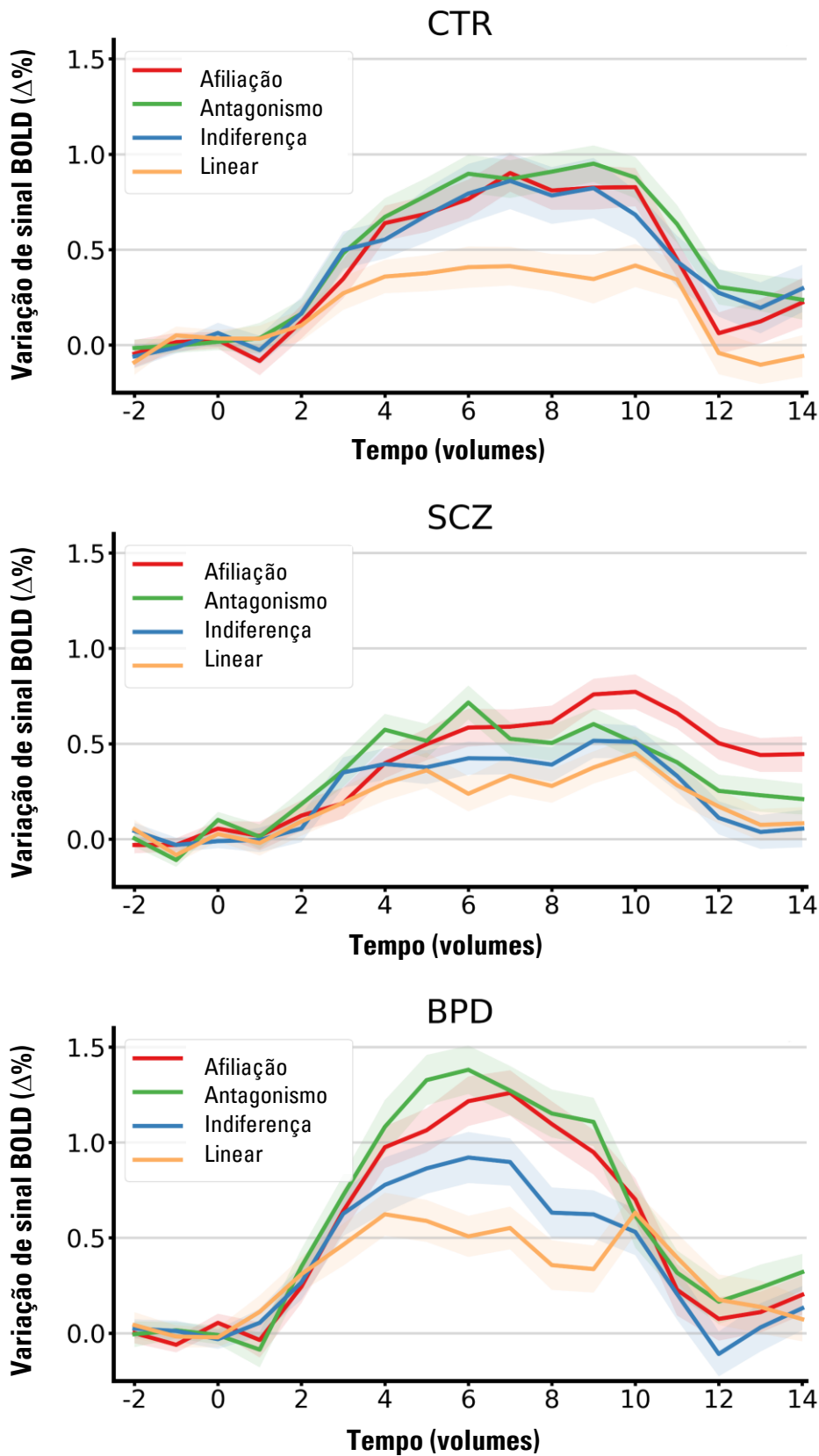


Figura 13. Perfis temporais de variação do sinal BOLD ($\Delta\%$) associado a eventos no Cluster A, giro supramarginal direito, BA40, para diferentes tipos de estímulo. CTR – controles; SCZ – esquizofrenia; BPD – doença bipolar. Regiões sombreadas representam o erro-padrão.

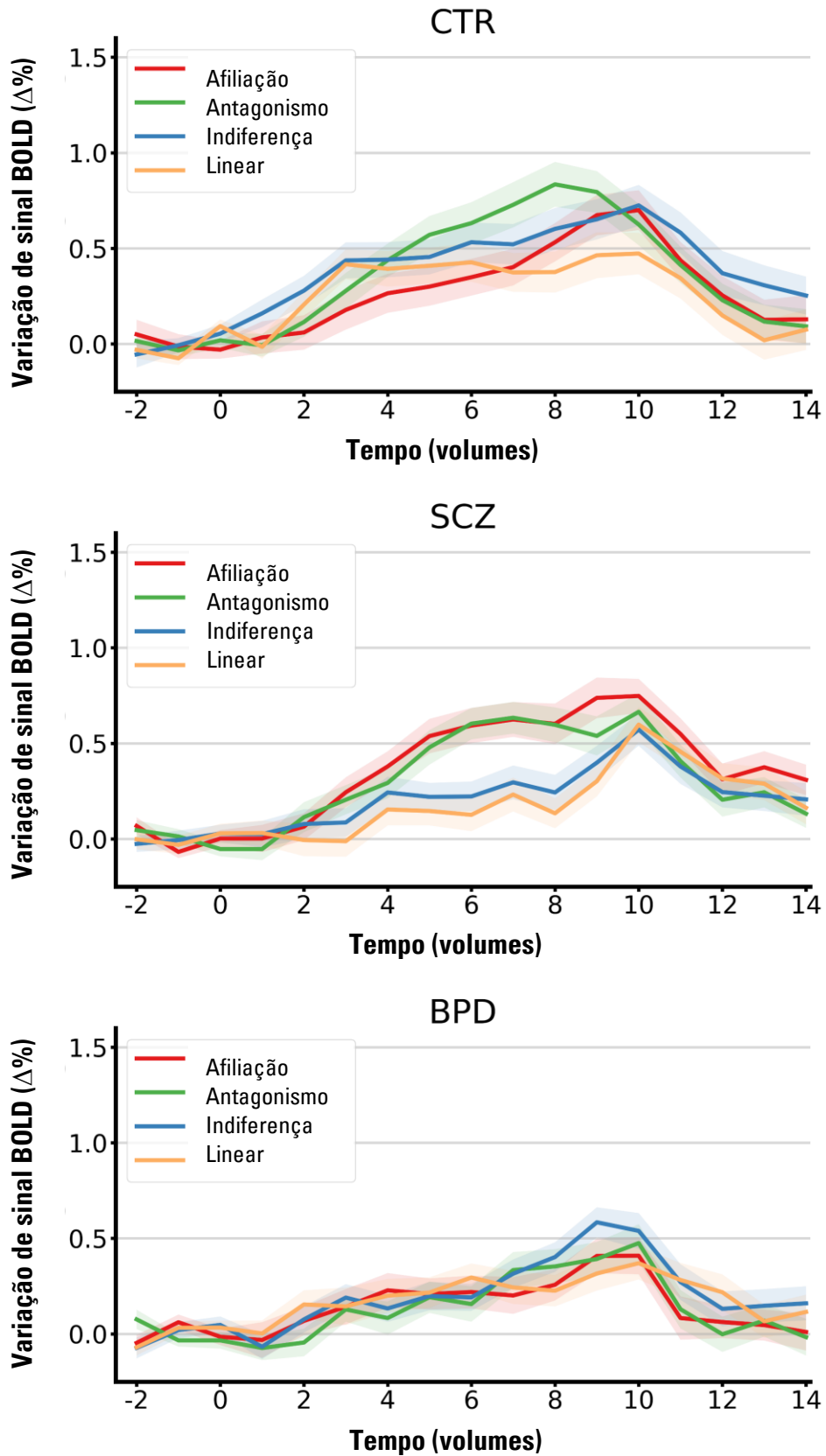


Figura 14. Perfis temporais de variação do sinal BOLD ($\Delta\%$) associado a eventos no Cluster B, giro temporal superior posterior esquerdo, BA22, para diferentes estímulos. CTR – controles; SCZ – esquizofrenia; BPD – doença bipolar. Regiões sombreadas representam o erro-padrão.

4. DISCUSSÃO

4.1. Avaliação neuropsicológica e tarefa comportamental

Neste estudo, em termos genéricos, e em linha com o estado da arte sobre os défices neurocognitivos na SCZ e na BPD (Bora & Pantelis, 2015, 2016; Caldeira, 2012; Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone, & Seidman, 2009; Stefanopoulou et al., 2009), os indivíduos com SCZ apresentaram um desempenho globalmente pior que os controlos numa parte substancial dos testes neuropsicológicos, enquanto que o desempenho do grupo com BPD foi mais comparável com o de indivíduos saudáveis.

Em termos de **avaliação neurocognitiva**, apenas os indivíduos com SCZ exibiram pior desempenho em medidas de velocidade de processamento (Trail Making Test A: $p=.017$; teste de Stroop: palavra, $p=.004$; cor, $p=.001$) e memória, quer verbal (Memória Lógica I da WMS-III: evocação, $p=.034$; unidades temáticas, $p=.014$; Memória Lógica II da WMS-III: evocação, $p=.005$; unidades temáticas, $p=.010$), quer visual (Figura Complexa de Rey: $p=.013$ e $p=.002$ na evocação imediata e diferida, respectivamente). Numa meta-análise (Mesholam-Gately et al., 2009) nas fases iniciais de SCZ, com 47 estudos envolvendo 2204 indivíduos que haviam tido um único episódio psicótico, os domínios cognitivos cujos prejuízos exibiam maior dimensão de efeito foram, precisamente, memória verbal ($d=-1.20$), velocidade de processamento ($d=-0.96$) e memória não-verbal ($d=-0.91$).

Não se verificaram diferenças significativas nas medidas de memória, inclusive verbal, em doentes BPD. Embora défices deste domínio tenham inicialmente sido avançados como pronunciados nesta patologia, e porventura mais específicos (Bora, Yücel, Pantelis, & Berk, 2011), uma revisão meta-analítica recente não confirmou essa hipótese, mesmo apreciando subpopulações de BPD, nomeadamente com história de sintomas psicóticos (Bora, 2017b). Na BPD, uma história de sintomas psicóticos parece associar-se a maiores défices cognitivos, de uma forma relativamente abrangente mas subtil, aparentemente sem prejuízos específicos de domínios (Bora, 2017b); relatos iniciais neste sentido terão sido favorecidos por viés de publicação de estudos positivos

e avaliação de doentes BPD em mania ou depressão, e não em eutímia (Bora, 2017b; Caldeira, 2012).

No domínio da fluência verbal, o grupo SCZ teve pior desempenho nas vertentes fonémica e sobretudo semântica, enquanto que apenas nesta última os doentes BPD apresentaram *performance* significativamente inferior. Na BPD, o desempenho em provas de fluência verbal, como a própria memória verbal, parece associar-se, de forma inversa, ao número de episódios maníacos (Caldeira, 2012). As nossas amostras clínicas, nomeadamente BPD, caracterizaram-se por uma duração de doença relativamente reduzida, sendo também escasso o número de internamentos; tais variáveis, de uma forma mais robusta que o número geral de episódios prévios, parecem-se relacionar-se com a magnitude dos défices neurocognitivos em BPD, traduzindo porventura maior severidade de doença (Bora, 2017b).

Em termos de funções executivas, embora os resultados de ambos os grupos clínicos tenham sido, em termos médios, inferiores aos controlos, apenas nos indivíduos com SCZ essa diferença foi estatisticamente significativa, em provas como o *Trail Making Test – B*, o teste de Stroop palavra-cor e o *Wisconsin Card Sorting Test*, em linha com a literatura disponível, inclusive em fases iniciais desta doença (Mesholam-Gately et al., 2009).

Nos doentes BPD, o desempenho nas provas executivas foi ainda assim bastante comparável aos controlos, apesar da elevada prevalência de história de sintomas psicóticos (80%) nesse grupo. Embora uma meta-análise de 2010 tenha hipotetizado uma associação específica entre história de psicose em BPD e maior prejuízo cognitivo nas funções executivas (Bora, Yucel, & Pantelis, 2010), tal especificidade não foi confirmada numa meta-análise mais recente (Bora, 2017b), e atribuir-se-ia a viés de publicação.

Uma meta-análise de 2015 compilou 22 estudos comparativos entre primeiros episódios de SCZ ou BPD e controlos saudáveis, reportando a existência de défices neurocognitivos em ambas as populações clínicas, embora de gravidade intermédia nas fases iniciais de BPD (Bora & Pantelis, 2015); contribuindo para a intensidade da disfunção neurocognitiva, e ao contrário do presente trabalho, em vários estudos os doentes BPD foram avaliados em fases agudas da sua doença.

Uma outra revisão meta-analítica de Bora (Bora, 2017a) procurou avaliar os dados disponíveis sobre funções neurocognitivas em familiares não-afetados (FNA), de 1º grau, de indivíduos com SCZ ou BPD: identificaram-se 20 estudos, com amostra total bastante representativa (1341 FNA de SCZ, 939 FNA de BPD e 1427 controlos saudáveis). Enquanto que os familiares de indivíduos SCZ apresentavam défices cognitivos abrangentes e multidomínios ($d=0.20-0.58$), o grupo com história familiar de BPD apenas demonstrou inferioridade no desempenho ($d=0.33-0.41$) em provas de velocidade de processamento e fluência verbal.

Em resumo, os resultados do presente estudo suportam a visão dominante da disfunção neurocognitiva como fenómeno presente na SCZ e na BPD, embora de forma intermédia e atenuada nesta última.

No referente às provas cognitivas de **cognição social**, o grupo SCZ apresentou piores resultados, comparativamente com controlos, nas áreas de: conhecimento social (SCST, $p=0.015$); empatia (TEQ, $p=0.009$); e na subdimensão autoconsciência emocional (*emotional awareness*) do *Mentalization Questionnaire* (Hausberg et al., 2012): subescala MZQ-EA, $p=0.002$.

Na medida de percepção social – *Social Perception Scale* (Garcia, Fuentes, Ruíz, Gallach, & Roder, 2003) – foram bem patentes diferenças entre controlos saudáveis e ambos os grupos clínicos (SPS, $p<0.001$), verificando-se disfunção intermédia em doentes BPD e prejuízo mais severo no grupo SCZ.

Também no estudo de Lee e colegas (N=68 BPD; 38 SCZ; 36 CTR), o grupo com SCZ apresentara maior prejuízo da CS, sendo o desempenho em BPD comparável a controlos; pareceu verificar-se prejuízo menos significativo da CS face à disfunção neurocognitiva não-social na BPD, com padrão inverso nos doentes SCZ (J. Lee et al., 2013); no cômputo geral, o desempenho cognitivo de BP teve performance intermédia entre CTR e SCZ. O grosso do prejuízo observada no grupo SCZ a nível de CS pareceu atribuir-se às menores pontuações nas escalas de reconhecimento emocional e na componente de sarcasmo do *The Awareness of Social Inference Test* (TASIT). É

importante assinalar que a amostra estava adequadamente emparelhada quanto ao gênero (feminino variando entre 44-46%).

Quinze anos volvidos sobre o *workshop* cardinal promovido pelo NIMH a respeito da cognição social na esquizofrenia (Green, Olivier, Crawley, Penn, & Silverstein, 2005), vários tópicos-chave equacionados no consenso que dele emergiu permanecem mal esclarecidos (Vaskinn & Horan, 2020). Não é, nomeadamente, claro se existem perfis distintivos de disfunção cognitiva social na SCZ face a doenças com a BPD. Embora segundo uma meta-análise de 2016 (Bora & Pantelis, 2016), as diferenças existentes na CS entre SCZ e BPD pareçam ser mais quantitativas que qualitativas, sendo ademais modesta ($d=0.44$) a magnitude dessa diferença, várias lacunas podem ser apontadas a esse estado de arte. A heterogeneidade de medidas e metodologias de avaliação da CS comprometeu a qualidade meta-analítica. Não menos importante, a grande maioria dos estudos não abrangeu a CS na sua multidimensionalidade, dificultando a avaliação de défices específicos de aspetos da CS em BPD e/ou SCZ (E. Bora & Pantelis, 2016; Green et al., 2015). A título de exemplo, dimensões da CS como o estilo atributivo - aferido no nosso trabalho com o *Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire* (Sarfati & Hardy-Baylé, 1999) - não puderam ser comparadas na meta-análise por inexistência de dados.

Com efeito, embora na generalidade os indivíduos com SCZ apresentassem o pior desempenho dos 3 grupos em comparação, o grupo BPD teve as piores pontuações médias em três medidas psicométricas: AIHQ, *Reading the Mind in the Eyes Test* (RMET) e subdimensão 'regulação do afeto' (MZQ-RA) do *Mentalization Questionnaire*. As diferenças negativas de *performance* nestes testes não tiveram, contudo, significado estatístico. Ainda assim, é facultado suporte à evidência mais recente afirmando os défices de TdM na BPD como qualitativamente comparáveis aos encontrados na SCZ (Bora & Pantelis, 2016), embora de efeito modesto, rebatendo a existência de uma hipotética "zona santuário", em termos de função cognitiva social, no seio dos défices cognitivos globais descritos em doentes BPD (Lee et al., 2013).

Uma recente revisão meta-analítica (Bora, Bartholomeusz, et al., 2016) assinalara que os défices de TdM são mais evidentes em fases agudas de BPD ($d=1.23$) que em eutímia ($d=0.50$). É também importante assinalar que a grande maioria dos estudos revistos

contemplava amostras com maior idade média e duração de doença. Em apenas dois estudos estas variáveis eram semelhantes à nossa amostra – (Purcell, Phillips, & Gruber, 2013; Sarfati & Hardy-Baylé, 1999) – sendo que neste último os doentes estavam em fase maníaca, e não em eutímia; em nenhum se verificaram diferenças estatisticamente significativas no desempenho dos doentes BPD face a controlos.

De uma forma sumária, os nossos resultados suportam a existência de disfunção cognitiva social na BPD e SCZ, quantitativamente mais pervasiva nesta última.

O facto de estarem predominantemente representadas fases iniciais destas doenças terão contribuído para os desempenhos mais normativos em várias provas, sobretudo de doentes BPD.

Contudo, se em medidas como a percepção social e empatia foi patente um gradiente de disfunção, com prejuízo intermédio em BPD e mais intenso na SCZ, em provas de TdM e estilo atributivo os doentes BPD tiveram desempenho inferior similar ao grupo SCZ. Existe, portanto, pleno racional para que se prossiga investigação nestas duas doenças mentais graves sobre diferenças qualitativas da disfunção cognitiva social. A investigação nessa área poderá esclarecer boa parte da variância encontrada, mais que em termos clínicos, no funcionamento social e ocupacional de formas prototípicas de SCZ e BPD (Martino, Samame, & Strejilevich, 2017).

Em relação à **tarefa comportamental** de resposta ao paradigma de TdM, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos clínicos e indivíduos saudáveis.

Nas taxas de acerto, referentes à adequada rotulação de cada vídeo como interações positivas, negativas ou neutras, verificaram-se taxas comparáveis entre grupos clínicos e controlos, embora ligeiramente inferior no grupo SCZ (94.79% vs. 96.88% e 96.83% em controlos e BPD, respectivamente). Verificou-se, isso sim, menor taxa de acerto ($p_{\text{Bonferroni}} < 0.05$) em todos os grupos na avaliação de vídeos com interações de indiferença, onde embora houvesse movimento de tipo biológico, este não traduzia interações claramente afiliativas ou de antagonismo. Tais situações representam, do

ponto de vista experimental, condições análogas à interpretação de situações sociais ambíguas, exigindo mobilização robusta e eficiente da neurocognição social. Os grupos clínicos tiveram, em linha com o encontrado nos testes neuropsicológicos de cognição social, pior desempenho absoluto que os controlos, embora a diferença não tenha tido significado estatístico. Mais uma vez, o facto de os doentes se encontrarem em fases não-agudas, predominantemente em fases iniciais de doença, terá sido a principal razão para não se constatarem défices estabelecidos marcados.

Também no tempo de resposta não foi documentado efeito de grupo estatisticamente significativo entre SCZ, BPD e controlos, apesar do maior tempo médio nos grupos clínicos: 1286.22ms, 1288.64ms e 1176.19ms, respectivamente. Nesta variável comportamental verificou-se também uma diferença entre tipos de animação, com tempos aumentados na avaliação de vídeos de indiferença ($p_{\text{Bonferroni}} < .001$) ou lineares ($p_{\text{Bonferroni}} < .05$) face a animações afiliativas. Em termos de processamento emocional, os dados experimentais têm consistentemente reportado maior rapidez e acuidade no reconhecimento de faces de alegria, por comparação com outras emoções básicas, nomeadamente negativas, como sumarizado numa recente revisão meta-analítica (Nummenmaa & Calvo, 2015).

Num estudo envolvendo uma tarefa comportamental de reconhecimento emocional em faces, os indivíduos BPD demoraram mais tempo que doentes com SCZ e controlos saudáveis, quando comparados os tempos de resposta face a uma tarefa neutra envolvendo faces: a estimativa da idade das mesmas; este diferencial não fora patente nem nos controlos nem em SCZ; os tempos de resposta em BPD foram também superiores, em termos absolutos, face aos controlos (Goghari & Sponheim, 2013). Sendo hipotetizado um efeito interferente da medicação estabilizadora do humor (antiepilépticos e lítio) realizada pelos doentes BPD, certo é que a amostra clínica com SCZ realizava também psicofármacos, nomeadamente antipsicóticos; é de assinalar que embora o tempo de reacção fosse maior, as taxas de acerto foram superiores nos indivíduos BPD face às apuradas em SCZ.

No estudo de Malhi et al sobre TdM em doentes BPD, o desempenho comportamental perante os estímulos apresentados em RMf foi comparável entre doentes e controlos

nas animações não biológicas, verificando-se diferenças estatisticamente significativas na avaliação da intencionalidade das animações TdM (Malhi et al., 2008). Embora na nossa experiência estivesse apenas em avaliação a taxa de acerto das respostas quanto à tipologia do vídeo, no estudo supramencionado foi feita uma discriminação da adequação da avaliação, numa escala tipo-Likert, por investigadores desconhecendo o grupo dos indivíduos. O estudo de Kim, tal como aferido no nosso trabalho, não reportou diferenças na taxa de acerto perante o estímulo TdM em RMf em doentes BPD, registando-se, contudo, maiores tempos de reacção (Kim et al., 2009). No estudo de Willert, os doentes BP exibiram maior demora na resposta e menor taxa de acerto na tarefa comportamental de mentalização face a controlos saudáveis, sendo que os familiares não-afetados exibiram padrão de resposta normal (Willert et al., 2015); de assinalar a maior idade, diferindo com significado estatístico, da população clínica.

4.2. Análise neuroimagiológica morfométrica

A análise morfométrica da nossa amostra, com parâmetros ditos convencionais, demonstrou um aumento no volume do *globus pallidus* (GP) nos indivíduos com esquizofrenia. As características da amostra, nomeadamente a reduzida influência de possíveis confundidores como a duração de doença e o tratamento antipsicótico (van Erp et al., 2014), robustecem tal achado.

Existem dados contraditórios acerca do impacto da duração de doença no volume de substância cinzenta profunda, havendo estudos que reportam inexistência de influência, enquanto outros suportam uma associação positiva com os volumes, bilateralmente, do GP (Fusar-Poli et al., 2013; Hashimoto et al., 2018). Embora a causalidade seja duvidosa, pode hipotetizar-se que tais alterações morfológicas serão mais provavelmente adquiridas do que traduzirão alterações neurodesenvolvimentais.

Ao contrário dos antipsicóticos atípicos, os neurolépticos clássicos têm sido associados a diminuição geral do volume de substância cinzenta, mas com aumento dos gânglios da base (Lang et al., 2004; J. A. Lieberman et al., 2005). Uma recente meta-análise de um consórcio japonês (n=778) reportou associação positiva do volume do GP esquerdo e negativa do volume do hipocampo direito com a dose diária de antipsicóticos (Hashimoto et al., 2018); também foi estabelecida uma associação positiva com o índice de lateralidade do GP, sem que a classe de antipsicótico parecesse modular o efeito no volume subcortical. Um estudo imagiológico de Womer et al reportou também aumento do volume do GP e caudado em doentes com perturbações psicóticas (SCZ e BPD com sintomas psicóticos), enquanto que doentes com BPD sem sintomas psicóticos exibiam volumes reduzidos, mesmo quando comparados com controlos saudáveis (Womer et al., 2014). Dois estudos recentes, envolvendo extensas amostras do grupo de trabalho *ENIGMA Schizophrenia* (van Erp et al., 2014) e do consórcio japonês *COCORO - Cognitive Genetic Collaborative Research Organization* (Okada et al., 2016), confirmaram o aumento de volume, com pendor assimétrico à esquerda, do GP.

Em indivíduos com BPD, alterações volumétricas subcorticais também têm sido estudadas, nomeadamente pelo consórcio *ENIGMA* numa amostra significativa (1710 indivíduos BPD e 2594 controlos saudáveis), reportando-se aumento dos ventrículos

laterais e redução volumétrica do hipocampo e tálamo, sem registo de outras diferenças significativas noutras estruturas subcorticais (Hibar et al., 2016). A diferença morfológica encontrada no nosso trabalho referente ao tamanho do GP é, pois, relativamente característica de populações diagnosticadas com SCZ, não sendo documentada de forma consistente em doentes BPD, com idade e duração de doença similares.

Contudo, a principal inovação na análise morfológica prevista neste trabalho consagrava a avaliação da **girificação** cerebral nas populações clínicas em estudo, enquanto medida mais fina de alterações subtis e precoces em termos de processo patológico. Foi hipotetizado que a girificação reflete disfunções precoces a nível desenvolvimental, enquanto que medidas volumétricas convencionais apenas se tornam mensuráveis em fases mais tardias, como pródromos ou fases clínicas (Spalthoff et al., 2018; Zilles et al., 2013). A girificação cerebral atinge o seu apogeu no primeiro ano de vida, decrescendo o índice de girificação (IG) até a um valor estável na vida adulta, no início da terceira década de vida; trata-se de um processo regionalmente heterogéneo, próprio sobretudo dos córtices de associação, algo sublinhado por um estudo sobre o IG na vida adulta e idade avançada, que assinalou decréscimos mais evidentes a nível dos *gyri* pós-central, supramarginal e lóbulo parietal inferior (Hogstrom, Westlye, Walhovd, & Fjell, 2013; Matsuda & Ohi, 2018).

Em termos contextuais, importa sublinhar que a girificação representa um biomarcador imagiológico emergente, em particular em populações com BPD. Em indivíduos com SCZ, embora exista maior massa crítica em termos de dados, os achados reportados não são consensuais, estando reportada quer hipo- quer hipergirificação, envolvendo predominantemente as regiões pré-frontal e temporal (Nanda et al., 2014; Spalthoff et al., 2018).

Na nossa amostra encontrou-se aumento da girificação no **giro supramarginal (GSM) esquerdo** (BA40) no grupo BPD, e girificação reduzida em indivíduos com SCZ, comparativamente aos controlos saudáveis. Sendo frequente que BPD e SCZ partilhem alterações morfométricas a nível cerebral (Ivleva et al., 2010; Whalley et al., 2012), ainda que em diferentes graus de intensidade, estes resultados contrastantes são relevantes,

mas ainda assim suportados pelos resultados de outros estudos com volumetria clássica ou medidas microestruturais.

No estudo *ENPACT (European Network on Psychosis, Affective disorders and Cognitive Trajectory)*, envolvendo uma coorte de 1103 indivíduos (SCZ=352; BPD=261), o GSM esquerdo foi uma das regiões cerebrais onde a redução volumétrica de substância cinzenta em populações SCZ e BPD foi mais significativa (Maggioni et al., 2017). Outros estudos têm reportado redução volumétrica do GSM direito na SCZ (Amann et al., 2016) e, embora num nível não-corrigido, em BPD (Nenadic, Maitra, Langbein, et al., 2015).

Este estudo de Nenadic e colegas (Nenadic, Maitra, Langbein, et al., 2015) - com RM e MBV e envolvendo doentes com SCZ (n=34) e BPD com história de sintomas psicóticos (n=17), comparados face a controlos saudáveis (n=34) - assinalou reduções volumétricas de SCinz nos doentes SCZ em várias regiões, incluindo os GSM; nos doentes BPD, contudo, não houve diferenças estatisticamente significativas; apenas dois clusters evidenciaram diminuição, pré-correção, face a controlos: córtex occipital superior esquerdo, e GSM direito. Foi ainda reportada na literatura uma correlação negativa entre alexitimia e redução volumétrica do GSM esquerdo em indivíduos com SCZ (Manabu Kubota et al., 2011).

No respeitante a medidas de conectividade estrutural envolvendo o GSM, um estudo de RM com tensores de difusão (SCZ=35, BPD=20, CTR=56) reportou anisotropia fracional reduzida e aumentada, respectivamente, em doentes SCZ e BPD, verificando-se em ambas as populações um aumento da difusão média da substância cinzenta (Anderson et al., 2013).

O GSM tem sido associado em termos funcionais à cognição social, nomeadamente à TdM, nas suas componentes de desenvolvimento mais precoce (Saxe & Powell, 2006; Silani et al., 2013).

Os resultados da análise morfométrica de girificação demonstraram também redução da girificação do **giro frontal inferior direito** (BA47) em ambos os grupos clínicos, embora sem significado estatístico, após correção, nos indivíduos com BPD.

Um estudo com RMf em doentes SCZ e BPD, utilizando uma tarefa de activação associada a linguagem, assinalou maior activação de regiões de processamento emocional em BPD face a controlos e SCZ, incluindo maior recrutamento da BA47 (McIntosh et al., 2008). Um outro estudo de RMf em doentes BPD eutímicos (BPD=24, CTR=26), envolvendo um paradigma com tarefa afectiva de identificação e emparelhamento de faces emocionais, reportou menor activação face a controlos na BA47 direita (Foland-Ross et al., 2012). Embora um estudo morfométrico desta mesma equipa não tenha documentado reduções da espessura cortical da BA47, os autores hipotetizaram que a porção lateral do CPF possa suprimir *outputs* da amígdala por projeção intermediária a partir da porção medial, cuja atividade se parece correlacionar inversamente com a da amígdala (Foland-Ross et al., 2011).

O nosso trabalho representa um contributo importante para o conhecimento sobre a girificação cerebral em doentes com BPD e SCZ, relativamente à qual poucos estudos comparativos foram conduzidos. Ao invés de estudos anteriores focados na girificação pré-frontal (McIntosh et al., 2009; Nenadic, Maitra, Dietzek, et al., 2015) realizou-se uma análise de todo o cérebro; foi também realizado um adequado emparelhamento de género nos grupos clínicos, uma variável nem sempre controlada (Nenadic, Maitra, Dietzek, et al., 2015; Palaniyappan & Liddle, 2014).

Nenadic e colegas reportaram redução da girificação local no córtex cingulado infrageniculado anterior direito em doentes BPD face a controlos e SCZ, e no CPF dorsolateral esquerdo face a controlos, enquanto que o grupo SCZ mostrou girificação aumentada no CPF medial anterior direito e CPF orbitofrontal, comparativamente aos controlos (Nenadic, Maitra, Dietzek, et al., 2015). Não identificámos tais diferenças regionais no nosso trabalho, o que pode ser explicado por assimetrias na distribuição de género e etária das amostras no supramencionado estudo, face à maior proporção de indivíduos masculinos no grupo SCZ (SCZ: 21 M / 13 F; BPD: 9 M / 8 F; CTR: 18 M / 16 F), e à maior idade média dos indivíduos BPD vs. SCZ (37.69 vs. 32.97 anos).

No nosso estudo, idade e género foram adequadamente controlados nos 3 grupos, sendo a nossa amostra mais jovem em idade e com menor duração de doença (5.2 e 6.0 anos em BPD e SCZ) quando comparada com o estudo de Nenadic e colegas (9.9 e 8.9 anos,

respectivamente), focando modificações morfométricas de emergência mais precoce, e minimizando a influência de processos tardios inespecíficos. A idade tem revelado ser um cofator de relevo na evolução da girificação, quer na população em geral, quer nas trajetórias de doenças psiquiátricas (Cao et al., 2017).

A idade poderá também ter influenciado as diferenças verificadas face ao estudo de McIntosh e colaboradores, em virtude da maior idade média dos doentes BPD e SCZ (39.6 e 38.0 anos, respectivamente), embora o género estivesse adequadamente equilibrado. Embora tenha sido reportada menor girificação préfrontal em indivíduos BPD, tal redução foi menos evidente que a encontrada em SCZ, sendo o índice de girificação calculado para parcelas de grandes dimensões, nomeadamente subregiões pré-frontais ventral e dorsal, limitando naturalmente a caracterização anatómica. É também de assinalar que a amostra clínica deste estudo foi selecionada a partir de famílias multiplex, tendo cada doente pelo menos um familiar com a mesma doença, tornando os achados menos generalizáveis.

Um estudo combinado envolvendo medidas de conectividade, mas também girificação cerebral, comparou indivíduos com SCZ (n=39), BPD com componente psicótico (n=20) e saudáveis (n=34), reportando também redução da girificação na SCZ, nomeadamente no GSM esquerdo ($p=0.0001$), além de em outras regiões - temporal média, frontal superior, cíngulo posterior e ínsula esquerdos; à direita: frontal média caudal e transição parietal inferior / temporal superior (Palaniyappan & Liddle, 2014). A idade média dos grupos não apresentava diferenças relevantes (SCZ = 34.18; BPD = 35.25; CTR = 33.76); também em linha com o nosso trabalho, verificou-se maior similitude entre grupos no respeitante ao género, apesar de se verificar maior predomínio do género masculino na amostra com SCZ (77%) vs. BPD (65%) e indivíduos saudáveis (68%).

Simultaneamente com a publicação dos nossos resultados, um estudo com amostra significativa (SCZ=128, BPD=128; CTR=127) foi publicado por um grupo espanhol (Madre et al., 2020), apreciando uma amostra contribuinte para o consórcio ENIGMA. Foi reportada hipogirificação com significado estatístico ($p < 0.05$, correção *cluster-based* para comparações múltiplas) em doentes SCZ, face a controlos, em 3 regiões: GSM direito, pré-cúneo e córtex frontal médio caudal esquerdos, não tendo sido identificadas

diferenças nos índices de girificação locais em BPD. Este estudo procurou controlar, tal como no nosso trabalho, variáveis como o género, a idade e o funcionamento cognitivo pré-mórbido; a idade média dos participantes foi superior (~41 anos), sendo também maior a duração média de doença (18 e 14 anos, em média, nos grupos SCZ e BPD, respectivamente).

A secular dificuldade diagnóstica na diferenciação ente SCZ e a clássica psicose maníaco-depressiva, agora designada como perturbação bipolar com componente psicótico, sugere que os sintomas psicóticos comuns possam ser uma faceta unificadora a valorizar na pesquisa de biomarcadores (Ivleva et al., 2017; Reininghaus et al., 2019). Com efeito, tem sido hipotetizado que anomalias da girificação, nomeadamente nas regiões frontais, possam constituir um aspeto fenotípico cerne das perturbações psicóticas (Nenadic, Maitra, Dietzek, et al., 2015). Um estudo originado do consórcio *Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP)* abordou a questão da girificação numa amostra de doentes BPD (n=141), SCZ (n=157), com perturbação esquizoafetiva - SZA (n=90), familiares de doentes (n=300) e controlos saudáveis, calculando índices de girificação regionais (Nanda et al., 2014). Hipogirificação significativa foi reportada nos doentes psicóticos, em particular no córtex cingulado. Curiosamente, a comparação directa entre BPD e SCZ não devolveu resultados significativos, e os doentes SZA, padecendo de uma hipotética condição intermédia entre SCZ e BPD, exibiam pronunciada hipogiria. Este estudo, além de dispor de uma amostra robusta, e incluir familiares não-afetados de doentes, apresentou ainda como ponto forte a avaliação da medicação psicotrópica em uso, não somente antipsicótica, mas também quanto ao uso de lítio. O lítio influencia a estrutura cerebral, nomeadamente aumentando o volume de SCinz (Lyo et al., 2010; Moore, Bebchuk, Wilds, Chen, & Menji, 2000). Como indicado, no nosso estudo apenas um dos doentes BPD realizava lítio como tratamento regular.

Existem, contudo, importantes limitações neste estudo do consórcio B-SNIP, que comprometem a sua generalização e a comparabilidade com os nossos achados. Se por um lado a idade média foi superior (SCZ=34.3, BPD=36.6, CTR=37.5) à da nossa amostra (SCZ=31.5, BPD=31.66, CTR=31.5), o viés mais impactante será sem dúvida o desequilíbrio na variável género: 64% de indivíduos do sexo masculino no grupo SCZ, comparado com

31% no grupo BPD, 47% nos controlos saudáveis e 29% nos familiares não-afetados (Nanda et al., 2014).

Com efeito, como anteriormente assinalámos, procedeu-se a um emparelhamento de género na construção dos nossos grupos clínicos e controlo. Esta questão é de crucial importância se considerarmos a hipótese formulada por Timothy Crow e colegas de que género, interagindo com a lateralidade, possa explicar parte da variância estrutural encontrada entre doentes BPD e SCZ (Crow, Chance, Priddle, Radua, & James, 2013; Nenadic, Maitra, Langbein, et al., 2015), conforme suportado por um estudo meta-analítico (Bora et al., 2012).

A lateralização hemisférica da regulação do humor tem também sido reportada, sugerindo que emoções de tipologia positiva ou apetitiva se lateralizam tendencialmente à esquerda, enquanto emoções negativas ou aversivas terão viés direito (Foland-Ross et al., 2011; Rotenberg, 2004). A relação de SCZ e BPD com a lateralização cerebral faculta contexto aos achados de girificação assimétrica reportados no nosso estudo. Diferenças na girificação cerebral podem refletir variações regionais atribuíveis à idade, progressão de doença ou aspetos neurodesenvolvimentais (Gao, Mwangi, et al., 2017; Palaniyappan, Mallikarjun, Joseph, White, & Liddle, 2011). Um estudo morfológico em indivíduos com SCZ, reportando redução da girificação num alargado conjunto de regiões pré-frontais, assinalou que o padrão normal de girificação – esquerdo > direito – se encontrava invertido na SCZ (Palaniyappan et al., 2011).

É ainda determinante discutir a relevância de questões metodológicas na comparabilidade de diferentes estudos morfológicos abordando um parâmetro considerado inovador, a girificação. Embora a girificação seja considerada um marcador estável, as várias opções disponíveis divergem em aspetos como a exigência de recursos computacionais e as curvas de aprendizagem inerentes à sua utilização.

No presente estudo utilizámos uma opção consolidada em ambiente clínico – *CAT12* – que é considerada ágil, mas, ainda assim, confiável (Righart et al., 2017; Seiger et al., 2018). Os valores obtidos pela abordagem de curvatura utilizada na *CAT12* são menos influenciáveis por fatores dependentes de variabilidade inter-utilizador que são predominantes no método de cálculo da ferramenta frequentemente utilizada *FreeSurfer*.

Com efeito, embora esta ferramenta represente ainda uma opção *gold standard*, apresenta uma curva de aprendizagem desafiante e pode consumir bastante tempo, nomeadamente em tempo de processamento (até 24 horas por aquisição), comprometendo a sua aplicabilidade prática em estudos clínicos. A CAT12 não exige, por regra, mais que 1 hora de processamento por aquisição, apresentando maior inteligibilidade para o utilizador, nomeadamente não-profissional, sem prejuízo do rigor das estimativas, quer da espessura cortical, quer da girificação (Dahnke et al., 2013). Do ponto de vista técnico, a maioria da variância na estimativa de medidas de superfície depende da classificação de limites tecidulares e das definições na espessura. A CAT12 utiliza uma abordagem de segmentação baseada em técnica *Adaptive Maximum A Posteriori (AMAP)* que acomoda quer *inhomogeneities* de intensidade quer outras variações regionais de intensidade; adicionalmente, enquanto a *Freesurfer* utiliza a métrica *Average Nearest Neighbour* para estimar a espessura cortical, a CAT12 recorre ao método de segmentação tecidular para estimar a distância de substância branca, projetando a máxima local (equivalente à espessura cortical) nos *voxels* de substância cinzenta utilizando uma relação de vizinhança descrita pela distância de substância branca. Esta espessura baseada em projeção permite gerir informações de volume parcial, esbatimento dos sulcos e assimetrias sulcais sem reconstrução explícita dos sulcos (Dahnke et al., 2013). Para corrigir defeitos topológicos, a CAT12 recorre a método baseado em harmónicas esféricas (Yotter, Dahnke, Thompson, & Gaser, 2011). Informações mais detalhadas são disponibilizadas no manual da ferramenta CAT12 (<http://www.neuro.uni-jena.de/hbm2012/HBM2012-Dahnke02.pdf>) e em literatura científica associada (Dahnke et al., 2013).

Nos mencionados estudos comparativos da girificação em SCZ e BPD, o *FreeSurfer* foi usado na maioria (Madre et al., 2020; Nenadic, Maitra, Dietzek, et al., 2015; Palaniyappan & Liddle, 2014); McIntosh e colegas recorreram também a uma ferramenta aplicada a SPM para computação automatizada do índice de girificação (McIntosh et al., 2009).

4.3. Análise neuroimagiológica funcional

Os dados neuroimagiológicos funcionais suportam uma dissociação entre SCZ e BPD perante um paradigma de TdM, com padrões contrastantes de activação, em particular no giro supramarginal (GSM) direito, mas também na região posterior do giro temporal superior (GTS). Tais modificações neurais foram observadas num grupo de doentes com idade média relativamente jovem, e curta duração média de doença, cujo desempenho comportamental nas tarefas cognitivas sociais se revelou apenas ligeiramente inferior ao grupo controlo.

A neuroimagem funcional, em específico a ressonância magnética funcional (RMf), tem suportado um aumento exponencial de investigação das bases neurais da cognição socioemocional.

Mas se, por um lado, a RMf não constituirá uma infalível “leitora de mentes”, assente até num exercício espúrio de neofrenologia, tem sido considerada a maior inovação imagiológica após a introdução dos Raios X por Röntgen em 1895; constitui, de forma relativamente consensual, a ferramenta atual privilegiada para conhecer os mecanismos neurais das funções cognitivas e mentais (Logothetis, 2008). Na situação específica da disfunção cognitiva social em doenças mentais graves como a SCZ ou a BPD, este tipo de ferramenta permite monitorizar a função neural durante desafios comportamentais de tipologia social, medindo desvios comparativamente com a população normal, e com isso identificando biomarcadores dessa disfunção cognitiva social e porventura estabelecendo potenciais alvos de intervenção médica, nomeadamente neuromodulação (Billeke & Aboitiz, 2013; Kishida, King-Casas, & Montague, 2010).

Como contextualizado na introdução, a disfunção da CS na doença mental grave tem sido tema de investigação relevante, em particular nas últimas duas décadas, embora sejam mais os dissensos que os consensos.

Uma perspectiva importante é a formulação proposta por Crespi & Badcock em como na psicose, similarmente ao autismo, existem dificuldades em inibir a perspectiva pessoal de modo a apreciar adequadamente o mundo interior de terceiros; contudo,

postularam que as perturbações psicóticas e do humor seriam diamétricas na sua disfunção cognitiva social face às perturbações do espectro do autismo, associando-se, respectivamente, a aspetos híper- ou hipovalentes de CS (Crespi & Badcock, 2008).

Os nossos resultados trazem uma nova perspectiva sobre esta formulação, naturalmente simplificada, aceitando que uma abordagem da mentalização como um contínuo unidimensional de funções intercorrelacionadas será metodologicamente falacioso (Langdon & Brock, 2008). Numa patologia como a SCZ, a disfunção na TdM poderá refletir dificuldades na mudança de perspectiva, justificando tanto a projeção egocêntrica de suspeitas e viés do paciente em terceiros perante situações ambíguas – *over-mentalizing*, como também as limitações na apreciação e integração de múltiplas perspectivas em interações sociais complexas – *under-mentalizing* (Langdon & Brock, 2008).

A activação da junção temporoparietal (JTP), mas não de outras regiões relevantes para a TdM - inclusive o CPF, também uma região cerne do cérebro social – foi encontrada em estudos de espectroscopia “near-infrared” em bebés de 7 meses, expostos a paradigmas visuais de TdM; numa fase muito precoce do neurodesenvolvimento, esta região é mobilizada para a TdM implícita, de forma semelhante ao que os adultos farão em processamento explícito (Hyde et al., 2018). O nosso paradigma, focado em avaliação perceptual *low-level*, seria previsivelmente um ativador robusto das vias neurais da TdM implícita, de emergência mais precoce, também em termos filogenéticos.

Os achados do nosso estudo reportando, face a um paradigma de TdM, uma dissociação das respostas neurais em SCZ e BPD no **giro supramarginal (GSM) direito**, suportam a relevância desta área, não somente nas bases neurais na cognição social, mas sobretudo na disfunção cognitiva social destas doenças. O anteriormente mencionado estudo multimodal de Silani e colaboradores (Silani et al., 2013), com recurso a RMf mas também modulação com estimulação magnética transcraniana (EMT), identificou no GSM direito uma região cuja disrupção temporária promove um viés emocional egocêntrico (VEE). Para que as avaliações dos estados mentais dos outros não sejam inadequadamente influenciadas pelo estado emocional do próprio,

sempre que este seja incongruente com o do interlocutor com que empatiza, seria necessária, por activação do GSM direito (Silani et al., 2013), a supressão fisiológica desse viés.

Estes achados são congruentes com estudos independentes, utilizando medidas de conectividade estrutural e funcional, que têm suportado a existência de subdivisões da JTP direita (Bzdok et al., 2013; Mars et al., 2012): JTP anterior, JTP posterior e região do lóbulo parietal inferior (LPI). A subdivisão anterior da JTP mostrou envolver o GSM, exibindo robusta conectividade com córtex cingulado e ínsula – áreas relacionadas com regulação e partilha emocional; regiões posteriores, incluindo o giro angular, terão maior conectividade com áreas como o CPF medial (Bzdok et al., 2013; Mars et al., 2012; Silani et al., 2013).

O anteriormente citado estudo de Saxe e Powell, aferindo os padrões de activação em RMf obtidos em indivíduos saudáveis com recurso a diferentes tipologias de histórias de TdM, assinalou o GSM direito como significativamente mais ativado em histórias somatoperceptivas, enquanto que a JTP direita, próxima em termos anatómicos mas sobretudo funcionais, se ativa mais claramente em histórias ideativas (Saxe & Powell, 2006). Estas estruturas são apresentadas, de uma forma simplificada, como componentes precoces ou tardios, respectivamente, da evolução da TdM na espécie humana. Numa revisão meta-analítica de estudos das bases neurais da TdM, com recurso a paradigmas que não envolvessem histórias, o cálculo de estimativas de probabilidade de activação destacou os já mencionados *clusters* temporoparietais: à esquerda o giro temporal médio (GTM) posterior, JTP/STS posteriores, GTS e GSM; à direita GTS posterior, JTP/STS posteriores, GTM e LPI (Mar, 2011).

Estudos em outras doenças neuropsiquiátricas têm avaliado o contributo do GSM direito na TdM, nomeadamente na diferenciação eu-outro.

Um estudo por RMf em indivíduos com síndrome de Gilles de la Tourette, expostos a uma tarefa de tomada de perspectiva, assinalou, além de hipoactivação generalizada da JTP direita, associação entre hipoactivação do GSM e mais ecofenómenos, contribuindo potencialmente para comportamentos de imitação, por prejuízo do interface de diferenciação eu-outro (Eddy, Cavanna, Rickards, & Hansen, 2016).

Também nas perturbações do espectro do autismo (PEA) a JTP foi avaliada em termos funcionais na TdM; suportados na hipótese de Lombardo & Baron-Cohen de que a diferenciação das perspectivas eu-outro é uma disfunção cognitiva social basilar nas PEA, Hoffman e colegas exploraram o VEE em indivíduos com PEA de alto funcionamento, recorrendo quer a avaliações comportamentais quer a RMf (Hoffmann, Koehne, Steinbeis, Dziobek, & Singer, 2016; Lombardo & Baron-Cohen, 2011). Os doentes com PEA evidenciaram redução da conectividade da JTP direita, associada inversamente à gravidade dos sintomas, sem que se verificassem alterações a nível do GSM direito. Os dados comportamentais foram congruentes, verificando-se piores pontuações em tarefas ideativas de TdM (p. ex. histórias), sem que houvesse maior VEE nos indivíduos com PEA, sugerindo os autores que as dificuldades destes doentes envolvam sobretudo o domínio cognitivo da diferenciação eu-outro, mas não necessariamente a sua dimensão emocional, ou empática (Hoffmann et al., 2016).

Referindo-nos ainda à lateralização direita dos achados a nível do GSM, reportamos os achados de um estudo de Cauda e colegas, focado na anatomia funcional de regiões corticais ricas em neurónios de von Economo (NVE), unidade funcional de relevo na DMN e cognição social (Cauda et al., 2013). Este estudo de conectividade funcional em *resting-state* destacou significativa preponderância comparativa do GSM direito vs. esquerdo (74% e 26%), algo não documentado em qualquer outra região que não a já mencionada, e funcionalmente associada, JTP direita (Cauda et al., 2013).

Efetivamente, embora o já citado estudo meta-analítico sobre bases neurais da TdM (Schurz et al., 2014) tenha destacado a relevância da JTP de ambos os hemisférios, a JTP direita parece ter primazia na avaliação de situações sociais mais desafiantes, nomeadamente a fase inicial das interações, em particular de tipo competitivo (Bitsch, Berger, Nagels, Falkenberg, & Straube, 2018). A JTP direita (e não a esquerda), seria um substrato neural comum a tarefas como a TdM, reorientação atencional e avaliação do movimento biológico, servindo para, nas interações do dia-a-dia, atualizar a cada momento um modelo interno do ambiente social, ajustando expectativas e dirigindo comportamentos (Bitsch et al., 2018; Lee & McCarthy, 2016).

Tendo sido reportada na SCZ inversão relativa da habitual lateralização esquerda da resposta do lobo temporal à linguagem, foi hipotetizado que a resposta à prosódia emocional também estivesse invertida, lateralizada ao hemisfério esquerdo (Mitchell, 2004; Woodruff et al., 1997); tal inversão dupla havia sido assinalada num relato de caso após intervenção neurocirúrgica por epilepsia (Joseph, 1986). Deste modo, lesões precoces no neurodesenvolvimento poderiam condicionar compensações interhemisféricas. Um estudo por RMf assinalou que, em doentes SCZ, mas também BPD, se verificava lateralização esquerda da resposta neural a prosódia emocional; os autores reportaram também hipoativação do GSM esquerdo em BPD face a SCZ, e hipoativação do GSM direito em indivíduos BPD, comparativamente a controlos (Mitchell, 2004).

A activação diferencial do GSM em SCZ e BPD que documentámos encontra respaldo nos achados de um estudo de conectividade funcional, estudando o grau de centralidade – número de ligações funcionais a cada instante entre uma região cerebral e o resto do cérebro – nestas populações, em tarefas executivas / com memória de trabalho durante RMf: um aumento específico do grau de centralidade em indivíduos BPD psicóticos, comparativamente com SCZ, foi registada no GSM direito (Palaniyappan & Liddle, 2014).

Em termos funcionais, um estudo com RMf em *resting-state* assinalara o GSM esquerdo como uma região discriminante entre controlos e doentes com SCZ ou BPD, com scores Z aumentados face a indivíduos saudáveis, de forma moderada na BPD, e mais evidente na SCZ ou indivíduos com SZA (Du et al., 2015). Um estudo de Brune e colaboradores, envolvendo um paradigma de TdM em RMf, encontrou hiperativação do giro supramarginal esquerdo não só em indivíduos com SCZ, mas também em estados mentais de alto risco (EMAS), emparelhados por género e idade (Brune, Ozgurdal, et al., 2011); os indivíduos com EMAS diferiam, compreensivelmente, dos doentes com SCZ na dose média de antipsicóticos (CPZE; $p=0.006$).

Um segundo cluster de activação diferencial foi encontrado na região posterior do **giro temporal superior (GTS) esquerdo**, onde, comparativamente aos achados no GSM direito, foi encontrado um padrão inverso de activação: resposta aumentada e diminuída

em SCZ e BPD, respectivamente. Esta região, integrante da área de Wernicke, corresponde a secção posterior da área de Brodmann 22 (BA22), ventral ao GSM. O sulco temporal superior (STS) tem sido implicado na aperceção da intencionalidade dos outros, e o processamento inferencial da TdM foi associado à BA22 (K. H. Lee & Siegle, 2012). Um estudo de RMf de Lee e colaboradores comprovou a associação de activação da região posterior do STS, sobretudo à direita, não apenas à visualização de formas geométricas com motricidade biológica, mas também à mera procura de intencionalidade, após instrução para tal, ainda que na ausência de sinais evidentes da mesma (Lee, Gao, & McCarthy, 2014). Tal região estaria, pois, associada quer à monitorização de intencionalidade demonstrada, quer à atribuição de intencionalidade por processos *top-down*.

Uma meta-análise de estudos imagiológicos funcionais sobre percepção emocional na SCZ reportou activação aumentada na região posterior do GTS esquerdo (Taylor et al., 2012). Contudo, hipoactivação da BA22 / GTS esquerdo foi reportada perante paradigmas de CS em episódios agudos de SCZ (Lee et al., 2006). Estudos funcionais mais recentes em SCZ têm reportado a existência de hiperactivação da STS posterior à direita no processamento de faces emocionalmente neutras, mas não durante tarefas de TdM afectiva, registando-se ainda hipoconectividade entre STS posteriores direito e esquerdo em TdM afectiva e, durante processamento de faces neutras, hiperconectividade (Mier et al., 2017; Mier et al., 2010). Sem prejuízo da prudência necessária à apreciação de estudos de conectividade (nomeadamente suas limitações na validação estatística), perante a hiperconectividade da STS, reportada na SCZ, em paradigmas sociocognitivos neutros em termos emocionais e de intencionalidade, foi proposto que tal activação disfuncional, numa região envolvida na avaliação das intenções de terceiros, pudesse constituir em si mesma uma vulnerabilidade para avaliações erróneas, tendentes à “hiper-intencionalidade” (Ciaramidaro et al., 2015; Straube, Green, Sass, & Kircher, 2014; Yan et al., 2020). Com efeito, um recente estudo de imagiologia genética, envolvendo indivíduos saudáveis, avaliados quanto ao traço esquizotípico e à presença do polimorfismo rs1344706 no gene ZNF804A, considerados fatores de risco para SCZ, reportou associação positiva entre estas variáveis e hiperactivação do STS posterior

direito perante faces emocionalmente neutras, sendo proposta tal disfunção específica como um endofenótipo da SCZ (Yan et al., 2020).

Recentemente, um estudo por RMf em indivíduos com SCZ procurou investigar os correlatos neurais da precisão de introspeção (PI), aferidos durante uma tarefa de reconhecimento de faces emocionais, incluindo autoavaliações; os doentes com SCZ apresentaram redução da atividade neural em várias regiões consideradas críticas para a PI, quando comparados com controlos saudáveis (Pinkham, Klein, Hardaway, Kemp, & Harvey, 2018). Embora numa avaliação preliminar não se encontrassem diferenças nos GTS, ao comparar-se a activação cerebral durante uma tarefa específica de IA por comparação com uma tarefa controlo, os indivíduos com SCZ apresentaram a maior diferença de activação no GTS direito (pico $Z=3.95$). Adicionalmente, o GTS esquerdo (pico $Z=3.34$) foi uma das regiões cuja activação demonstrou maior correlação com competência de PI nos indivíduos controlos, relativamente ao grupo SCZ.

Relativamente à literatura envolvendo o GTS em indivíduos com BPD, uma recente meta-análise de estudos MBV *whole-brain* reportou redução volumétrica do GTS direito, estatisticamente significativa, em alguns subgrupos de doentes: BPD adultos e BPD tipo I (Lu et al., 2019). Ainda relativamente a dados anatómicos envolvendo o STS na BPD, um estudo funcional com RMf encontrou hiperativação do STS esquerdo, quer face a controlos saudáveis, quer comparativamente com SCZ; este achado, conjuntamente com outros dados de activação durante processamento emocional em doentes BPD, tem sido interpretado como um sistema hiperativo de processamento emocional, com importância maximizada atribuída a estímulos emocionais, gerando estados afetivos hipervalentes (Phillips, Drevets, Rauch, & Lane, 2003; Whalley et al., 2009). Não obstante, no supramencionado estudo funcional, os doentes BPD exibiram menor activação que controlos na região posterior do STS ao avaliar-se o contraste entre cenas não-emocionais e a *baseline* (Whalley et al., 2009). Diferentemente do estudo de Whalley e colegas, cujo paradigma se focou em estruturas mesiais do lobo temporal, mediante estimulação visual com cenas emocionalmente neutras ou positivas, o nosso paradigma estava orientada para TdM de nível inferior, e não processamento emocional; perante esta contextualização, é interessante que, na nossa amostra, o grupo BPD tenha tido os scores de activação mais reduzidos na região posterior do STS esquerdo.

Em termos gerais, uma hipotética 'hiper-empatia' na BPD, tendendo a uma melhor empatia afectiva que empatia cognitiva, pode relacionar-se com reconhecida disfunção do CPF nesta patologia, havendo relativa preservação da função límbica (Kim et al., 2009; Shamay-Tsoory, Harari, Szepeswol, & Levkovitz, 2009). Malhi e colegas propuseram que doentes BPD, mesmo em fases de eutimia, possam recorrer a diferentes respostas neurais para mentalizar, na presença de disfunção cognitiva social (G. S. Malhi et al., 2008). A incapacidade de adaptação aos processos patológicos em curso justificaria, no dia-a-dia, o compromisso de competências sociais como a consciência interpessoal (*interpersonal awareness*), que constituem o objecto terapêutico principal de uma intervenção reconhecidamente útil nesta doença – a terapia interpessoal e dos ritmos sociais (Frank et al., 2005; Malhi et al., 2008).

As dificuldades na TdM têm sido propostas como um marcador tipo-traço da BPD, não relacionável nem com duração de doença nem com medicação psicotrópica, e igualmente sem afetação por variáveis tipo-estado como fases agudas de doença (Bora et al., 2005; Willert et al., 2015).

Faremos em seguida um breve comparativo com os 3 trabalhos que exploraram a cognição social com recurso a RMf em doentes BPD (Kim et al., 2009; Malhi et al., 2008; Willert et al., 2015), sumariamente apresentados na Tabela 2, na secção Introdução. Porque a heterogeneidade de desenhos experimentais em estudos de TdM constitui um constrangimento importante na comparabilidade de resultados (Willert et al., 2015), apresentamos na **Tabela 12** uma sumária dos paradigmas de TdM utilizados no presente estudo e nas 3 supracitadas investigações.

No estudo de Malhi e colegas foi reportada, em doentes BPD, hipoativação na RMf de um conjunto de regiões, incluindo os GSM bilaterais, perante um estímulo visual orientado para a TdM (Malhi et al., 2008). Nesse paradigma, a visualização de vídeos com formas (triângulos) simulando comportamentos biológicos (p. ex. dissimulação, surpresa) não fora antecedida de nenhuma pista comportamental, ao invés do presente estudo, onde os probandos eram explicitamente orientados para interpretar como positivos, negativos ou neutros os filmes a visualizar. A duração de doença era também substancialmente superior ($x= 13.1$ anos, d.p. 9.2) à da amostra do nosso trabalho ($x=$

4.79 anos; d.p.= 4.12), apesar das amostras serem relativamente similares em termos etários: 35.3 anos (d.p.= 9.4) no estudo de Malhi vs. 31.6 anos (d.p.= 10.07).

O estudo de Kim e colegas comparou 14 indivíduos saudáveis com número idêntico de doentes BPD tipo I, sendo a amostra bastante comparável a do presente estudo: idade média de 30.4 anos, sendo a duração média de doença de 4.3 anos (Kim et al., 2009). Contudo, o paradigma de estimulação foi substancialmente diferente, envolvendo a visualização de avatares com fases de (A) observação de emoções faciais e (B) inferência das suas atribuições causais. Foi reportada hipoativação do córtex frontal inferior, pré-motor e ínsula em doentes BPD, com taxa de acerto comparável aos controlos nas tarefas comportamentais, apesar de tempos de resposta aumentados.

Tabela 12. Estudos com RMf em indivíduos com BPD envolvendo TdM: comparação de paradigmas				
Estudo	Descrição geral	Tipo de pista e instruções	Tipo de inferência	Modalidade de estímulo
(Malhi et al., 2008)	Visualização de vídeos com formas (triângulos) simulando comportamentos biológicos (p. ex. dissimulação, surpresa)	Implícita	Afectiva	Visual
(Kim et al., 2009)	Visualização de avatares com fases de (A) observação de emoções faciais e (B) inferência das suas atribuições causais	Implícita	Cognitiva e afectiva	Visual
(Willert et al., 2015)	Visualização de vinhetas em banda desenhada, com inferência de estados emocionais e sua qualificação relativa	Implícita e explícita	Cognitiva e afectiva	Visual e verbal
(Madeira, 2020)	Visualização de vídeos com formas (círculos) simulando comportamentos biológicos (p. ex. afiliação, antagonismo)	Implícita e explícita	Afectiva	Visual

Um prisma interessante sobre a influência do estágio de doença na disfunção neural da CS em indivíduos com BPD é aportado por um estudo mais recente (Willert et al., 2015), envolvendo 24 doentes com BP (18 dos quais do tipo I), 81 indivíduos saudáveis e 21

familiares não-afetados (FNA) de 1º grau de doentes BP, expostos a uma tarefa de TdM: visualização de vinhetas em banda desenhada, com inferência de estados emocionais e sua qualificação. Relativamente à população clínica estudada é de assinalar quer uma maior idade média (\bar{x} =44.75 anos, d.p. 12.21), quer uma duração de doença mais prolongada (\bar{x} =15.05 anos, d.p. 8.06), verificando-se, nesses doentes BP, hipoativação da junção temporoparietal bilateralmente, e redução da conectividade frontoparietal. Nos FNA verificou-se uma tendência, sem significado estatístico, a activação e redução intermédia, respectivamente, em tais medidas, embora se assinalasse um maior recrutamento, porventura compensatório, da região posterior do GTM direito dos FNA. Esta maior activação nos FNA foi significativa face a doentes BPD, sendo observável também comparativamente a controlos, e acompanhando-se de maior conectividade do GTM ao CPF medial.

A disfunção do processamento neural da TdM poderia pois constituir um fenótipo intermédio de BPD (Willert et al., 2015), o que é suportado por achados de imagiologia genética que associaram uma variante de risco para BPD e SCZ (rs1344706 no gene ZNF804A) à modulação de activação e conectividade durante tarefas de mentalização (Walter et al., 2011). A complexidade da neurobiologia da BPD e sua hereditabilidade é bem ilustrada pelos achados de Doucet e colegas (Doucet, Bassett, Yao, Glahn, & Frangou, 2017). Tendo avaliado por RMf a conectividade cerebral em *resting-state* em doentes BPD e irmãos não-afetados face a controlos (n= 78 BPD, 64 familiares, 41 CTR), foi reportada perda de integridade na DMN e na rede sensoriomotora em doentes, mas apenas desta última nos familiares; inclusive, os irmãos não-afetados exibiam conectividade aumentada na DMN, alteração neural hipotetizada como adaptativa, ou protetora face ao risco de evolução clínica para BPD, especulação que carece de avaliação longitudinal.

Um recente estudo de conectividade funcional em doentes BPD e SCZ (n=48 CTR, 48 SCZ, 46 BPD) focou-se nas redes *resting-state*, procurou avaliar a atividade e relação com a cognição social (Jimenez, Riedel, Lee, Reavis, & Green, 2019). Em termos de provas cognitivas sociais, o grupo SCZ teve desempenho inferior em termos de mentalização, processamento e regulação emocionais, enquanto os indivíduos BPD tiveram pontuações comparáveis ao grupo controlo. A performance em mentalização, aferida

através do TASIT, mostrou relação positiva, em indivíduos saudáveis, com a conectividade nas redes visuais lateral e media. Ainda relativamente à imagiologia funcional, os indivíduos com SCZ mostraram conectividade reduzida nas redes sensoriomotora e visuais, lateral e medial, enquanto no grupo BPD apenas na rede visual medial tal se verificou. A conectividade dessa rede, em BPD, correlacionou-se positivamente com o desempenho na regulação emocional, que foi, como atrás assinalámos, comparável aos indivíduos saudáveis. Os resultados deste estudo levaram os autores, além de sublinhar o contributo do processamento visual precoce nos défices cognitivos sociais nestas doenças mentais graves, a hipotetizar a existência de disfunção intermédia na BPD, havendo capacidade adaptativa de modo a manter o desempenho comportamental.

4.4. Limitações e oportunidades

Procederemos em seguida à revisão de alguns constrangimentos do presente estudo, discutindo também algumas mais-valias face a estudos prévios afins.

O desenho rigoroso deste estudo caso-controlo, nomeadamente através dos critérios de inclusão/exclusão, permitiu obter duas populações clínicas com características comparáveis num conjunto alargado de variáveis (p. ex. duração da doença, história de consumo de substâncias). Mais importantemente, o emparelhamento para variáveis de relevo, como o género e a idade, permitiu uma melhor comparabilidade de SCZ e BPD e maior robustez dos achados documentados.

O emparelhamento das amostras clínicas conforme um conjunto de variáveis que incluiu, além da idade e a lateralidade dos participantes, o género, permite reduzir o impacto deste reconhecido viés em estudos cerebrais, de interesse particular em estudos envolvendo SCZ e BPD; a hipótese postulada por Timothy Crow de que o género, interagindo com a lateralidade, possa contribuir para alguma da variância estrutural entre SCZ e BPD, encontrou suporte numa recente revisão meta-analítica de Bora e colegas (Bora, Fornito, Yücel, & Pantelis, 2011; Crow et al., 2013; Nenadic, Maitra, Langbein, et al., 2015). Em indivíduos saudáveis, Allen, Damásio e colegas haviam já descrito que o giro cingulado e a ínsula, estruturas chave na cognição social e frequentemente reportadas como alteradas em populações com SCZ e BPD, são as estruturas cerebrais com maior dimorfismo sexual (Allen, Damasio, Grabowski, Bruss, & Zhang, 2003). Um interessante estudo morfométrico com RM de Guma e colegas avaliou 26 indivíduos (13 mulheres) com estados mentais de alto risco (EMAR) e 29 controlos saudáveis (14 mulheres), reportando várias interações opostas entre género em várias medidas cerebrais (Guma et al., 2017); a reduzida dimensão amostral compromete, compreensivelmente, a valorização das interações reportadas. A espessura cortical face a controlos dos *gyri* supramarginal, parietal inferior, parietal superior e angular esquerdos estava aumentada ou diminuída, respectivamente, em homens ou mulheres com EMAR. Padrões corticais com variância similar têm sido reportados em indivíduos com SCZ, mas também PEP, com feminização neuroanatômica em homens afetados, e masculinização nos cérebros de mulheres (Mendrek, 2007). Na BPD, um estudo volumétrico por RM focado no contributo do género

(49 indivíduos BPD e 47 controlos saudáveis) apontou que doentes do sexo masculino tendem a exibir maior simetria cerebral que controlos saudáveis, com maior volume, enquanto que nas mulheres BPD se encontra maior assimetria que em mulheres saudáveis, além de redução em medidas volumétricas (Mackay et al., 2010). Deste modo, na doença BPD, a diferença de volume entre géneros é acentuada; já as habituais diferenças a nível de assimetria, entre homens e mulheres, encontram-se atenuadas.

De interesse às diferenças entre géneros é a teorização postulada por Baron-Cohen (Baron-Cohen, 2002, 2010) sobre o binómio empatização-sistematização. Enquanto a empatização permitiria avaliar estados emocionais e cognitivos dos outros, respondendo-lhe adequadamente e predizendo os seus comportamentos, a sistematização estaria centrada na avaliação do funcionamento do ambiente e seus sistemas, variáveis e regras subjacentes, facilitando a predição do comportamento desses sistemas e sua manipulação. O melhor desempenho médio dos homens em tarefas de sistematização, contrabalançado pelas melhores competências empáticas do género feminino, encontrariam correspondências hipervalentes na bem conhecida teoria do cérebro masculinizado extremo no autismo (Baron-Cohen, 2002) e na proposta teoria do cérebro feminizado extremo para a psicose (Brosnan, Ashwin, Walker, & Donaghue, 2010; Dinsdale, Mokkonen, & Crespi, 2016).

Por outro lado, deve ser elencada como limitação deste estudo a sua natureza transversal. A inexistência de dados longitudinais dificulta, em particular nas medidas morfológicas, a clarificação de trajetórias específicas de cada doença (Cao, Mwangi, et al., 2017). Um estudo de Bottiroli e colegas procurou avaliar a influência da idade na TdM em indivíduos normais, nomeadamente nas valências afectiva e cognitiva, recorrendo ao *Faux Pas Test* (Bottiroli, Cavallini, Ceccato, Vecchi, & Lecce, 2016). Verificou-se uma redução de desempenho com a idade na TdM cognitiva, provavelmente mediada pela evolução do funcionamento executivo, e que não se constatou na TdM afectiva. Como limitações, assinala-se a reduzida dimensão da amostra (n=62), e o facto da tarefa dita afectiva ter sido realizada sempre após a tarefa cognitiva. A variável idade pode, compreensivelmente, influenciar as diferentes trajetórias de disfunção cognitiva social encontradas em doenças neuropsiquiátricas (Bottiroli et al., 2016; Poletti, Enrici, & Adenzato, 2012). Uma revisão do impacto de doenças neurodegenerativas nas

componentes cognitiva e afectiva da TdM descreveu um impacto negativo homogéneo de demências corticais (p. ex. doença de Alzheimer e demência frontotemporal) e subcorticais (p. ex. doença de Parkinson ou esclerose lateral amiotrófica) na TdM cognitiva, enquanto que TdM afectiva é severamente afetada pela demência frontotemporal, mas comprometida de forma heterogénea em demências subcorticais (Poletti et al., 2012).

A dimensão da amostra constitui também uma limitação; foi por exemplo insuficiente para a avaliação de determinadas variáveis, como a presença de sintomas psicóticos na BPD: o subgrupo de BPD sem história de psicose circunscreve-se a 4 indivíduos – 20% da amostra BPD.

Embora tenhamos avaliado o uso de medicação psicotrópica, nomeadamente antipsicóticos, o seu possível efeito como confundidor (p. ex. uso cumulativo destes fármacos) não pode ser inteiramente excluído.

Não existindo consenso quanto ao efeito positivo – e sua magnitude – dos antipsicóticos (AP) na disfunção cognitiva social da SCZ, um estudo de RM funcional que explorou a atividade neural documentou modificações importantes entre o episódio esquizofrénico agudo e avaliação subsequente: após recuperação da fase aguda, era patente uma maior activação do CPF medial esquerdo, aumento esse correlacionado com melhores *insight* e funcionamento social (Lee et al., 2006).

Num estudo com RMf de uma pequena amostra de doentes BPD (n=17) documentou-se que as alterações encontradas face a controlos - hiperativação da amígdala e hipoativação do cíngulo anterior em tarefas de processamento emocional – eram menos evidentes naqueles que realizavam estabilizadores do humor (Blumberg et al., 2005). Uma meta-análise de 31 estudos envolvendo 2876 indivíduos com BPD não identificou prejuízos no desempenho neurocognitivo atribuíveis ao efeito de medicação (Bourne et al., 2013).

Um estudo envolvendo doentes com SCZ (n=102), BPD com (n=75) e sem história de psicose (n=61) e SZA (n=27) procurou avaliar a sua neurocognição face a controlos (n=280), avaliando a influência de covariáveis na distribuição da performance neste espectro

clínico (Simonsen et al., 2011). Relativamente ao papel dos estabilizadores do humor (antiepilépticos e lítio), o seu efeito, quando controlado, não pareceu influenciar as diferenças na performance neurocognitiva, em linha com achados prévios; já o efeito confundidor da medicação antipsicótica neste estudo foi, como noutros desenhos experimentais prévios, difícil de distinguir de um conhecido fator de mediação na disfunção cognitiva em BPD – a história de sintomas psicóticos. Contudo, a literatura disponível, desde o iconográfico estudo *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) a revisões meta-analíticas, parecem suportar melhoria neurocognitiva atribuível à toma de antipsicóticos em indivíduos com SCZ, quer com fármacos típicos quer com moléculas de 2ª geração (Guilera, Pino, Gómez-Benito, & Rojo, 2009; Keefe et al., 2007; Mishara & Goldberg, 2004).

Em termos de influência dos antipsicóticos (AP) especificamente na CS, os dados disponíveis são, em suma, pouco robustos, cingindo-se essencialmente ao uso em SCZ (Mizrahi, Korostil, Starkstein, Zipursky, & Kapur, 2007; Sergi et al., 2007); não existe qualquer evidência de prejuízo da cognição social atribuível a antipsicóticos (AP), nomeadamente fármacos atípicos, admitindo-se até que possam influenciar positivamente a evolução clínica a esse respeito. Os dados disponíveis são, contudo, insuficientes para suportar um efeito terapêutico dos AP na cognição social (Kucharska-Pietura & Mortimer, 2013).

No caso do presente estudo, em termos de achados funcionais, diametricamente desviados nas populações clínicas em relação à activação nos controlos, os resultados em RMf não poderão ser atribuíveis à utilização de antipsicóticos, que era intermédia em BPD, elevada na SCZ e inexistente em controlos.

Para concluir esta reflexão referente às limitações do nosso estudo, é imperativa uma discussão da sua validade ecológica. Associar o desempenho em tarefas de cognição social à vida real, e não à neurobiologia, é determinante na validade ecológica (Vaskinn & Horan, 2020). As medidas mais frequentes em estudos de CS, envolvendo o reconhecimento de emoções em faces ou a interpretação de vinhetas sociais escritas, representam aproximações extremamente rudimentares aos desafios sociais enfrentados diariamente pelos indivíduos, nomeadamente com doença mental grave (Hermans et al., 2019; Vaskinn & Horan, 2020).

Paradigmas interativos poderiam ser mais eficientes na emulação da natureza dinâmica das nossas interações sociais, recorrendo nomeadamente a tarefas baseadas na teoria dos jogos, apesar das limitações ecológicas de que possam, ainda assim, enfermar; tais paradigmas poderiam permitir uma mais rápida translação de achados para intervenções psicossociais, focados no treino de tais competências cognitivas sociais (Billeke & Aboitiz, 2013). Investigação sólida e com maior fiabilidade ecológica na área da CS em SCZ e BPD será um ingrediente essencial no desenvolvimento de intervenções terapêuticas inovadoras, beneficiando de tecnologias emergentes como realidade virtual e *experience sampling methods* (Fiszdon & Davidson, 2019; Hermans et al., 2019).

No respeitante à técnica imagiológica que utilizámos, a RMf, tendo uma muito melhor resolução espacial que a eletroencefalografia (EEG) – na qual um elétrodo pode integrar aferências de até vários centímetros de extensão, tem, contudo, uma resolução temporal muito inferior, que na EEG chega a ser de milissegundos. A dinâmica subjacente à técnica BOLD – *Blood Oxygenation Level Dependent signals* – da RMf, pressupõe que a activação neuronal vá aumentar a necessidade local de hemoglobina oxigenada, sendo o pico de oxigenação atingido alguns segundos após essa solicitação. Uma palavra também ao recurso ao modelo linear geral (*general linear model* – GLM) para a formulação de hipóteses sobre os dados de RMf. Embora o GLM se mantenha como uma formulação *gold standard*, 25 anos após ter sido proposta por Friston e colegas à comunidade de imagiologia funcional, pela sua simplicidade conceptual e adequação estatística, alternativas têm sido propostas, nomeadamente com recurso a estatística *bayesiana* (Poline & Brett, 2012),

O estudo da CS poderá ainda beneficiar de outros incrementos metodológicos a nível neuroimagiológico. Abordagens multimodais, como EEG de alta densidade combinada com RM estrutural, ou aquisições simultâneas de EEG e RMf, poderão constituir sinergias que minimizam limitações do seu isolado (Billeke & Aboitiz, 2013). Técnicas com elevadas resolução temporal e espacial, como a RMf *multiband*, a magnetoencefalografia ou a electrocorticografia, permitindo o recurso a estímulos ecologicamente mais fiáveis, representarão também uma inegável mais-valia (Patel et al., 2019).

4.5. Significado e translação para a prática clínica

Os nossos resultados imagiológicos, em particular os funcionais, contribuem para o esclarecimento da disfunção cognitiva social em doenças mentais graves como a SCZ e a BPD. O enorme impacto da CS no funcionamento quotidiano e qualidade de vida dos indivíduos com estas patologias não encontrou, até ao momento, adequado contraponto, quer no conhecimento científico sobre os seus mecanismos, nem sequer nas opções terapêuticas atualmente disponíveis, nomeadamente farmacológicas (Kucharska-Pietura & Mortimer, 2013; Roberts & Penn, 2013).

Um vector de indubitável contributo destes achados poderá ser o de biomarcador diagnóstico em situações clínicas particularmente desafiantes, como as fases iniciais da doença mental grave, nomeadamente um primeiro episódio psicótico (PEP). Estudos longitudinais em amostras de doentes com PEP, focados na análise da girificação ou em imagem funcional e paradigmas focados na JTP-pSTS, representarão um importante desafio à utilidade diagnóstica destas metodologias, mas também uma oportunidade única de retornar à prática clínica achados de rápida translação, com ganhos para psiquiatras e, sobretudo, indivíduos doentes.

A importância da CS e suas bases neurais na personalização do tratamento psicossocial é uma dimensão a ser considerada. Além da evidência comportamental que corrobora os efeitos positivos das intervenções neurocognitivas, um ensaio randomizado em 22 doentes com SCZ sujeitos a uma intervenção combinada – neurocognitiva e na cognição social – evidenciou aumento da activação do giro pós-central durante tarefas de reconhecimento emocional em RMf (Hooker et al., 2012). O valor prognóstico e na personalização terapêutica da neuroimagem é ilustrado pelo estudo de Keshavan e colaboradores, que envolveu 50 doentes com SCZ ou SZA, randomizados entre uma terapia neurocognitiva – *Cognitive Enhancement Therapy* (CET) – e um comparador; a área cortical total pré-tratamento e volume de massa cinzenta, sobretudo a nível temporal, funcionou como preditor de resposta mais rápida em termos de CS, não moderando contudo a melhoria em termos neurocognitivos (Keshavan, Eack, et al., 2011). É de assinalar que os doentes com menor reserva cognitiva vieram a evidenciar uma

resposta positiva comparável, embora diferida no tempo (após 2 anos, e não logo no primeiro ano, como nos respondentes rápidos).

As intervenções cognitivas sociais têm revelado impacto assinalável na melhoria funcional de indivíduos com SCZ; uma revisão meta-analítica de 2012, envolvendo 19 estudos controlados, reportou resultados favoráveis, com uma elevada (0.78) dimensão de efeito (Kurtz & Richardson, 2012). As importantes melhorias avaliadas não ocorreram em simultâneo com qualquer outra intervenção psicossocial, tendo sido sugerido que a CS seja uma dimensão a abordar proactivamente na prática clínica, potencialmente com retorno funcional superior ao da mera intervenção neurocognitiva (Bartholomeusz & Allott, 2012; Horan et al., 2011). Interessantemente, tais intervenções cognitivas sociais parecem ser, além de mais benéficas em idades mais jovens (correlação negativa entre idade e resultados funcionais e sintomáticos), de maior retorno e eficácia em indivíduos com maior duração de doença (Horan et al., 2011), contrariamente ao habitualmente observado nas intervenções neurocognitivas (McGurk & Mueser, 2008; Wykes et al., 2009).

Suportados nos resultados de uma anteriormente citada meta-análise sobre estudos de RMf e TdM em indivíduos com SCZ, Kronbichler e colegas propuseram que os achados imagiológicos poderão suportar a personalização de intervenções psicossociais nestes doentes; uma hiperativação compensatória, mas fruste, de redes atencionais, procuraria minimizar a hipoativação de estruturas TdM (Kronbichler et al., 2017). Possíveis incrementos terapêuticos incluiriam o treino de tarefas TdM combinado com controlo de estímulos, ou exercícios de TdM envolvendo situações interpessoais (nomeadamente *roleplaying*) com condições ambientais o mais ecologicamente próximas das necessidades funcionais do dia-a-dia de cada doente (Kronbichler et al., 2017).

Na atualidade, o entusiasmo inicial com resultados preliminares de programas de treino da cognição social na SCZ deu lugar a algum cepticismo sobre a sua real tradução em ganhos no dia-a-dia, tornando particularmente premente a compreensão dos mecanismos cognitivos e neurais desta disfunção, que permita o desenvolvimento de novas intervenções suportadas em conhecimento translacionado, e, no médio-prazo, maior personalização terapêutica (Vaskinn & Horan, 2020; Wykes & Spaulding, 2011).

5. REFLEXÕES FINAIS

A relevância da disfunção cognitiva social na vida dos indivíduos com doença mental grave é hoje em dia incontestável (Madeira et al., 2016). Investigação profusa neste tema, em particular nos doentes com SCZ, tem facultado informação sobre as suas bases neurais, focando também o potencial terapêutico de intervenções sobre tal domínio cognitivo (Roberts & Penn, 2013). Com efeito, os défices cognitivos sociais parecem ser o mais robusto preditor do funcionamento em indivíduos com SCZ, de uma forma independente da neurocognição e sintomas negativos (Couture et al., 2006), sendo também robustamente documentados em doentes BPD (Lahera et al., 2012).

Uma crítica frequente à investigação em neuroimagem psiquiátrica nas últimas duas décadas tem sido a sua relativa desconexão dos cuidados clínicos quotidianos e suas necessidades não satisfeitas (Etkin, 2019). Embora estudos de classificação diagnóstica, baseados em RM cerebral com medidas morfométricas convencionais, tenham demonstrado resultados promissores na diferenciação de indivíduos com SCZ e BPD (Schnack et al., 2014), biomarcadores imagiológicos seriam mais relevantes em fases iniciais de doença, quando os dois processos mórbidos podem ser difíceis de destringir na diagnose diferencial do quotidiano clínico.

Na comparação morfométrica do nosso estudo RM estrutural, verificou-se que o aumento de volume do *globus pallidus* direito representou um marcador consistente de SCZ, mas não da BPD, na avaliação de medidas convencionais. No referente à girificação, constataram-se diferenças significativas nos grupos clínicos face a indivíduos saudáveis, divergindo BPD e SCZ, em direções opostas, a nível do GSM esquerdo, enquanto no GFI direito se verificou redução da girificação, mas com intensidade diferente, apenas estatisticamente significativa na SCZ. Os achados morfométricos a nível do GSM são particularmente interessantes, dado o padrão contrastante e divergente que se documentou em duas doenças que frequentemente partilham características morfométricas e genéticas (Ivleva et al., 2010; Whalley et al., 2012). A análise da girificação – uma abordagem inovadora e biologicamente plausível face ao que conhecemos destas doenças, nomeadamente aspetos

neurodesenvolvimentais – pode contribuir para a pesquisa de biomarcadores relevantes para detalhar os processos fisiopatológicos subjacentes, e porventura para fins diagnósticos. Estudos prospetivos recorrendo a esta medida em fases iniciais de SCZ e BPD poderão clarificar trajetórias específicas de cada doença, identificando fenótipos distintos e processos neurobiológicos associados, porventura gerando biomarcadores de relevo clínico, para diagnose mais precoce e melhor selecção de tratamentos (Madeira et al., 2020).

Relativamente à avaliação dos grupos clínicos quanto à cognição social, verificaram-se, apesar da relativamente reduzida duração de doença e idade média jovem, resultados subnormais num conjunto de medidas, com performance intermédia nos doentes BPD e disfunção mais severa em indivíduos com SCZ.

Contudo, focando-nos no funcionamento neural de uma região cerne para a TdM – a junção temporoparietal – verificou-se uma dissociação funcional crítica entre BPD e SCZ no processamento neural de um paradigma de nível inferior de TdM. A nível do GSM direito, os doentes com SCZ evidenciaram desativação relativa face aos controlos e BPD, havendo hiperativação nestes últimos; a atividade normal dessa região tem sido associada à supressão fisiológica da “hipermentalização” com viés egocêntrico (Silani et al., 2013). Um padrão inverso nos grupos clínicos foi encontrado na região posterior do GTS. Estes padrões de activação contrastante a nível da junção temporoparietal ilustram diferenças mecanísticas da disfunção cognitiva social em SCZ e BPD, potencialmente exploráveis como marcadores diagnósticos ou alvos terapêuticos.

Ao estudar a disfunção neural subjacente a doenças mentais graves como a SCZ (van den Heuvel et al., 2019), abordamos também parte da diferenciação neural que fez de nós uma espécie única no seio dos primatas. Após a formulação de Timothy Crow da SCZ como um dos preços a pagar pela evolução cerebral (Crow, 1997), suporte adicional tem sido avançado para a diferenciação de funções cognitivas complexas, nomeadamente sociais, e associadas a maior conectividade inter-regional e variabilidade inter-individual, como um fator de vulnerabilidade para doenças como a SCZ (Burns, 2006; Burns, 2007).

Aspetos da conectómica do cérebro humano, específicos da espécie e não encontrados em outros primatas, sobrepõem-se em termos anatomofuncionais, ao padrão de desconetividade associado a SCZ (van den Heuvel et al., 2019), sublinhando o estreito caminho, percorrido ao longo da evolução, em que ganho funcional e reprodutivo, nas mais complexas funções nervosas superiores, tem contraponto na severa disrupção neural e do quotidiano que associamos a esta doença mental grave.

Não surpreende, pois, que a avaliação de achados imagiológicos cerebrais em Psiquiatria se revele desafiante. Conforme proposto para a SCZ, mudanças progressivas documentadas em termos neurobiológicos poderão representar algo mais que um processo patológico com défices crescentes, constituindo, isso sim, o conjunto de uma resposta reorganizativa multimodal do cérebro, porventura ineficiente, traduzida em incapacidade funcional (Palaniyappan, 2017). Uma adicional camada de complexidade a tal exercício foi proposta num disruptivo artigo de Amad e colegas sobre adaptação neuroplástica do cérebro à doença psiquiátrica (Amad, Expert, Lord, Fovet, & Geoffroy, 2020); indo além de um modelo matricial de neuroprogressão, orientado para défices celulares ou moleculares e pautado por neuroinflamação crónica, perda progressiva de substância cinzenta e desconetividade, foi proposto um modelo de economia cerebral, em que, putativamente, o cérebro adaptasse a sua arquitetura, de forma vicariante, procurando modular uma doença em evolução, e com isso preservar função.

Suportada no intemporal aforismo de William Osler “*Listen to your patient, he is telling you the diagnosis*” (Becker & Seeman, 2018), a neurociência cognitiva poderá ir mais além na doença mental grave, aprendendo, hoje como sempre, com os doentes, não apenas quanto ao diagnóstico, mas também sobre inovação terapêutica. As trajetórias neurobiológicas de patologias, apreciadas como doença e disfunção, poderão conter em si soluções que o cérebro, órgão mais complexo da nossa espécie, não terá deixado de selecionar e conservar em milhões de anos de evolução.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Addington, J., & Addington, D. (1998). Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*, 32(3), 171-181.
- Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol*, 11(2), 231-239.
- Adolphs, R. (2009). The social brain: neural basis of social knowledge. *Annu Rev Psychol*, 60, 693-716. doi:10.1146/annurev.psych.60.110707.163514
- Alexander, R. D. (1987). *The biology of moral systems*: Transaction Publishers.
- Allen, J. S., Damasio, H., Grabowski, T. J., Bruss, J., & Zhang, W. (2003). Sexual dimorphism and asymmetries in the gray-white composition of the human cerebrum. *Neuroimage*, 18(4), 880-894. doi:10.1016/s1053-8119(03)00034-x
- Almeida, S., Gamito, A., & Maia, T. (2005). O insight nos doentes esquizofrénicos: instrumentos de avaliação. *Psilogos*, 1(2), 24-34.
- Amad, A., Expert, P., Lord, L. D., Fovet, T., & Geoffroy, P. A. (2020). Plastic Adaptation to Pathology in Psychiatry: Are Patients with Psychiatric Disorders Pathological Experts? *Neuroscientist*, 26(3), 208-223. doi:10.1177/1073858419867083
- Amann, B. L., Canales-Rodriguez, E. J., Madre, M., Radua, J., Monte, G., Alonso-Lana, S., . . . Pomarol-Clotet, E. (2016). Brain structural changes in schizoaffective disorder compared to schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 133(1), 23-33. doi:10.1111/acps.12440
- Anderson, D., Ardekani, B. A., Burdick, K. E., Robinson, D. G., John, M., Malhotra, A. K., & Szeszko, P. R. (2013). Overlapping and distinct gray and white matter abnormalities in schizophrenia and bipolar I disorder. *Bipolar Disord*, 15(6), 680-693. doi:10.1111/bdi.12096
- Andrews, S. C., Enticott, P. G., Hoy, K. E., Thomson, R. H., & Fitzgerald, P. B. (2016). Reduced mu suppression and altered motor resonance in euthymic bipolar disorder: Evidence for a dysfunctional mirror system? *Soc Neurosci*, 11(1), 60-71. doi:10.1080/17470919.2015.1029140
- Anticevic, A., Van Snellenberg, J. X., Cohen, R. E., Repovs, G., Dowd, E. C., & Barch, D. M. (2012). Amygdala recruitment in schizophrenia in response to aversive emotional material: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Schizophr Bull*, 38(3), 608-621. doi:10.1093/schbul/sbq131
- Apperly, I. (2010). *Mindreaders: the cognitive basis of "theory of mind"*: Psychology Press.
- Arnone, D., Cavanagh, J., Gerber, D., Lawrie, S. M., Ebmeier, K. P., & McIntosh, A. M. (2009). Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 195(3), 194-201. doi:10.1192/bjp.bp.108.059717
- Astafiev, S. V., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2006). Visuospatial reorienting signals in the human temporo-parietal junction are independent of response selection. *European Journal of Neuroscience*, 23(2), 591-596. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04573.x
- Atkins, M., Burgess, A., Bottomley, C., & Riccio, M. (1997). Chlorpromazine equivalents: a consensus of opinion for both clinical and research applications. *Psychiatric Bulletin*, 21(4), 224-226. doi:10.1192/pb.21.4.224
- Axelrod, R., & Hamilton, W. D. (1981). The evolution of cooperation. *Science*, 211(4489), 1390-1396.
- Baez, S., Herrera, E., Villarin, L., Theil, D., Gonzalez-Gadea, M. L., Gomez, P., . . . Ibanez, A. M. (2013). Contextual social cognition impairments in schizophrenia and bipolar disorder. *PLoS One*, 8(3), e57664. doi:10.1371/journal.pone.0057664
- Barbato, M., Liu, L., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., McGlashan, T. H., . . . Addington, J. (2015). Theory of Mind, Emotion Recognition and Social Perception in

- Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: findings from the NAPLS-2 cohort. *Schizophr Res Cogn*, 2(3), 133-139. doi:10.1016/j.scog.2015.04.004
- Baron-Cohen, S. (2002). The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci*, 6(6), 248-254.
- Baron-Cohen, S. (2010). Empathizing, systemizing, and the extreme male brain theory of autism. *Prog Brain Res*, 186, 167-175. doi:10.1016/B978-0-444-53630-3.00011-7
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 42(2), 241-251.
- Bartholomeusz, C. F., & Allott, K. (2012). Neurocognitive and social cognitive approaches for improving functional outcome in early psychosis: theoretical considerations and current state of evidence. *Schizophr Res Treatment*, 2012, 815315. doi:10.1155/2012/815315
- Becker, R. E., & Seeman, M. V. (2018). Patients Are Our Teachers. *J Patient Cent Res Rev*, 5(2), 183-186. doi:10.17294/2330-0698.1589
- Benton, A. L. (1967). Problems of test construction in the field of aphasia. *Cortex: A Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 3(1), 32-58. doi:10.1016/S0010-9452(67)80005-4
- Berk, M., Conus, P., Lucas, N., Hallam, K., Malhi, G. S., Dodd, S., . . . McGorry, P. (2007). Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 9(7), 671-678. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00484.x
- Billeke, P., & Aboitiz, F. (2013). Social cognition in schizophrenia: from social stimuli processing to social engagement. *Front Psychiatry*, 4, 4. doi:10.3389/fpsy.2013.00004
- Birur, B., Kraguljac, N. V., Shelton, R. C., & Lahti, A. C. (2017). Brain structure, function, and neurochemistry in schizophrenia and bipolar disorder-a systematic review of the magnetic resonance neuroimaging literature. *NPI Schizophr*, 3, 15. doi:10.1038/s41537-017-0013-9
- Bitsch, F., Berger, P., Nagels, A., Falkenberg, I., & Straube, B. (2018). The role of the right temporo-parietal junction in social decision-making. *Hum Brain Mapp*, 39(7), 3072-3085. doi:10.1002/hbm.24061
- Bleuler, E., & Kline, N. S. (1952). *Synopsis of Eugen Bleuler's Dementia praecox, or The group of schizophrenias*. New York,: International Universities Press.
- Blond, B. N., Fredericks, C. A., & Blumberg, H. P. (2012). Functional neuroanatomy of bipolar disorder: structure, function, and connectivity in an amygdala-anterior paralimbic neural system. *Bipolar Disord*, 14(4), 340-355. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01015.x
- Blumberg, H. P., Donegan, N. H., Sanislow, C. A., Collins, S., Lacadie, C., Skudlarski, P., . . . Krystal, J. H. (2005). Preliminary evidence for medication effects on functional abnormalities in the amygdala and anterior cingulate in bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 183(3), 308-313. doi:10.1007/s00213-005-0156-7
- Bo, Q., Mao, Z., Li, X., Wang, Z., Wang, C., & Ma, X. (2017). Use of the MATRICS consensus cognitive battery (MCCB) to evaluate cognitive deficits in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 12(4), e0176212. doi:10.1371/journal.pone.0176212
- Bohl, V., & van den Bos, W. (2012). Toward an integrative account of social cognition: marrying theory of mind and interactionism to study the interplay of Type 1 and Type 2 processes. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 274.
- Bora, E. (2017a). A comparative meta-analysis of neurocognition in first-degree relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Eur Psychiatry*, 45, 121-128. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.06.003
- Bora, E. (2017b). Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord*, 229, 125-134. doi:10.1016/j.jad.2017.12.057

- Bora, E., Bartholomeusz, C., & Pantelis, C. (2016). Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder. *Psychol Med*, *46*(2), 253-264. doi:10.1017/S0033291715001993
- Bora, E., Fornito, A., Yucel, M., & Pantelis, C. (2012). The effects of gender on grey matter abnormalities in major psychoses: a comparative voxelwise meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*, *42*(2), 295-307. doi:10.1017/S0033291711001450
- Bora, E., Fornito, A., Yücel, M., & Pantelis, C. (2011). The effects of gender on grey matter abnormalities in major psychoses: a comparative voxelwise meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological Medicine*, *42*(2), 295-307. doi:10.1017/S0033291711001450
- Bora, E., & Pantelis, C. (2013). Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*, *144*(1-3), 31-36. doi:10.1016/j.schres.2012.12.013
- Bora, E., & Pantelis, C. (2015). Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull*, *41*(5), 1095-1104. doi:10.1093/schbul/sbu198
- Bora, E., & Pantelis, C. (2016). Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: A meta-analysis. *Schizophr Res*, *175*(1-3), 72-78. doi:10.1016/j.schres.2016.04.018
- Bora, E., Vahip, S., Gonul, A. S., Akdeniz, F., Alkan, M., Ogut, M., & Eryavuz, A. (2005). Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, *112*(2), 110-116. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00570.x
- Bora, E., Veznedaroglu, B., & Vahip, S. (2016). Theory of mind and executive functions in schizophrenia and bipolar disorder: A cross-diagnostic latent class analysis for identification of neuropsychological subtypes. *Schizophr Res*, *176*(2-3), 500-505. doi:10.1016/j.schres.2016.06.007
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br J Psychiatry*, *195*(6), 475-482. doi:10.1192/bjp.bp.108.055731
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2010). Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord*, *127*(1-3), 1-9. doi:10.1016/j.jad.2010.02.117
- Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C., & Berk, M. (2011). Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta psychiatrica scandinavica*, *123*(3), 165-174.
- Bottiroli, S., Cavallini, E., Ceccato, I., Vecchi, T., & Lecce, S. (2016). Theory of Mind in aging: Comparing cognitive and affective components in the faux pas test. *Arch Gerontol Geriatr*, *62*, 152-162. doi:10.1016/j.archger.2015.09.009
- Bourne, C., Aydemir, O., Balanza-Martinez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T., . . . Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, *128*(3), 149-162. doi:10.1111/acps.12133
- Brissos, S., Palhava, F., Marques, J. G., Mexia, S., Carmo, A. L., Carvalho, M., . . . Figueira, M. L. (2012). The Portuguese version of the Personal and Social Performance Scale (PSP): reliability, validity, and relationship with cognitive measures in hospitalized and community schizophrenia patients. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, *47*(7), 1077-1086. doi:10.1007/s00127-011-0412-6
- Brosnan, M., Ashwin, C., Walker, I., & Donaghue, J. (2010). Can an 'Extreme Female Brain' be characterised in terms of psychosis? *Personality and Individual Differences*, *49*(7), 738-742. doi:10.1016/j.paid.2010.06.018

- Brotman, M. A., Deveney, C. M., Thomas, L. A., Hinton, K. E., Yi, J. Y., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2014). Parametric modulation of neural activity during face emotion processing in unaffected youth at familial risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *16*(7), 756-763. doi:10.1111/bdi.12193
- Brown, E. C., Tas, C., Can, H., Esen-Danaci, A., & Brune, M. (2014). A closer look at the relationship between the subdomains of social functioning, social cognition and symptomatology in clinically stable patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry*, *55*(1), 25-32. doi:10.1016/j.comppsy.2013.10.001
- Brugger, S. P., & Howes, O. D. (2017). Heterogeneity and Homogeneity of Regional Brain Structure in Schizophrenia: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, *74*(11), 1104-1111. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.2663
- Brune, M., Ozgurdal, S., Ansorge, N., von Reventlow, H. G., Peters, S., Nicolas, V., . . . Lissek, S. (2011). An fMRI study of "theory of mind" in at-risk states of psychosis: comparison with manifest schizophrenia and healthy controls. *Neuroimage*, *55*(1), 329-337. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.12.018
- Brune, M., Schobel, A., Karau, R., Faustmann, P. M., Dermietzel, R., Juckel, G., & Petrasch-Parwez, E. (2011). Neuroanatomical correlates of suicide in psychosis: the possible role of von Economo neurons. *PLoS One*, *6*(6), e20936. doi:10.1371/journal.pone.0020936
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*, *1124*, 1-38. doi:10.1196/annals.1440.011
- Burgess, P. M., Harris, M. G., Coombs, T., & Pirkis, J. E. (2017). A systematic review of clinician-rated instruments to assess adults' levels of functioning in specialised public sector mental health services. *Aust N Z J Psychiatry*, *51*(4), 338-354. doi:10.1177/0004867416688098
- Burns, J. (2007). *The descent of madness: evolutionary origins of psychosis and the social brain*: Routledge.
- Burns, J. K. (2006). Psychosis: a costly by-product of social brain evolution in Homo sapiens. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *30*(5), 797-814. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.01.006
- Bzdok, D., Langner, R., Schilbach, L., Jakobs, O., Roski, C., Caspers, S., . . . Eickhoff, S. B. (2013). Characterization of the temporo-parietal junction by combining data-driven parcellation, complementary connectivity analyses, and functional decoding. *Neuroimage*, *81*, 381-392. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.046
- Caldeira, S. (2012). *Neurocognição, cognição social e funcionamento em doentes bipolares eutímicos*. (Ph. D.), Universidade de Coimbra, Coimbra.
- Caletti, E., Paoli, R. A., Fiorentini, A., Cigliobianco, M., Zugno, E., Serati, M., . . . Altamura, A. C. (2013). Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data. *Front Hum Neurosci*, *7*, 661. doi:10.3389/fnhum.2013.00661
- Cao, B., Mwangi, B., Passos, I. C., Wu, M. J., Keser, Z., Zunta-Soares, G. B., . . . Soares, J. C. (2017). Lifespan Gyrfication Trajectories of Human Brain in Healthy Individuals and Patients with Major Psychiatric Disorders. *Sci Rep*, *7*(1), 511. doi:10.1038/s41598-017-00582-1
- Cao, B., Passos, I. C., Wu, M. J., Zunta-Soares, G. B., Mwangi, B., & Soares, J. C. (2017). Brain gyrfication and neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, *135*(6), 612-613. doi:10.1111/acps.12738
- Carrington, S. J., & Bailey, A. J. (2009). Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Hum Brain Mapp*, *30*(8), 2313-2335. doi:10.1002/hbm.20671

- Carter, C. S., Barch, D. M., Gur, R., Gur, R., Pinkham, A., & Ochsner, K. (2009). CNTRICS final task selection: social cognitive and affective neuroscience-based measures. *Schizophr Bull*, *35*(1), 153-162. doi:10.1093/schbul/sbn157
- Cauda, F., Torta, D. M., Sacco, K., D'Agata, F., Geda, E., Duca, S., . . . Vercelli, A. (2013). Functional anatomy of cortical areas characterized by Von Economo neurons. *Brain Struct Funct*, *218*(1), 1-20. doi:10.1007/s00429-012-0382-9
- Cavaco, S., Goncalves, A., Pinto, C., Almeida, E., Gomes, F., Moreira, I., . . . Teixeira-Pinto, A. (2013). Semantic fluency and phonemic fluency: regression-based norms for the Portuguese population. *Arch Clin Neuropsychol*, *28*(3), 262-271. doi:10.1093/arclin/act001
- Cavaco, S., Gonçalves, A., Pinto, C., Almeida, E., Gomes, F., Moreira, I., . . . Teixeira-Pinto, A. (2013). Trail Making Test: Regression-based norms for the Portuguese population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *28*(2), 189-198.
- Chan, R. C., Di, X., McAlonan, G. M., & Gong, Q. Y. (2011). Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull*, *37*(1), 177-188. doi:10.1093/schbul/sbp073
- Ciaramelli, E., Grady, C. L., & Moscovitch, M. (2008). Top-down and bottom-up attention to memory: a hypothesis (AtoM) on the role of the posterior parietal cortex in memory retrieval. *Neuropsychologia*, *46*(7), 1828-1851. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.022
- Ciaramidaro, A., Bölte, S., Schlitt, S., Hainz, D., Poustka, F., Weber, B., . . . Walter, H. (2015). Schizophrenia and autism as contrasting minds: neural evidence for the hypo-hyper-intentionality hypothesis. *Schizophr Bull*, *41*(1), 171-179. doi:10.1093/schbul/sbu124
- Cohen, A. S., Saperstein, A. M., Gold, J. M., Kirkpatrick, B., Carpenter, W. T., Jr., & Buchanan, R. W. (2007). Neuropsychology of the deficit syndrome: new data and meta-analysis of findings to date. *Schizophr Bull*, *33*(5), 1201-1212. doi:10.1093/schbul/sbl066
- Combs, D. R., Penn, D. L., Wicher, M., & Waldheter, E. (2007). The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cogn Neuropsychiatry*, *12*(2), 128-143. doi:10.1080/13546800600787854
- Comparelli, A., Corigliano, V., Lamis, D. A., De Carolis, A., Stampatore, L., De Pisa, E., . . . Pompili, M. (2017). Positive symptoms and social cognition impairment affect severity of suicidal ideation in schizophrenia. *Schizophr Res*. doi:10.1016/j.schres.2017.07.027
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, *58*(3), 306-324. doi:10.1016/j.neuron.2008.04.017
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*, *3*(3), 201-215. doi:10.1038/nrn755
- Corradi-Dell'Acqua, C., Ronchi, R., Thomasson, M., Bernati, T., Saj, A., & Vuilleumier, P. (2020). Deficits in cognitive and affective theory of mind relate to dissociated lesion patterns in prefrontal and insular cortex. *Cortex*, *128*, 218-233. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.03.019>
- Corrigan, P. W., & Addis, I. B. (1995). The effects of cognitive complexity on a social sequencing task in schizophrenia. *Schizophr Res*, *16*(2), 137-144.
- Couture, S. M., Penn, D. L., & Roberts, D. L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull*, *32 Suppl 1*, S44-63. doi:10.1093/schbul/sbl029
- Craddock, N., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2009). Psychosis genetics: modeling the relationship between schizophrenia, bipolar disorder, and mixed (or "schizoaffective") psychoses. *Schizophr Bull*, *35*(3), 482-490. doi:10.1093/schbul/sbp020

- Crespi, B., & Badcock, C. (2008). Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain. *Behav Brain Sci*, *31*(3), 241-261; discussion 261-320. doi:10.1017/S0140525X08004214
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics, C. (2013). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*, *381*(9875), 1371-1379. doi:10.1016/S0140-6736(12)62129-1
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics, C., Lee, S. H., Ripke, S., Neale, B. M., Faraone, S. V., Purcell, S. M., . . . International Inflammatory Bowel Disease Genetics, C. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet*, *45*(9), 984-994. doi:10.1038/ng.2711
- Crow, T. J. (1997). Is schizophrenia the price that Homo sapiens pays for language? *Schizophrenia Research*, *28*(2-3), 127-141. doi:10.1016/S0920-9964(97)00110-2
- Crow, T. J., Chance, S. A., Priddle, T. H., Radua, J., & James, A. C. (2013). Laterality interacts with sex across the schizophrenia/bipolarity continuum: an interpretation of meta-analyses of structural MRI. *Psychiatry Res*, *210*(3), 1232-1244. doi:10.1016/j.psychres.2013.07.043
- Croxson, P. L., Forkel, S. J., Cerliani, L., & Thiebaut de Schotten, M. (2018). Structural Variability Across the Primate Brain: A Cross-Species Comparison. *Cereb Cortex*, *28*(11), 3829-3841. doi:10.1093/cercor/bhx244
- Cusi, A. M., Nazarov, A., Holshausen, K., Macqueen, G. M., & McKinnon, M. C. (2012). Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders. *J Psychiatry Neurosci*, *37*(3), 154-169. doi:10.1503/jpn.100179
- d'Albis, M. A., & Houenou, J. (2015). The Kraepelinian dichotomy viewed by neuroimaging. *Schizophr Bull*, *41*(2), 330-335. doi:10.1093/schbul/sbu174
- Dahnke, R., Yotter, R. A., & Gaser, C. (2013). Cortical thickness and central surface estimation. *Neuroimage*, *65*, 336-348. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.09.050
- de Almeida, J. C., Gusmão, R., Talina, M., & Xavier, M. (1996). Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) versão Ampliada (4.0) Portuguesa: Escala, pontos de ancoragem e manual de administração.
- De Peri, L., Crescini, A., Deste, G., Fusar-Poli, P., Sacchetti, E., & Vita, A. (2012). Brain structural abnormalities at the onset of schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis of controlled magnetic resonance imaging studies. *Curr Pharm Des*, *18*(4), 486-494.
- DelBello, M. P., Hanseman, D., Adler, C. M., Fleck, D. E., & Strakowski, S. M. (2007). Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry*, *164*(4), 582-590. doi:10.1176/ajp.2007.164.4.582
- Dinsdale, N., Morkkonen, M., & Crespi, B. (2016). The 'extreme female brain': increased cognitive empathy as a dimension of psychopathology. *Evolution and Human Behavior*, *37*(4), 323-336. doi:10.1016/j.evolhumbehav.2016.02.003
- Donohoe, G., Duignan, A., Hargreaves, A., Morris, D. W., Rose, E., Robertson, D., . . . Corvin, A. (2012). Social cognition in bipolar disorder versus schizophrenia: comparability in mental state decoding deficits. *Bipolar Disord*, *14*(7), 743-748. doi:10.1111/bdi.12011
- Doucet, G. E., Bassett, D. S., Yao, N., Glahn, D. C., & Frangou, S. (2017). The Role of Intrinsic Brain Functional Connectivity in Vulnerability and Resilience to Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*, *174*(12), 1214-1222. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17010095
- Du, Y., Pearlson, G. D., Liu, J., Sui, J., Yu, Q., He, H., . . . Calhoun, V. D. (2015). A group ICA based framework for evaluating resting fMRI markers when disease categories are unclear: application to schizophrenia, bipolar, and schizoaffective disorders. *Neuroimage*, *122*, 272-280. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.07.054
- Dunbar, R. I. M. (1998). The social brain hypothesis. *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews*, *6*(5), 178-190. doi:10.1002/(sici)1520-6505(1998)6:5<178::aid-evan5>3.0.co;2-8

- Duno, R., Pousa, E., Miguelez, M., Montalvo, I., Suarez, D., & Tobena, A. (2009). Suicidality connected with mentalizing anomalies in schizophrenia: a study with stabilized outpatients. *Ann N Y Acad Sci*, *1167*, 207-211. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04602.x
- Eddy, C. M., Cavanna, A. E., Rickards, H. E., & Hansen, P. C. (2016). Temporo-parietal dysfunction in Tourette syndrome: Insights from an fMRI study of Theory of Mind. *Journal of Psychiatric Research*, *81*, 102-111. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.002>
- Ellison-Wright, I., & Bullmore, E. (2010). Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, *117*(1), 1-12. doi:10.1016/j.schres.2009.12.022
- Espírito-Santo, H., Pires, C. F., Garcia, I. Q., Daniel, F., Silva, A. G. d., & Fazio, R. L. (2017). Preliminary validation of the Portuguese Edinburgh Handedness Inventory in an adult sample. *Applied Neuropsychology: Adult*, *24*(3), 275-287. doi:10.1080/23279095.2017.1290636
- Etkin, A. (2019). A Reckoning and Research Agenda for Neuroimaging in Psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, *176*(7), 507-511. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19050521
- Fanning, J. R., Bell, M. D., & Fiszdon, J. M. (2012). Is it possible to have impaired neurocognition but good social cognition in schizophrenia? *Schizophr Res*, *135*(1-3), 68-71. doi:10.1016/j.schres.2011.12.009
- Fehr, E., & Gächter, S. (2002). Altruistic punishment in humans. *Nature*, *415*(6868), 137-140. doi:10.1038/415137a
- Fett, A. K., Viechtbauer, W., Dominguez, M. D., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, *35*(3), 573-588. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.07.001
- Filmer, H. L., Fox, A., & Dux, P. E. (2019). Causal evidence of right temporal parietal junction involvement in implicit Theory of Mind processing. *Neuroimage*, *196*, 329-336. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.04.032
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(20), 11050-11055.
- Fiszdon, J. M., & Davidson, C. A. (2019). Chapter Eleven - Social cognitive interventions. In K. E. Lewandowski & A. A. Moustafa (Eds.), *Social Cognition in Psychosis* (pp. 269-293): Academic Press.
- Foland-Ross, L. C., Bookheimer, S. Y., Lieberman, M. D., Sugar, C. A., Townsend, J. D., Fischer, J., . . . Altshuler, L. L. (2012). Normal amygdala activation but deficient ventrolateral prefrontal activation in adults with bipolar disorder during euthymia. *Neuroimage*, *59*(1), 738-744. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.07.054
- Foland-Ross, L. C., Thompson, P. M., Sugar, C. A., Madsen, S. K., Shen, J. K., Penfold, C., . . . Altshuler, L. L. (2011). Investigation of cortical thickness abnormalities in lithium-free adults with bipolar I disorder using cortical pattern matching. *Am J Psychiatry*, *168*(5), 530-539. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10060896
- Foland, L. C., Altshuler, L. L., Bookheimer, S. Y., Eisenberger, N., Townsend, J., & Thompson, P. M. (2008). Evidence for deficient modulation of amygdala response by prefrontal cortex in bipolar mania. *Psychiatry Res*, *162*(1), 27-37. doi:10.1016/j.psychresns.2007.04.007
- Frank, E., Kupfer, D. J., Thase, M. E., Mallinger, A. G., Swartz, H. A., Fagiolini, A. M., . . . Monk, T. (2005). Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *62*(9), 996-1004. doi:10.1001/archpsyc.62.9.996
- Frith, C. D., & Frith, U. (2008). Implicit and explicit processes in social cognition. *Neuron*, *60*(3), 503-510.

- Fujiwara, H., Yassin, W., & Murai, T. (2015). Neuroimaging studies of social cognition in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, *69*(5), 259-267. doi:10.1111/pcn.12258
- Fusar-Poli, P., Smieskova, R., Kempton, M. J., Ho, B. C., Andreasen, N. C., & Borgwardt, S. (2013). Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev*, *37*(8), 1680-1691. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.06.001
- Garcia, S., Fuentes, I., Ruíz, J., Gallach, E., & Roder, V. (2003). Application of the IPT in a Spanish Sample: Evaluation of the "Social Perception Subprogramme". *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, *3*(2), 299-310.
- Geng, J. J., & Vossel, S. (2013). Re-evaluating the role of TPJ in attentional control: contextual updating? *Neurosci Biobehav Rev*, *37*(10 Pt 2), 2608-2620. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.08.010
- Gilaie-Dotan, S., Kanai, R., Bahrami, B., Rees, G., & Saygin, A. P. (2013). Neuroanatomical correlates of biological motion detection. *Neuropsychologia*, *51*(3), 457-463. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.11.027
- Gintis, H., Smith, E. A., & Bowles, S. (2001). Costly signaling and cooperation. *J Theor Biol*, *213*(1), 103-119. doi:10.1006/jtbi.2001.2406
- Glahn, D. C., Laird, A. R., Ellison-Wright, I., Thelen, S. M., Robinson, J. L., Lancaster, J. L., . . . Fox, P. T. (2008). Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry*, *64*(9), 774-781. doi:10.1016/j.biopsych.2008.03.031
- Goghari, V. M., & Sponheim, S. R. (2013). More pronounced deficits in facial emotion recognition for schizophrenia than bipolar disorder. *Compr Psychiatry*, *54*(4), 388-397. doi:10.1016/j.comppsy.2012.10.012
- Golden, C. J., & Freshwater, S. M. (1978). *Stroop color and word test*: Stoelting Chicago.
- Goldman, A. L., Pezawas, L., Mattay, V. S., Fische, B., Verchinski, B. A., Chen, Q., . . . Meyer-Lindenberg, A. (2009). Widespread reductions of cortical thickness in schizophrenia and spectrum disorders and evidence of heritability. *Arch Gen Psychiatry*, *66*(5), 467-477. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.24
- Grave, J., Soares, S. C., Martins, M. J., & Madeira, N. (2017). Facial emotion processing in schizophrenia: a review of behavioural and neural correlates. *International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health*(4(Suppl. 3)). doi:10.21035/ijcnmh.2017.4(Suppl.3).S06
- Grave, J., Soares, S. C., Morais, S., Rodrigues, P., & Madeira, N. (2017). The effects of perceptual load in processing emotional facial expression in psychotic disorders. *Psychiatry Res*, *250*, 121-128. doi:10.1016/j.psychres.2017.01.028
- Green, M. F., Bearden, C. E., Cannon, T. D., Fiske, A. P., Helleman, G. S., Horan, W. P., . . . Nuechterlein, K. H. (2012). Social cognition in schizophrenia, Part 1: performance across phase of illness. *Schizophr Bull*, *38*(4), 854-864. doi:10.1093/schbul/sbq171
- Green, M. F., & Harvey, P. D. (2014). Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn*, *1*(1), e1-e9. doi:10.1016/j.scog.2014.02.001
- Green, M. F., Helleman, G., Horan, W. P., Lee, J., & Wynn, J. K. (2012). From perception to functional outcome in schizophrenia: modeling the role of ability and motivation. *Arch Gen Psychiatry*, *69*(12), 1216-1224. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.652
- Green, M. F., & Horan, W. P. (2010). Social Cognition in Schizophrenia. *Current Directions in Psychological Science*, *19*(4), 243-248. doi:10.1177/0963721410377600
- Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2015). Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, *16*(10), 620-631. doi:10.1038/nrn4005
- Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res*, *72*(1), 41-51. doi:10.1016/j.schres.2004.09.009

- Green, M. F., Lee, J., & Ochsner, K. N. (2013). Adapting social neuroscience measures for schizophrenia clinical trials, Part 1: ferrying paradigms across perilous waters. *Schizophr Bull*, *39*(6), 1192-1200. doi:10.1093/schbul/sbt131
- Green, M. F., Olivier, B., Crawley, J. N., Penn, D. L., & Silverstein, S. (2005). Social cognition in schizophrenia: recommendations from the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference. *Schizophr Bull*, *31*(4), 882-887. doi:10.1093/schbul/sbi049
- Green, M. F., Penn, D. L., Bentall, R., Carpenter, W. T., Gaebel, W., Gur, R. C., . . . Heinsen, R. (2008). Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull*, *34*(6), 1211-1220. doi:10.1093/schbul/sbm145
- Guilera, G., Pino, O., Gómez-Benito, J., & Rojo, J. E. (2009). Antipsychotic effects on cognition in schizophrenia: A meta-analysis of randomised controlled trials. *The European Journal of Psychiatry*, *23*, 77-89.
- Guma, E., Devenyi, G. A., Malla, A., Shah, J., Chakravarty, M. M., & Pruessner, M. (2017). Neuroanatomical and Symptomatic Sex Differences in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis. *Front Psychiatry*, *8*, 291. doi:10.3389/fpsy.2017.00291
- Hamilton, W. D. (1964). The genetical evolution of social behaviour. I. *J Theor Biol*, *7*(1), 1-16.
- Hammerschlag, A. R., de Leeuw, C. A., Middeldorp, C. M., & Polderman, T. J. C. (2019). Synaptic and brain-expressed gene sets relate to the shared genetic risk across five psychiatric disorders. *Psychol Med*, 1-11. doi:10.1017/S0033291719001776
- Hashimoto, N., Ito, Y. M., Okada, N., Yamamori, H., Yasuda, Y., Fujimoto, M., . . . Cocoro. (2018). The effect of duration of illness and antipsychotics on subcortical volumes in schizophrenia: Analysis of 778 subjects. *Neuroimage Clin*, *17*, 563-569. doi:10.1016/j.nicl.2017.11.004
- Hassel, S., Almeida, J. R., Kerr, N., Nau, S., Ladouceur, C. D., Fissell, K., . . . Phillips, M. L. (2008). Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: no associations with psychotropic medication load. *Bipolar Disord*, *10*(8), 916-927. doi:10.1111/j.1399-5618.2008.00641.x
- Hausberg, M. C., Schulz, H., Piegler, T., Happach, C. G., Klopper, M., Brutt, A. L., . . . Andreas, S. (2012). Is a self-rated instrument appropriate to assess mentalization in patients with mental disorders? Development and first validation of the mentalization questionnaire (MZQ). *Psychother Res*, *22*(6), 699-709. doi:10.1080/10503307.2012.709325
- Heberlein, A. S., Adolphs, R., Tranel, D., & Damasio, H. (2004). Cortical Regions for Judgments of Emotions and Personality Traits from Point-light Walkers. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*(7), 1143-1158. doi:10.1162/0898929041920423
- Heider, F., & Simmel, M. (1944). An experimental study of apparent behavior. *The American journal of psychology*, *57*(2), 243-259.
- Hermans, K., Achterhof, R., Myin-Germeys, I., Kasanova, Z., Kirtley, O., & Schneider, M. (2019). Chapter Ten - Improving ecological validity in research on social cognition. In K. E. Lewandowski & A. A. Moustafa (Eds.), *Social Cognition in Psychosis* (pp. 249-268): Academic Press.
- Hibar, D. P., Westlye, L. T., Doan, N. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., Ching, C. R. K., . . . Andreassen, O. A. (2018). Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*, *23*(4), 932-942. doi:10.1038/mp.2017.73
- Hibar, D. P., Westlye, L. T., van Erp, T. G., Rasmussen, J., Leonardo, C. D., Faskowitz, J., . . . Andreassen, O. A. (2016). Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, *21*(12), 1710-1716. doi:10.1038/mp.2015.227

- Hill, J., Inder, T., Neil, J., Dierker, D., Harwell, J., & Van Essen, D. (2010). Similar patterns of cortical expansion during human development and evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *107*(29), 13135-13140. doi:10.1073/pnas.1001229107
- Hoffmann, F., Koehne, S., Steinbeis, N., Dziobek, I., & Singer, T. (2016). Preserved Self-other Distinction During Empathy in Autism is Linked to Network Integrity of Right Supramarginal Gyrus. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *46*(2), 637-648. doi:10.1007/s10803-015-2609-0
- Hogstrom, L. J., Westlye, L. T., Walhovd, K. B., & Fjell, A. M. (2013). The structure of the cerebral cortex across adult life: age-related patterns of surface area, thickness, and gyrfication. *Cereb Cortex*, *23*(11), 2521-2530. doi:10.1093/cercor/bhs231
- Hooker, C. I., Bruce, L., Fisher, M., Verosky, S. C., Miyakawa, A., & Vinogradov, S. (2012). Neural activity during emotion recognition after combined cognitive plus social cognitive training in schizophrenia. *Schizophr Res*, *139*(1-3), 53-59. doi:10.1016/j.schres.2012.05.009
- Horan, W. P., Kern, R. S., Tripp, C., Helleman, G., Wynn, J. K., Bell, M., . . . Green, M. F. (2011). Efficacy and specificity of social cognitive skills training for outpatients with psychotic disorders. *J Psychiatr Res*, *45*(8), 1113-1122. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.01.015
- Hyde, D. C., Simon, C. E., Ting, F., & Nikolaeva, J. I. (2018). Functional Organization of the Temporal-Parietal Junction for Theory of Mind in Preverbal Infants: A Near-Infrared Spectroscopy Study. *J Neurosci*, *38*(18), 4264-4274. doi:10.1523/JNEUROSCI.0264-17.2018
- Ibanez, A., Aguado, J., Baez, S., Huepe, D., Lopez, V., Ortega, R., . . . Manes, F. (2014). From neural signatures of emotional modulation to social cognition: individual differences in healthy volunteers and psychiatric participants. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *9*(7), 939-950. doi:10.1093/scan/nst067
- Ivleva, E. I., Clementz, B. A., Dutcher, A. M., Arnold, S. J. M., Jeon-Slaughter, H., Aslan, S., . . . Tamminga, C. A. (2017). Brain Structure Biomarkers in the Psychosis Biotypes: Findings From the Bipolar-Schizophrenia Network for Intermediate Phenotypes. *Biol Psychiatry*, *82*(1), 26-39. doi:10.1016/j.biopsych.2016.08.030
- Ivleva, E. I., Morris, D. W., Moates, A. F., Suppes, T., Thaker, G. K., & Tamminga, C. A. (2010). Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia--bipolar disorder boundary. *Neurosci Biobehav Rev*, *34*(6), 897-921. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.11.022
- Jimenez, A. M., Riedel, P., Lee, J., Reavis, E. A., & Green, M. F. (2019). Linking resting-state networks and social cognition in schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Brain Mapp*, *40*(16), 4703-4715. doi:10.1002/hbm.24731
- Johnstone, E. C., Crow, T. J., Frith, C. D., Husband, J., & Kreel, L. (1976). Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, *2*(7992), 924-926.
- Joseph, R. (1986). Reversal of cerebral dominance for language and emotion in a corpus callosotomy patient. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *49*(6), 628. doi:10.1136/jnnp.49.6.628
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, *13*(2), 261-276.
- Keefe, R. S., Bilder, R. M., Davis, S. M., Harvey, P. D., Palmer, B. W., Gold, J. M., . . . Neurocognitive Working, G. (2007). Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*, *64*(6), 633-647. doi:10.1001/archpsyc.64.6.633
- Kendler, K. S., McGuire, M., Gruenberg, A. M., O'Hare, A., Spellman, M., & Walsh, D. (1993). The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry*, *50*(7), 527-540.
- Kern, R. S., & Horan, W. P. (2010). Definition and Measurement of Neurocognition and Social Cognition. In V. Roder & A. Medalia (Eds.), *Neurocognition and social cognition in*

- schizophrenia patients : basic concepts and treatment* (pp. xi, 178 p.). Basel Switzerland ; New York: Karger.
- Kerr, S. L., & Neale, J. M. (1993). Emotion perception in schizophrenia: specific deficit or further evidence of generalized poor performance? *J Abnorm Psychol*, *102*(2), 312-318.
- Keshavan, M. S., Eack, S. M., Wojtalik, J. A., Prasad, K. M., Francis, A. N., Bhojraj, T. S., . . . Hogarty, S. S. (2011). A broad cortical reserve accelerates response to cognitive enhancement therapy in early course schizophrenia. *Schizophr Res*, *130*(1-3), 123-129. doi:10.1016/j.schres.2011.05.001
- Keshavan, M. S., Morris, D. W., Sweeney, J. A., Pearlson, G., Thaker, G., Seidman, L. J., . . . Tamminga, C. (2011). A dimensional approach to the psychosis spectrum between bipolar disorder and schizophrenia: the Schizo-Bipolar Scale. *Schizophr Res*, *133*(1-3), 250-254. doi:10.1016/j.schres.2011.09.005
- Kestemont, J., Vandekerckhove, M., Ma, N., Van Hoeck, N., & Van Overwalle, F. (2012). Situation and person attributions under spontaneous and intentional instructions: an fMRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *8*(5), 481-493. doi:10.1093/scan/nss022
- Kim, E., Jung, Y. C., Ku, J., Kim, J. J., Lee, H., Kim, S. Y., . . . Cho, H. S. (2009). Reduced activation in the mirror neuron system during a virtual social cognition task in euthymic bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *33*(8), 1409-1416. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.07.019
- Kim, J., Park, S., & Blake, R. (2011). Perception of biological motion in schizophrenia and healthy individuals: a behavioral and FMRI study. *PLoS One*, *6*(5), e19971. doi:10.1371/journal.pone.0019971
- Kirkland, R. A., Peterson, E., Baker, C. A., Miller, S., & Pulos, S. (2013). Meta-analysis reveals adult female superiority in "Reading the Mind in the Eyes" Test. *North American Journal of Psychology*, *15*(1), 121-146.
- Kishida, K. T., King-Casas, B., & Montague, P. R. (2010). Neuroeconomic approaches to mental disorders. *Neuron*, *67*(4), 543-554. doi:10.1016/j.neuron.2010.07.021
- Kohler, C. G., Hoffman, L. J., Eastman, L. B., Healey, K., & Moberg, P. J. (2011). Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: a quantitative review. *Psychiatry Res*, *188*(3), 303-309. doi:10.1016/j.psychres.2011.04.019
- Kohler, C. G., Walker, J. B., Martin, E. A., Healey, K. M., & Moberg, P. J. (2010). Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull*, *36*(5), 1009-1019. doi:10.1093/schbul/sbn192
- Kongs, S. K., Thompson, L. L., Iverson, G. L., & Heaton, R. K. (2000). Wisconsin card sorting test-64 card version (WCST-64). *Odessa, FL: Psychological Assessment Resources*.
- Krabbendam, L., Arts, B., van Os, J., & Aleman, A. (2005). Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res*, *80*(2-3), 137-149. doi:10.1016/j.schres.2005.08.004
- Kravitz, D. J., Saleem, K. S., Baker, C. I., & Mishkin, M. (2011). A new neural framework for visuospatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*, *12*(4), 217-230. doi:10.1038/nrn3008
- Kronbichler, L., Tschernegg, M., Martin, A. I., Schurz, M., & Kronbichler, M. (2017). Abnormal Brain Activation During Theory of Mind Tasks in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophr Bull*, *43*(6), 1240-1250. doi:10.1093/schbul/sbx073
- Kubota, M., Miyata, J., Hirao, K., Fujiwara, H., Kawada, R., Fujimoto, S., . . . Murai, T. (2011). Alexithymia and regional gray matter alterations in schizophrenia. *Neuroscience Research*, *70*(2), 206-213. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neures.2011.01.019>
- Kubota, M., Miyata, J., Yoshida, H., Hirao, K., Fujiwara, H., Kawada, R., . . . Murai, T. (2011). Age-related cortical thinning in schizophrenia. *Schizophr Res*, *125*(1), 21-29. doi:10.1016/j.schres.2010.10.004

- Kucharska-Pietura, K., & Mortimer, A. (2013). Can antipsychotics improve social cognition in patients with schizophrenia? *CNS Drugs*, *27*(5), 335-343. doi:10.1007/s40263-013-0047-0
- Kurtz, M. M., Gagen, E., Rocha, N. B., Machado, S., & Penn, D. L. (2016). Comprehensive treatments for social cognitive deficits in schizophrenia: A critical review and effect-size analysis of controlled studies. *Clin Psychol Rev*, *43*, 80-89. doi:10.1016/j.cpr.2015.09.003
- Kurtz, M. M., & Richardson, C. L. (2012). Social cognitive training for schizophrenia: a meta-analytic investigation of controlled research. *Schizophr Bull*, *38*(5), 1092-1104. doi:10.1093/schbul/sbr036
- Lacadie, C. M., Fulbright, R. K., Rajeevan, N., Constable, R. T., & Papademetris, X. (2008). More accurate Talairach coordinates for neuroimaging using non-linear registration. *Neuroimage*, *42*(2), 717-725.
- Lahera, G., Herrera, S., Reinares, M., Benito, A., Rullas, M., Gonzalez-Cases, J., & Vieta, E. (2015). Hostile attributions in bipolar disorder and schizophrenia contribute to poor social functioning. *Acta Psychiatr Scand*, *131*(6), 472-482. doi:10.1111/acps.12399
- Lahera, G., Ruiz-Murugarren, S., Iglesias, P., Ruiz-Bennasar, C., Herreria, E., Montes, J. M., & Fernandez-Liria, A. (2012). Social cognition and global functioning in bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*, *200*(2), 135-141. doi:10.1097/NMD.0b013e3182438eae
- Lang, D. J., Kopala, L. C., Vidorpe, R. A., Rui, Q., Smith, G. N., Goghari, V. M., . . . Honer, W. G. (2004). Reduced basal ganglia volumes after switching to olanzapine in chronically treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *161*(10), 1829-1836. doi:10.1176/ajp.161.10.1829
- Langdon, R., & Brock, J. (2008). Hypo- or hyper-mentalizing: It all depends upon what one means by "mentalizing". *Behavioral and Brain Sciences*, *31*(3), 274-275. doi:10.1017/s0140525x08004354
- Langdon, R., & Ward, P. (2009). Taking the perspective of the other contributes to awareness of illness in schizophrenia. *Schizophr Bull*, *35*(5), 1003-1011. doi:10.1093/schbul/sbn039
- Lavoie, M. A., Plana, I., Bedard Lacroix, J., Godmaire-Duhaime, F., Jackson, P. L., & Achim, A. M. (2013). Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*, *209*(2), 129-135. doi:10.1016/j.psychres.2012.11.037
- Lawrence, N. S., Williams, A. M., Surguladze, S., Giampietro, V., Brammer, M. J., Andrew, C., . . . Phillips, M. L. (2004). Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biol Psychiatry*, *55*(6), 578-587. doi:10.1016/j.biopsych.2003.11.017
- Lee, J., Altshuler, L., Glahn, D. C., Miklowitz, D. J., Ochsner, K., & Green, M. F. (2013). Social and nonsocial cognition in bipolar disorder and schizophrenia: relative levels of impairment. *Am J Psychiatry*, *170*(3), 334-341. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12040490
- Lee, K. H., Brown, W. H., Egleston, P. N., Green, R. D., Farrow, T. F., Hunter, M. D., . . . Woodruff, P. W. (2006). A functional magnetic resonance imaging study of social cognition in schizophrenia during an acute episode and after recovery. *Am J Psychiatry*, *163*(11), 1926-1933. doi:10.1176/ajp.2006.163.11.1926
- Lee, K. H., & Siegle, G. J. (2012). Common and distinct brain networks underlying explicit emotional evaluation: a meta-analytic study. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *7*(5), 521-534. doi:10.1093/scan/nsp001
- Lee, S. M., Gao, T., & McCarthy, G. (2014). Attributing intentions to random motion engages the posterior superior temporal sulcus. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *9*(1), 81-87. doi:10.1093/scan/nss110
- Lee, S. M., & McCarthy, G. (2016). Functional Heterogeneity and Convergence in the Right Temporoparietal Junction. *Cereb Cortex*, *26*(3), 1108-1116. doi:10.1093/cercor/bhu292

- Lewis, D. A., & Levitt, P. (2002). Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci*, 25, 409-432. doi:10.1146/annurev.neuro.25.112701.142754
- Li, H., Chan, R. C., McAlonan, G. M., & Gong, Q. Y. (2010). Facial emotion processing in schizophrenia: a meta-analysis of functional neuroimaging data. *Schizophr Bull*, 36(5), 1029-1039. doi:10.1093/schbul/sbn190
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Bjork, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*, 373(9659), 234-239. doi:10.1016/S0140-6736(09)60072-6
- Lieberman, J. A., Tollefson, G. D., Charles, C., Zipursky, R., Sharma, T., Kahn, R. S., . . . Group, H. S. (2005). Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 62(4), 361-370. doi:10.1001/archpsyc.62.4.361
- Lieberman, M. D. (2013). *Social : why our brains are wired to connect* (First edition. ed.). New York: Crown Publishers.
- Lo, P., & Siu, A. M. (2015). Social cognition and work performance of persons with schizophrenia in a Chinese population. *Work*, 50(4), 629-636. doi:10.3233/WOR-141828
- Logothetis, N. K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453(7197), 869-878. doi:10.1038/nature06976
- Lombardo, M. V., & Baron-Cohen, S. (2011). The role of the self in mindblindness in autism. *Conscious Cogn*, 20(1), 130-140. doi:10.1016/j.concog.2010.09.006
- Lu, X., Zhong, Y., Ma, Z., Wu, Y., Fox, P. T., Zhang, N., & Wang, C. (2019). Structural imaging biomarkers for bipolar disorder: Meta-analyses of whole-brain voxel-based morphometry studies. *Depress Anxiety*, 36(4), 353-364. doi:10.1002/da.22866
- Luders, E., Kurth, F., Mayer, E. A., Toga, A. W., Narr, K. L., & Gaser, C. (2012). The unique brain anatomy of meditation practitioners: alterations in cortical gyrification. *Front Hum Neurosci*, 6, 34. doi:10.3389/fnhum.2012.00034
- Luders, E., Thompson, P. M., Narr, K. L., Toga, A. W., Jancke, L., & Gaser, C. (2006). A curvature-based approach to estimate local gyrification on the cortical surface. *Neuroimage*, 29(4), 1224-1230. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.049
- Lukoff, D., Liberman, R. P., & Nuechterlein, K. H. (1986). Symptom monitoring in the rehabilitation of schizophrenic patients. *Schizophr Bull*, 12(4), 578-602.
- Lyoo, I. K., Dager, S. R., Kim, J. E., Yoon, S. J., Friedman, S. D., Dunner, D. L., & Renshaw, P. F. (2010). Lithium-induced gray matter volume increase as a neural correlate of treatment response in bipolar disorder: a longitudinal brain imaging study. *Neuropsychopharmacology*, 35(8), 1743-1750. doi:10.1038/npp.2010.41
- Lysaker, P. H., Dimaggio, G., & Brüne, M. (2014). *Social cognition and metacognition in schizophrenia: psychopathology and treatment approaches*. Amsterdam; Boston: Elsevier Academic Press.
- Ma, N., Vandekerckhove, M., Baetens, K., Van Overwalle, F., Seurinck, R., & Fias, W. (2011). Inconsistencies in spontaneous and intentional trait inferences. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(8), 937-950. doi:10.1093/scan/nsr064
- Mackay, C. E., Roddick, E., Barrick, T. R., Lloyd, A. J., Roberts, N., Crow, T. J., . . . Ferrier, I. N. (2010). Sex dependence of brain size and shape in bipolar disorder: an exploratory study. *Bipolar Disord*, 12(3), 306-311. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00804.x
- Madeira, N., Caldeira, S., Bajouco, M., Pereira, A., Martins, M., & Macedo, A. (2016). Social Cognition, Negative Symptoms and Psychosocial Functioning in Schizophrenia. *International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health*(3), 1. doi:10.21035/ijcnmh.2016.3.1
- Madeira, N., Duarte, J., Martins, R., Costa, G., Macedo, A., & Castelo-Branco, M. (2020). Morphometry and gyrification in bipolar disorder and schizophrenia: A comparative MRI study. *NeuroImage: Clinical*, 26, 102220. doi:10.1016/j.nicl.2020.102220

- Madeira, N., Pereira, A., Cabaços, C., Oliveira, P., Caldeira, M., Marques, C., . . . Macedo, A. (2017). [Lendo a Mente nos Olhos: versão portuguesa preliminar.].
- Madre, M., Canales-Rodriguez, E. J., Fuentes-Claramonte, P., Alonso-Lana, S., Salgado-Pineda, P., Guerrero-Pedraza, A., . . . Pomarol-Clotet, E. (2020). Structural abnormality in schizophrenia versus bipolar disorder: A whole brain cortical thickness, surface area, volume and gyrification analyses. *Neuroimage Clin*, *25*, 102131. doi:10.1016/j.nicl.2019.102131
- Maggioni, E., Crespo-Facorro, B., Nenadic, I., Benedetti, F., Gaser, C., Sauer, H., . . . group, E. (2017). Common and distinct structural features of schizophrenia and bipolar disorder: The European Network on Psychosis, Affective disorders and Cognitive Trajectory (ENPACT) study. *PLoS One*, *12*(11), e0188000. doi:10.1371/journal.pone.0188000
- Mahon, P. B., Lee, D. S., Trinh, H., Tward, D., Miller, M. I., Younes, L., . . . Ratnanather, J. T. (2015). Morphometry of the amygdala in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Schizophr Res*, *164*(1-3), 199-202. doi:10.1016/j.schres.2015.02.011
- Malhi, G. S., Lagopoulos, J., Das, P., Moss, K., Berk, M., & Coulston, C. M. (2008). A functional MRI study of Theory of Mind in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*, *10*(8), 943-956. doi:10.1111/j.1399-5618.2008.00643.x
- Malhi, G. S., Lagopoulos, J., Sachdev, P. S., Ivanovski, B., Shnier, R., & Ketter, T. (2007). Is a lack of disgust something to fear? A functional magnetic resonance imaging facial emotion recognition study in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, *9*(4), 345-357. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00485.x
- Mar, R. A. (2011). The neural bases of social cognition and story comprehension. *Annu Rev Psychol*, *62*, 103-134. doi:10.1146/annurev-psych-120709-145406
- Mars, R. B., Sallet, J., Schuffelgen, U., Jbabdi, S., Toni, I., & Rushworth, M. F. (2012). Connectivity-based subdivisions of the human right "temporoparietal junction area": evidence for different areas participating in different cortical networks. *Cereb Cortex*, *22*(8), 1894-1903. doi:10.1093/cercor/bhr268
- Martinez-Aran, A., Torrent, C., Tabares-Seisdedos, R., Salamero, M., Daban, C., Balanza-Martinez, V., . . . Vieta, E. (2008). Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry*, *69*(2), 233-239.
- Martino, D. J., Samame, C., & Strejilevich, S. A. (2017). Social cognition in schizophrenia and bipolar disorder: Just quantitative differences..? *Schizophr Res*, *183*, 164-165. doi:10.1016/j.schres.2016.11.023
- Matsuda, Y., & Ohi, K. (2018). Cortical gyrification in schizophrenia: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *14*, 1861-1869. doi:10.2147/NDT.S145273
- McCleery, A., Lee, J., Joshi, A., Wynn, J. K., Helleman, G. S., & Green, M. F. (2015). Meta-analysis of face processing event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *77*(2), 116-126. doi:10.1016/j.biopsych.2014.04.015
- McEvoy, J. P., Apperson, L. J., Appelbaum, P. S., Ortlip, P., Brecosky, J., Hammill, K., . . . Roth, L. (1989). Insight in schizophrenia. Its relationship to acute psychopathology. *J Nerv Ment Dis*, *177*(1), 43-47.
- McGurk, S. R., & Mueser, K. T. (2008). Response to Cognitive Rehabilitation in Older Versus Younger Persons with Severe Mental Illness. *American Journal of Psychiatric Rehabilitation*, *11*(1), 90-105. doi:10.1080/15487760701853136
- McGurk, S. R., Mueser, K. T., DeRosa, T. J., & Wolfe, R. (2009). Work, recovery, and comorbidity in schizophrenia: a randomized controlled trial of cognitive remediation. *Schizophr Bull*, *35*(2), 319-335. doi:10.1093/schbul/sbn182
- McIntosh, A. M., Moorhead, T. W., McKirdy, J., Hall, J., Sussmann, J. E., Stanfield, A. C., . . . Lawrie, S. M. (2009). Prefrontal gyral folding and its cognitive correlates in bipolar disorder and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, *119*(3), 192-198. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01286.x

- McIntosh, A. M., Whalley, H. C., McKirdy, J., Hall, J., Sussmann, J. E., Shankar, P., . . . Lawrie, S. M. (2008). Prefrontal function and activation in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *165*(3), 378-384. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07020365
- Mendrek, A. (2007). Reversal of normal cerebral sexual dimorphism in schizophrenia: Evidence and speculations. *Medical Hypotheses*, *69*(4), 896-902. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.01.064>
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, *23*(3), 315-336. doi:10.1037/a0014708
- Meyer, E. C., Carrion, R. E., Cornblatt, B. A., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., . . . group, N. (2014). The relationship of neurocognition and negative symptoms to social and role functioning over time in individuals at clinical high risk in the first phase of the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Bull*, *40*(6), 1452-1461. doi:10.1093/schbul/sbt235
- Mier, D., Eisenacher, S., Rausch, F., Englisch, S., Gerchen, M. F., Zamoscik, V., . . . Kirsch, P. (2017). Aberrant activity and connectivity of the posterior superior temporal sulcus during social cognition in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *267*(7), 597-610. doi:10.1007/s00406-016-0737-y
- Mier, D., Sauer, C., Lis, S., Esslinger, C., Wilhelm, J., Gallhofer, B., & Kirsch, P. (2010). Neuronal correlates of affective theory of mind in schizophrenia out-patients: evidence for a baseline deficit. *Psychol Med*, *40*(10), 1607-1617. doi:10.1017/S0033291709992133
- Mishara, A. L., & Goldberg, T. E. (2004). A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry*, *55*(10), 1013-1022. doi:10.1016/j.biopsych.2004.01.027
- Mitchell, R. L. C. (2004). Neural response to emotional prosody in schizophrenia and in bipolar affective disorder. *The British Journal of Psychiatry*, *184*(3), 223-230. doi:10.1192/bjp.184.3.223
- Mizrahi, R., Korostil, M., Starkstein, S. E., Zipursky, R. B., & Kapur, S. (2007). The effect of antipsychotic treatment on Theory of Mind. *Psychological Medicine*, *37*(4), 595-601. doi:10.1017/S0033291706009342
- Molenberghs, P., Johnson, H., Henry, J. D., & Mattingley, J. B. (2016). Understanding the minds of others: A neuroimaging meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, *65*, 276-291. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.03.020
- Moore, G. J., Bebchuk, J. M., Wilds, I. B., Chen, G., & Menji, H. K. (2000). Lithium-induced increase in human brain grey matter. *The Lancet*, *356*(9237), 1241-1242. doi:10.1016/s0140-6736(00)02793-8
- Morgan, C., Lappin, J., Heslin, M., Donoghue, K., Lomas, B., Reininghaus, U., . . . Dazzan, P. (2014). Reappraising the long-term course and outcome of psychotic disorders: the AESOP-10 study. *Psychological Medicine*, *44*(13), 2713-2726. doi:10.1017/s0033291714000282
- Morosini, P. L., Magliano, L., Brambilla, L., Ugolini, S., & Pioli, R. (2000). Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand*, *101*(4), 323-329.
- Nanda, P., Tandon, N., Mathew, I. T., Giakoumatos, C. I., Abhishekh, H. A., Clementz, B. A., . . . Keshavan, M. S. (2014). Local gyrification index in probands with psychotic disorders and their first-degree relatives. *Biol Psychiatry*, *76*(6), 447-455. doi:10.1016/j.biopsych.2013.11.018
- Naughtin, C. K., Horne, K., Schneider, D., Venini, D., York, A., & Dux, P. E. (2017). Do implicit and explicit belief processing share neural substrates? *Hum Brain Mapp*, *38*(9), 4760-4772. doi:10.1002/hbm.23700

- Nenadic, I., Maitra, R., Dietzek, M., Langbein, K., Smesny, S., Sauer, H., & Gaser, C. (2015). Prefrontal gyrification in psychotic bipolar I disorder vs. schizophrenia. *J Affect Disord*, *185*, 104-107. doi:10.1016/j.jad.2015.06.014
- Nenadic, I., Maitra, R., Langbein, K., Dietzek, M., Lorenz, C., Smesny, S., . . . Gaser, C. (2015). Brain structure in schizophrenia vs. psychotic bipolar I disorder: A VBM study. *Schizophr Res*, *165*(2-3), 212-219. doi:10.1016/j.schres.2015.04.007
- Nitzburg, G. C., Burdick, K. E., Malhotra, A. K., & DeRosse, P. (2015). Social cognition in patients with schizophrenia spectrum and bipolar disorders with and without psychotic features. *Schizophrenia Research: Cognition*, *2*(1), 2-7. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.scog.2014.12.003>
- Nortje, G., Stein, D. J., Radua, J., Mataix-Cols, D., & Horn, N. (2013). Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *J Affect Disord*, *150*(2), 192-200. doi:10.1016/j.jad.2013.05.034
- Nose, M., Tansella, M., Thornicroft, G., Schene, A., Becker, T., Veronese, A., . . . Barbu, C. (2008). Is the Defined Daily Dose system a reliable tool for standardizing antipsychotic dosages? *Int Clin Psychopharmacol*, *23*(5), 287-290. doi:10.1097/YIC.0b013e328303ac75
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*, *72*(1), 29-39. doi:10.1016/j.schres.2004.09.007
- Nummenmaa, L., & Calvo, M. G. (2015). Dissociation between recognition and detection advantage for facial expressions: a meta-analysis. *Emotion*, *15*(2), 243-256. doi:10.1037/emo0000042
- Nurnberger, J. I., Jr., Blehar, M. C., Kaufmann, C. A., York-Cooler, C., Simpson, S. G., Harkavy-Friedman, J., . . . Reich, T. (1994). Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch Gen Psychiatry*, *51*(11), 849-859; discussion 863-844.
- Ochsner, K. N. (2008). The social-emotional processing stream: five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biol Psychiatry*, *64*(1), 48-61. doi:10.1016/j.biopsych.2008.04.024
- Okada, N., Fukunaga, M., Yamashita, F., Koshiyama, D., Yamamori, H., Ohi, K., . . . Hashimoto, R. (2016). Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, *21*(10), 1460-1466. doi:10.1038/mp.2015.209
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.
- Pacheco, J. M., Santos, F. C., & Chalub, F. A. (2006). Stern-judging: A simple, successful norm which promotes cooperation under indirect reciprocity. *PLoS Comput Biol*, *2*(12), e178. doi:10.1371/journal.pcbi.0020178
- Palaniyappan, L. (2017). Progressive cortical reorganisation: A framework for investigating structural changes in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, *79*, 1-13. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.04.028
- Palaniyappan, L., & Liddle, P. F. (2014). Diagnostic discontinuity in psychosis: a combined study of cortical gyrification and functional connectivity. *Schizophr Bull*, *40*(3), 675-684. doi:10.1093/schbul/sbt050
- Palaniyappan, L., Mallikarjun, P., Joseph, V., White, T. P., & Liddle, P. F. (2011). Folding of the prefrontal cortex in schizophrenia: regional differences in gyrification. *Biol Psychiatry*, *69*(10), 974-979. doi:10.1016/j.biopsych.2010.12.012
- Passarotti, A. M., Sweeney, J. A., & Pavuluri, M. N. (2010). Emotion processing influences working memory circuits in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *49*(10), 1064-1080. doi:10.1016/j.jaac.2010.07.009

- Patel, G. H., Sestieri, C., & Corbetta, M. (2019). The evolution of the temporoparietal junction and posterior superior temporal sulcus. *Cortex*. doi:10.1016/j.cortex.2019.01.026
- Patel, G. H., Yang, D., Jamerson, E. C., Snyder, L. H., Corbetta, M., & Ferrera, V. P. (2015). Functional evolution of new and expanded attention networks in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(30), 9454. doi:10.1073/pnas.1420395112
- Pato, M. T., Sobell, J. L., Medeiros, H., Abbott, C., Sklar, B. M., Buckley, P. F., . . . Pato, C. N. (2013). The genomic psychiatry cohort: partners in discovery. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *162B*(4), 306-312. doi:10.1002/ajmg.b.32160
- Pelphrey, K. A., Morris, J. P., Michelich, C. R., Allison, T., & McCarthy, G. (2005). Functional anatomy of biological motion perception in posterior temporal cortex: an fMRI study of eye, mouth and hand movements. *Cereb Cortex*, *15*(12), 1866-1876. doi:10.1093/cercor/bhi064
- Pereira, A. T., Nogueira, V., Valente, J., Soares, M. J., Madeira, N., & Azevedo, M. H. (2013). [Entrevista Psiquiátrica para Estudos Genéticos (EP-GENE): apresentação e descrição geral.]
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*, *54*(5), 515-528. doi:10.1016/s0006-3223(03)00171-9
- Pinkham, A. E., Klein, H. S., Hardaway, G. B., Kemp, K. C., & Harvey, P. D. (2018). Neural correlates of social cognitive introspective accuracy in schizophrenia. *Schizophr Res*, *202*, 166-172. doi:10.1016/j.schres.2018.07.001
- Poletti, M., Enrici, I., & Adenzato, M. (2012). Cognitive and affective Theory of Mind in neurodegenerative diseases: Neuropsychological, neuroanatomical and neurochemical levels. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(9), 2147-2164. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.004>
- Poline, J. B., & Brett, M. (2012). The general linear model and fMRI: does love last forever? *Neuroimage*, *62*(2), 871-880. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.133
- Pompili, M., Amador, X. F., Girardi, P., Harkavy-Friedman, J., Harrow, M., Kaplan, K., . . . Tatarelli, R. (2007). Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future. *Ann Gen Psychiatry*, *6*, 10. doi:10.1186/1744-859X-6-10
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, *4*(4), 515-629.
- Purcell, A. L., Phillips, M., & Gruber, J. (2013). In your eyes: does theory of mind predict impaired life functioning in bipolar disorder? *J Affect Disord*, *151*(3), 1113-1119. doi:10.1016/j.jad.2013.06.051
- Quee, P. J., van der Meer, L., Bruggeman, R., de Haan, L., Krabbendam, L., Cahn, W., . . . Aleman, A. (2011). Insight in psychosis: relationship with neurocognition, social cognition and clinical symptoms depends on phase of illness. *Schizophr Bull*, *37*(1), 29-37. doi:10.1093/schbul/sbq133
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*, *17*(12), 1228-1238. doi:10.1038/mp.2012.23
- Reddy, L. F., & Kern, R. S. (2014). Supported employment among veterans with serious mental illness: the role of cognition and social cognition on work outcome. *Schizophr Res Cogn*, *1*(3), 144-148. doi:10.1016/j.scog.2014.09.004
- Reininghaus, U., Böhnke, J. R., Chavez-Baldini, U., Gibbons, R., Ivleva, E., Clementz, B. A., . . . Tamminga, C. A. (2019). Transdiagnostic dimensions of psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *World Psychiatry*, *18*(1), 67-76. doi:10.1002/wps.20607
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills*, *8*(3), 271-276.
- Rey, A. (2002). *Teste de cópia de figuras complexas* (2ª Edição ed.). Lisboa: CEGOC.

- Richard-Devantoy, S., Guillaume, S., Olie, E., Courtet, P., & Jollant, F. (2013). Altered explicit recognition of facial disgust associated with predisposition to suicidal behavior but not depression. *J Affect Disord*, *150*(2), 590-593. doi:10.1016/j.jad.2013.01.049
- Righart, R., Schmidt, P., Dahnke, R., Biberacher, V., Beer, A., Buck, D., . . . Muhlau, M. (2017). Volume versus surface-based cortical thickness measurements: A comparative study with healthy controls and multiple sclerosis patients. *PLoS One*, *12*(7), e0179590. doi:10.1371/journal.pone.0179590
- Rimol, L. M., Nesvag, R., Hagler, D. J., Jr., Bergmann, O., Fennema-Notestine, C., Hartberg, C. B., . . . Dale, A. M. (2012). Cortical volume, surface area, and thickness in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, *71*(6), 552-560. doi:10.1016/j.biopsych.2011.11.026
- Roberts, D. L., & Penn, D. L. (2013). *Social cognition in schizophrenia : from evidence to treatment*. Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Rocha, N. B., & Queiros, C. (2013). Metacognitive and social cognition training (MSCT) in schizophrenia: a preliminary efficacy study. *Schizophr Res*, *150*(1), 64-68. doi:10.1016/j.schres.2013.07.057
- Rotenberg, V. S. (2004). The peculiarity of the right-hemisphere function in depression: solving the paradoxes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *28*(1), 1-13. doi:10.1016/s0278-5846(03)00163-5
- Ruiz, S., Lee, S., Soekadar, S. R., Caria, A., Veit, R., Kircher, T., . . . Sitaram, R. (2013). Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, *34*(1), 200-212. doi:10.1002/hbm.21427
- Ruocco, A. C., Reilly, J. L., Rubin, L. H., Daros, A. R., Gershon, E. S., Tamminga, C. A., . . . Sweeney, J. A. (2014). Emotion recognition deficits in schizophrenia-spectrum disorders and psychotic bipolar disorder: Findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *Schizophr Res*, *158*(1-3), 105-112. doi:10.1016/j.schres.2014.07.001
- Ryan, K. A., Vederman, A. C., Kamali, M., Marshall, D., Weldon, A. L., McInnis, M. G., & Langenecker, S. A. (2013). Emotion perception and executive functioning predict work status in euthymic bipolar disorder. *Psychiatry Res*, *210*(2), 472-478. doi:10.1016/j.psychres.2013.06.031
- Samame, C., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2012). Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach. *Acta Psychiatr Scand*, *125*(4), 266-280. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01808.x
- Samame, C., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2015). An individual task meta-analysis of social cognition in euthymic bipolar disorders. *J Affect Disord*, *173*, 146-153. doi:10.1016/j.jad.2014.10.055
- Samson, D., Apperly, I. A., Chiavarino, C., & Humphreys, G. W. (2004). Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief. *Nat Neurosci*, *7*(5), 499-500. doi:10.1038/nn1223
- Samson, D., Apperly, I. A., Kathirgamanathan, U., & Humphreys, G. W. (2005). Seeing it my way: a case of a selective deficit in inhibiting self-perspective. *Brain*, *128*(Pt 5), 1102-1111. doi:10.1093/brain/awh464
- Sarfati, Y., & Hardy-Baylé, M.-C. (1999). How do people with schizophrenia explain the behaviour of others? A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychological Medicine*, *29*(3), 613-620. doi:10.1017/S0033291799008326
- Satpute, A. B., & Lieberman, M. D. (2006). Integrating automatic and controlled processes into neurocognitive models of social cognition. *Brain Research*, *1079*(1), 86-97. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.01.005>

- Savla, G. N., Vella, L., Armstrong, C. C., Penn, D. L., & Twamley, E. W. (2013). Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr Bull*, *39*(5), 979-992. doi:10.1093/schbul/sbs080
- Saxe, R., & Powell, L. J. (2006). It's the thought that counts: specific brain regions for one component of theory of mind. *Psychol Sci*, *17*(8), 692-699. doi:10.1111/j.1467-9280.2006.01768.x
- Scarpina, F., & Tagini, S. (2017). The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol*, *8*, 557. doi:10.3389/fpsyg.2017.00557
- Schaer, M., Cuadra, M. B., Tamarit, L., Lazeyras, F., Eliez, S., & Thiran, J. (2008). A Surface-Based Approach to Quantify Local Cortical Gyrification. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *27*(2), 161-170. doi:10.1109/TMI.2007.903576
- Schmidt, S. J., Mueller, D. R., & Roder, V. (2011). Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophr Bull*, *37 Suppl 2*, S41-54. doi:10.1093/schbul/sbr079
- Schnack, H. G., Nieuwenhuis, M., van Haren, N. E., Abramovic, L., Scheewe, T. W., Brouwer, R. M., . . . Kahn, R. S. (2014). Can structural MRI aid in clinical classification? A machine learning study in two independent samples of patients with schizophrenia, bipolar disorder and healthy subjects. *Neuroimage*, *84*, 299-306. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.08.053
- Schultz, W. (2004). Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology. *Curr Opin Neurobiol*, *14*(2), 139-147. doi:10.1016/j.conb.2004.03.017
- Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., & Perner, J. (2014). Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, *42*, 9-34. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.01.009
- Seghier, M. L. (2013). The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions. *Neuroscientist*, *19*(1), 43-61. doi:10.1177/1073858412440596
- Seiger, R., Ganger, S., Kranz, G. S., Hahn, A., & Lanzenberger, R. (2018). Cortical Thickness Estimations of FreeSurfer and the CAT12 Toolbox in Patients with Alzheimer's Disease and Healthy Controls. *J Neuroimaging*, *28*(5), 515-523. doi:10.1111/jon.12521
- Serences, J. T., Shomstein, S., Leber, A. B., Golay, X., Egeth, H. E., & Yantis, S. (2005). Coordination of Voluntary and Stimulus-Driven Attentional Control in Human Cortex. *Psychological Science*, *16*(2), 114-122. doi:10.1111/j.0956-7976.2005.00791.x
- Sergi, M., Green, M., Widmark, C., Reist, C., Erhart, S., Braff, D., . . . Mintz, J. (2007). Social Cognition and Neurocognition: Effects of Risperidone, Olanzapine, and Haloperidol. *Am J Psychiatry*, *164*(10), 1585-1592. doi:10.1176/appi.ajp.2007.06091515
- Sestieri, C., Corbetta, M., Romani, G. L., & Shulman, G. L. (2011). Episodic memory retrieval, parietal cortex, and the default mode network: functional and topographic analyses. *J Neurosci*, *31*(12), 4407-4420. doi:10.1523/JNEUROSCI.3335-10.2011
- Shah, C., Zhang, W., Xiao, Y., Yao, L., Zhao, Y., Gao, X., . . . Lui, S. (2017). Common pattern of gray-matter abnormalities in drug-naive and medicated first-episode schizophrenia: a multimodal meta-analysis. *Psychol Med*, *47*(3), 401-413. doi:10.1017/S0033291716002683
- Shamay-Tsoory, S., Harari, H., Szepeswol, O., & Levkovitz, Y. (2009). Neuropsychological evidence of impaired cognitive empathy in euthymic bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *21*(1), 59-67. doi:10.1176/appi.neuropsych.21.1.59
- 10.1176/jnp.2009.21.1.59
- Silani, G., Lamm, C., Ruff, C. C., & Singer, T. (2013). Right supramarginal gyrus is crucial to overcome emotional egocentricity bias in social judgments. *J Neurosci*, *33*(39), 15466-15476. doi:10.1523/JNEUROSCI.1488-13.2013

- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Faerden, A., . . . Andreassen, O. A. (2011). Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophr Bull*, *37*(1), 73-83. doi:10.1093/schbul/sbp034
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Ueland, T., Romm, K. L., Hellvin, T., . . . Andreassen, O. A. (2010). Psychosocial function in schizophrenia and bipolar disorder: Relationship to neurocognition and clinical symptoms. *J Int Neuropsychol Soc*, *16*(5), 771-783. doi:10.1017/S1355617710000573
- Singh, F., Pineda, J., & Cadenhead, K. S. (2011). Association of impaired EEG mu wave suppression, negative symptoms and social functioning in biological motion processing in first episode of psychosis. *Schizophr Res*, *130*(1-3), 182-186. doi:10.1016/j.schres.2011.04.004
- Sotiras, A., Toledo, J. B., Gur, R. E., Gur, R. C., Satterthwaite, T. D., & Davatzikos, C. (2017). Patterns of coordinated cortical remodeling during adolescence and their associations with functional specialization and evolutionary expansion. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *114*(13), 3527-3532. doi:10.1073/pnas.1620928114
- Spalthoff, R., Gaser, C., & Nenadic, I. (2018). Altered gyrification in schizophrenia and its relation to other morphometric markers. *Schizophr Res*, *202*, 195-202. doi:10.1016/j.schres.2018.07.014
- Sperry, S. H., O'Connor, L. K., Ongur, D., Cohen, B. M., Keshavan, M. S., & Lewandowski, K. E. (2015). Measuring Cognition in Bipolar Disorder with Psychosis Using the MATRICS Consensus Cognitive Battery. *J Int Neuropsychol Soc*, *21*(6), 468-472. doi:10.1017/S1355617715000442
- Spreng, R. N., McKinnon, M. C., Mar, R. A., & Levine, B. (2009). The Toronto Empathy Questionnaire: scale development and initial validation of a factor-analytic solution to multiple empathy measures. *J Pers Assess*, *91*(1), 62-71. doi:10.1080/00223890802484381
- Stefanopoulou, E., Manoharan, A., Landau, S., Geddes, J. R., Goodwin, G., & Frangou, S. (2009). Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry*, *21*(4), 336-356. doi:10.1080/09540260902962149
- Steinbeis, N., Bernhardt, B. C., & Singer, T. (2015). Age-related differences in function and structure of rSMG and reduced functional connectivity with DLPFC explains heightened emotional egocentricity bias in childhood. *Social cognitive and affective neuroscience*, *10*(2), 302-310. doi:10.1093/scan/nsu057
- Straube, B., Green, A., Sass, K., & Kircher, T. (2014). Superior temporal sulcus disconnectivity during processing of metaphoric gestures in schizophrenia. *Schizophr Bull*, *40*(4), 936-944. doi:10.1093/schbul/sbt110
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging.
- Tavares, P., Barnard, P. J., & Lawrence, A. D. (2011). Emotional complexity and the neural representation of emotion in motion. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *6*(1), 98-108. doi:10.1093/scan/nsq021
- Taylor, S. F., Kang, J., Brege, I. S., Tso, I. F., Hosanagar, A., & Johnson, T. D. (2012). Meta-analysis of functional neuroimaging studies of emotion perception and experience in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *71*(2), 136-145. doi:10.1016/j.biopsych.2011.09.007
- Thaler, N. S., Allen, D. N., Sutton, G. P., Vertinski, M., & Ringdahl, E. N. (2013). Differential impairment of social cognition factors in bipolar disorder with and without psychotic features and schizophrenia. *J Psychiatr Res*, *47*(12), 2004-2010. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.09.010
- Thompson, A. E., & Voyer, D. (2014). Sex differences in the ability to recognise non-verbal displays of emotion: A meta-analysis. *Cognition and Emotion*, *28*(7), 1164-1195. doi:10.1080/02699931.2013.875889

- Torres, U. S., Portela-Oliveira, E., Borgwardt, S., & Busatto, G. F. (2013). Structural brain changes associated with antipsychotic treatment in schizophrenia as revealed by voxel-based morphometric MRI: an activation likelihood estimation meta-analysis. *BMC Psychiatry*, *13*, 342. doi:10.1186/1471-244x-13-342
- Trivers, R. L. (1971). The Evolution of Reciprocal Altruism. *The Quarterly Review of Biology*, *46*(1), 35-57.
- Turetsky, B. I., Dress, E. M., Braff, D. L., Calkins, M. E., Green, M. F., Greenwood, T. A., . . . Light, G. (2015). The utility of P300 as a schizophrenia endophenotype and predictive biomarker: clinical and socio-demographic modulators in COGS-2. *Schizophrenia research*, *163*(1-3), 53-62. doi:10.1016/j.schres.2014.09.024
- Uddin, L. Q., Iacoboni, M., Lange, C., & Keenan, J. P. (2007). The self and social cognition: the role of cortical midline structures and mirror neurons. *Trends Cogn Sci*, *11*(4), 153-157. doi:10.1016/j.tics.2007.01.001
- Valencia, M., Fresan, A., Barak, Y., Juarez, F., Escamilla, R., & Saracco, R. (2015). Predicting functional remission in patients with schizophrenia: a cross-sectional study of symptomatic remission, psychosocial remission, functioning, and clinical outcome. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *11*, 2339-2348. doi:10.2147/NDT.S87335
- van den Heuvel, M. P., Scholtens, L. H., de Lange, S. C., Pijnenburg, R., Cahn, W., van Haren, N. E. M., . . . Rilling, J. K. (2019). Evolutionary modifications in human brain connectivity associated with schizophrenia. *Brain*, *142*(12), 3991-4002. doi:10.1093/brain/awz330
- van Dongen, J., & Boomsma, D. I. (2013). The evolutionary paradox and the missing heritability of schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *162B*(2), 122-136. doi:10.1002/ajmg.b.32135
- van Erp, T. G., Greve, D. N., Rasmussen, J., Turner, J., Calhoun, V. D., Young, S., . . . Fbirn. (2014). A multi-scanner study of subcortical brain volume abnormalities in schizophrenia. *Psychiatry Res*, *222*(1-2), 10-16. doi:10.1016/j.psychresns.2014.02.011
- van Haren, N. E., Schnack, H. G., Cahn, W., van den Heuvel, M. P., Lepage, C., Collins, L., . . . Kahn, R. S. (2011). Changes in cortical thickness during the course of illness in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *68*(9), 871-880. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.88
- Van Overwalle, F. (2009). Social cognition and the brain: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp*, *30*(3), 829-858. doi:10.1002/hbm.20547
- Van Overwalle, F., & Vandekerckhove, M. (2013). Implicit and explicit social mentalizing: dual processes driven by a shared neural network. *Frontiers in human neuroscience*, *7*, 560.
- Van Rheenen, T. E., Meyer, D., & Rossell, S. L. (2014). Pathways between neurocognition, social cognition and emotion regulation in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, *130*(5), 397-405. doi:10.1111/acps.12295
- Van Rheenen, T. E., & Rossell, S. L. (2014). Objective and subjective psychosocial functioning in bipolar disorder: an investigation of the relative importance of neurocognition, social cognition and emotion regulation. *J Affect Disord*, *162*, 134-141. doi:10.1016/j.jad.2014.03.043
- Vandenbroucke, J. P., von Elm, E., Altman, D. G., Gotzsche, P. C., Mulrow, C. D., Pocock, S. J., . . . initiative, S. (2007). Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*, *147*(8), W163-194.
- Varga, M., Magnusson, A., Flekkoy, K., Ronneberg, U., & Opjordsmoen, S. (2006). Insight, symptoms and neurocognition in bipolar I patients. *J Affect Disord*, *91*(1), 1-9. doi:10.1016/j.jad.2005.09.002
- Vaskinn, A., & Horan, W. P. (2020). Social Cognition and Schizophrenia: Unresolved Issues and New Challenges in a Maturing Field of Research. *Schizophr Bull*, *46*(3), 464-470. doi:10.1093/schbul/sbaa034

- Vaskinn, A., Sundet, K., Friis, S., Simonsen, C., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., . . . Andreassen, O. A. (2007). The effect of gender on emotion perception in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, *116*(4), 263-270. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.00991.x
- Ventura, J., Helleman, G. S., Thames, A. D., Koellner, V., & Nuechterlein, K. H. (2009). Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *113*(2-3), 189-199. doi:10.1016/j.schres.2009.03.035
- Vlad, M., Raucher-Chene, D., Henry, A., & Kaladjian, A. (2018). Functional outcome and social cognition in bipolar disorder: Is there a connection? *Eur Psychiatry*, *52*, 116-125. doi:10.1016/j.eurpsy.2018.05.002
- Walter, H., Schnell, K., Erk, S., Arnold, C., Kirsch, P., Esslinger, C., . . . Meyer-Lindenberg, A. (2011). Effects of a genome-wide supported psychosis risk variant on neural activation during a theory-of-mind task. *Mol Psychiatry*, *16*(4), 462-470. doi:10.1038/mp.2010.18
- Wechsler, D. (2008a). WAIS-III: Manual da escala de inteligência de Wechsler para adultos- Terceira Edição. Lisboa: CEGOC-TEA.
- Wechsler, D. (2008b). WMS-III: Escala de Memória de Wechsler-3ª Edição: Lisboa: Cegoc.
- Whalley, H. C., McKirdy, J., Romaniuk, L., Sussmann, J., Johnstone, E. C., Wan, H. I., . . . Hall, J. (2009). Functional imaging of emotional memory in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord*, *11*(8), 840-856. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00768.x
- Whalley, H. C., Papmeyer, M., Sprooten, E., Lawrie, S. M., Sussmann, J. E., & McIntosh, A. M. (2012). Review of functional magnetic resonance imaging studies comparing bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord*, *14*(4), 411-431. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01016.x
- WHO. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines* (Vol. 1): World Health Organization.
- Wible, C. G. (2012). Hippocampal temporal-parietal junction interaction in the production of psychotic symptoms: a framework for understanding the schizophrenic syndrome. *Front Hum Neurosci*, *6*, 180. doi:10.3389/fnhum.2012.00180
- Willert, A., Mohnke, S., Erk, S., Schnell, K., Romanczuk-Seiferth, N., Quinlivan, E., . . . Walter, H. (2015). Alterations in neural Theory of Mind processing in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives. *Bipolar Disord*, *17*(8), 880-891. doi:10.1111/bdi.12352
- Womer, F. Y., Wang, L., Alpert, K. I., Smith, M. J., Csernansky, J. G., Barch, D. M., & Mamah, D. (2014). Basal ganglia and thalamic morphology in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res*, *223*(2), 75-83. doi:10.1016/j.psychres.2014.05.017
- Woodruff, P. W., Wright, I. C., Bullmore, E. T., Brammer, M., Howard, R. J., Williams, S. C., . . . Murray, R. M. (1997). Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry*, *154*(12), 1676-1682. doi:10.1176/ajp.154.12.1676
- Wykes, T., Reeder, C., Landau, S., Matthiasson, P., Haworth, E., & Hutchinson, C. (2009). Does age matter? Effects of cognitive rehabilitation across the age span. *Schizophr Res*, *113*(2-3), 252-258. doi:10.1016/j.schres.2009.05.025
- Wykes, T., & Spaulding, W. D. (2011). Thinking about the future cognitive remediation therapy-what works and could we do better? *Schizophr Bull*, *37 Suppl 2*, S80-90. doi:10.1093/schbul/sbr064
- Xia, C. H., Ma, Z., Ciric, R., Gu, S., Betzel, R. F., Kaczkurkin, A. N., . . . Satterthwaite, T. D. (2018). Linked dimensions of psychopathology and connectivity in functional brain networks. *Nat Commun*, *9*(1), 3003. doi:10.1038/s41467-018-05317-y
- Yan, Z., Schmidt, S. N. L., Frank, J., Witt, S. H., Hass, J., Kirsch, P., & Mier, D. (2020). Hyperfunctioning of the right posterior superior temporal sulcus in response to neutral

- facial expressions presents an endophenotype of schizophrenia.
Neuropsychopharmacology. doi:10.1038/s41386-020-0637-8
- Yao, L., Lui, S., Liao, Y., Du, M. Y., Hu, N., Thomas, J. A., & Gong, Q. Y. (2013). White matter deficits in first episode schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *45*, 100-106.
doi:10.1016/j.pnpbp.2013.04.019
- Yatham, L. N., Torres, I. J., Malhi, G. S., Frangou, S., Glahn, D. C., Bearden, C. E., . . . Chengappa, K. N. (2010). The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord*, *12*(4), 351-363. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00830.x
- Yotter, R. A., Dahnke, R., Thompson, P. M., & Gaser, C. (2011). Topological correction of brain surface meshes using spherical harmonics. *Hum Brain Mapp*, *32*(7), 1109-1124.
doi:10.1002/hbm.21095
- Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., & Amunts, K. (2013). Development of cortical folding during evolution and ontogeny. *Trends Neurosci*, *36*(5), 275-284.
doi:10.1016/j.tins.2013.01.006

PUBLICAÇÕES E COMUNICAÇÕES

PUBLICAÇÕES

Artigos publicados em revistas científicas internacionais

Madeira N, Caldeira S, Bajouco M, Pereira AT, Martins MJ, Macedo A. Social Cognition, Negative Symptoms and Psychosocial Functioning in Schizophrenia. *International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health*. 2016; 3:1. <http://dx.doi.org/10.21035/ijcnmh.2016.3.1>

Grave J, Soares SC, Martins MJ, Madeira N. Facial emotion processing in schizophrenia: a review of behavioural and neural correlates. *International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health*. 2017; 4(Suppl. 3):S06. [https://doi.org/10.21035/ijcnmh.2017.4\(Suppl.3\).S06](https://doi.org/10.21035/ijcnmh.2017.4(Suppl.3).S06)

Grave J, Soares SC, Morais S, Rodrigues P, Madeira N. The effects of perceptual load in processing facial expressions in psychotic disorders. *Psychiatry Research*. 2017; 250: 121-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.028>

Factor de impacto: 2.466 (JCR)

Quartil: Q1 (SJR – Psychiatry and Mental Health)

Madeira N, Duarte JV, Martins R, Costa GN, Macedo A, Castelo-Branco M. Morphometry and gyrification in bipolar disorder and schizophrenia: a comparative MRI study. *Neuroimage: Clinical*. 2020; 26:102220. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102220>

Factor de impacto: 4.350 (JCR)

Quartil: Q1 (SJR - Radiology, Nuclear Medicine and Imaging; Cognitive Neuroscience; Neurology)

Madeira N, Martins R, Duarte JV, Costa GN, Macedo A, Castelo-Branco M. *A critical functional dissociation between schizophrenia and bipolar disorder in mentalization*. Submetido para publicação.

Resumos publicados em revistas científicas internacionais

Duarte JV, Madeira N, Martins R, Costa GN, Macedo A, Castelo-Branco M. Investigating whole-brain MRI markers in neuropsychiatric disorders – separating disease duration from medication effects in schizophrenia and bipolar disorder. *Front. Cell. Neurosci*. Conference Abstract: XVI Meeting of the Portuguese Society for Neuroscience (SPN2019). DOI: 10.3389/conf.fncel.2019.01.00048

COMUNICAÇÕES

Comunicações orais por convite em reuniões científicas internacionais

Madeira N, Oliveira P, Manadas B, Macedo A. Distinct and common factors in schizophrenia and bipolar disorder: biomarker insights. Simpósio «From populations to genetics, biology and treatment: insights into schizophrenia and mood disorders». *19th WPA World Congress of Psychiatry*. Lisboa (Portugal), 21.08.2019

Comunicações em formato de poster em reuniões científicas internacionais

Grave J, Madeira N, Leite R, Ribeiro J, Santos T, Rodrigues P, Soares SC. Interference by facial expressions under perceptual load in schizophrenia and bipolar disorder. *19th World Congress of Psychiatry*. Lisboa, 21-24.08.2019

Martins P, Wildenberg B, Pereira D, Cabaços C, Pereira AT, Caldeira S, Madeira N, Bos S. Validation of the Portuguese Version of the Mentalization Questionnaire in a sample of college students: preliminary results. *29th European Congress of Psychiatry*. Congresso virtual, 10-13.04.2021 (submetida e aceite)

Comunicações orais por convite em reuniões científicas nacionais

Madeira N. Bases neurais da cognição social em fases iniciais de esquizofrenia e perturbação bipolar. Mesa Redonda no *3º Encontro Nacional do Primeiro Episódio Psicótico*. Hotel Vila Galé, Coimbra, 02.06.2017

Madeira N. Cognição social na doença mental grave: dos processos à intervenção precoce. Mesa Redonda «Temas actuais em intervenção precoce na psicose» no *1º Encontro Nacional das Secções da Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental*. Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade do Porto, Porto, 22.09.2017

Madeira N. Cognição social nas fases iniciais da psicose. Mesa Redonda no *4º Encontro Nacional do Primeiro Episódio Psicótico*. Porto, 13.10.2018

Comunicações orais por convite em reuniões clínicas nacionais

Madeira N. Cognição social: aspectos conceptuais e bases neurais. Segundas-Feiras Psiquiátricas – Reuniões de Formação. Serviço de Psiquiatria do CHUC. Coimbra, 13.01.2014

Madeira N. Cognição social. Reuniões Clínicas do Serviço de Psiquiatria do Hospital Professor Doutor Fernandes da Fonseca. Amadora, 15.07.2015

Madeira N. Cognição Social em Psiquiatria Clínica: foco na doença mental grave. Sessões de formação do CRI Psiquiatria CHUC. Coimbra, 28.11.2019

Comunicações em formato de poster em reuniões científicas nacionais

Madeira N, Pereira AT, Cabaços C, Oliveira P, Caldeira MS, Marques C, Nogueira V, Bajouco M, Oliveira LA, Morais S, Roque C, Araújo A, Macedo. Lendo a Mente nos Olhos – versão portuguesa preliminar. *1as Jornadas de Psicologia Clínica do CHUC*. Coimbra, 23-24.03.2017

Duarte JV, Madeira N, Martins R, Costa GN, Castelo-Branco M. Investigando marcadores neuroimagiológicos na doença mental grave – a influência da duração da doença e efeito dos antipsicóticos na esquizofrenia e doença bipolar. *VI Fórum Neurociências Janssen*. Porto, 24-25.05.2019

Duarte JV, Madeira N, Martins R, Costa GN, Macedo A, Castelo-Branco M. Investigating whole-brain MRI markers in neuropsychiatric disorders – separating disease duration from medication effects in schizophrenia and bipolar disorder. *XVI Meeting of the Portuguese Society for Neuroscience*. Lisboa, 31.05.2019-01.06.2019

ANEXOS

Anexo 1. Parecer da Comissão de Ética da FMUC

COMISSÃO DE ÉTICA DA FMUC

Of. Ref^a **012-CE-2014**

Data 31 / 03 / 2014

C/conhecimento ao aluno

Exmo Senhor

Prof. Doutor Joaquim Neto Murta

Presidente do Conselho Científico

Assunto: Projecto de Investigação no âmbito do Programa de Doutoramento em Ciências da Saúde. (ref^a CE-010/2014)

Candidato(a): Nuno Gonçalo Gomes Fernandes Madeira

Título do Projecto: "Cognição social na perturbação bipolar e esquizofrenia: Caracterização fenotípica e base neural"

A Comissão de Ética da Faculdade de Medicina, após análise do projecto de investigação supra identificado, decidiu emitir o parecer que a seguir se transcreve: "**Parecer Favorável**".

Queira aceitar os meus melhores cumprimentos.

O Presidente,


Prof. Doutor João Manuel Pedroso de Lima

GC

SERVÍÇOS TÉCNICOS DE APOIO À GESTÃO - STAG • COMISSÃO DE ÉTICA

Pólo das Ciências da Saúde • Unidade Central

Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-354 COIMBRA • PORTUGAL

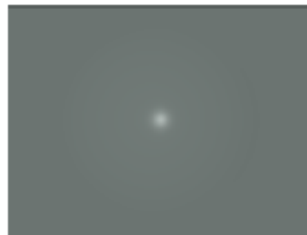
Tel.: +351 239 857 707 (Ext. 542707) | Fax: +351 239 823 236

E-mail: comissaocetica@fmed.uc.pt | www.fmed.uc.pt

Anexo 2. Instruções prévias à experiência em RMf

INSTRUÇÕES PARA A EXPERIÊNCIA

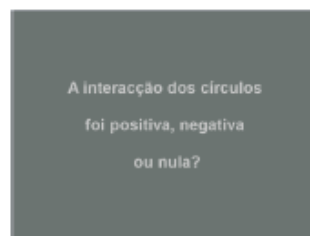
Durante a experiência está deitado(a) dentro do aparelho de ressonância magnética. Sobre a sua cabeça encontra-se um pequeno espelho onde são projetadas as imagens e filmes que vai ver. A experiência é constituída por 4 blocos de 5 minutos cada. Cada bloco começa com vários segundos de fixação.



Segue-se um pequeno filme protagonizado por 2 bolas coloridas. Nalguns dos filmes as bolas interagem entre si, e as interações poderão ser boas, más ou indiferentes. Posto de outro modo, elas podem dar-se bem, e cooperar; também podem dar-se mal, e ser agressivas entre si; ou então podem ignorar-se, mostrando-se relativamente indiferentes. Noutros dos filmes as bolas movem-se como se fossem bolas de bilhar, e naturalmente são neutras umas em relação às outras.



Seguindo essa linha de pensamento, o que lhe vamos pedir é que classifique os seguintes filmes como sendo uma interação positiva, negativa ou neutra (nula).



Anexo 3. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology – STROBE

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *case-control studies*

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls (b) For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed (e) Describe any sensitivity analyses

Results

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed <hr/> (b) Give reasons for non-participation at each stage <hr/> (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders <hr/> (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
Outcome data	15*	Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included <hr/> (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized <hr/> (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

Discussion

Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results

Other information

Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based
---------	----	---

*Give information separately for cases and controls.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>